

Octubre 2023

Sotorasib en cáncer de pulmón de células no pequeñas

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.¹

AUTORES

- Dr. Jhonatan Mejía
- Dr. Agustín Ciapponi
- Dra. Verónica Alfie
- Dr. Joaquín Cantos
- Dr. Federico Augustovski
- Dr. Ariel Bardach
- Dr. Andrés Pichón-Riviere
- Dra. Andrea Alcaraz
- Dr. Sebastián García Martí

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

www.iecs.org.ar/consorcios

Para citar este informe: Mejía, J; Ciapponi, A; Alfie, V; Cantos, J; Augustovski, F; Bardach, A; Pichon-Riviere, A; Alcaraz, A; García Martí, S. **Sotorasib en cáncer de pulmón de células no pequeñas** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 941, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2023. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar

Sotorasib en cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, progresado, con mutación del gen KRAS^{G12C}

EVIDENCIA

- Alta
- Moderada**
- Baja
- Muy baja / Nula

BENEFICIO NETO

- Mayor
- Considerable
- Menor**
- Marginal/Nulo/Incierto/Negativo

COSTO-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO

- Favorable
- Incierto
- No favorable**



La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología.

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

Se define como progresado si presenta progresión de la enfermedad luego de haber recibido al menos una terapia sistémica previa en comparación con otras terapias sistémicas. La evidencia fue considerada moderada debido a que el comparador identificado en los estudios fue únicamente docetaxel, el cual no representa a otras opciones terapéuticas disponibles para este grupo de pacientes. El beneficio neto fue considerado menor debido a que para la supervivencia global se cumplió el criterio de un beneficio neto nulo, mientras que para la supervivencia libre de progresión se cumplió el criterio de beneficio neto considerable.

Conclusiones

Evidencia de moderada calidad sugiere que sotorasib probablemente produce un beneficio neto menor porque, si bien aumenta el tiempo de supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta completa, presenta un resultado similar en la supervivencia global en comparación con docetaxel en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutación del gen KRAS^{G12C} que presenten progresión de la enfermedad de la enfermedad luego de haber recibido al menos una terapia sistémica previa. Aunque se observó que sotorasib mejoró la calidad de vida, este resultado no fue clínicamente relevante. Además, se registraron frecuencias similares de eventos adversos y no se observó una frecuencia elevada de eventos adversos graves entre los grupos. Se debe considerar que docetaxel, como comparador, no representa adecuadamente a la variedad de opciones terapéuticas que este grupo de pacientes podría recibir, y de las cuales no se dispone evidencia.

Las mayoría de las guías de práctica clínica desarrolladas, incluida la de Argentina, recomiendan el uso de sotorasib en cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutación del gen KRAS^{G12C} que presenten progresión de la enfermedad luego de haber recibido al menos una terapia sistémica previa. Cabe destacar que dichas guías subrayan la importancia de que no se debería de haber usado otro inhibidor específico del gen KRAS^{G12C} como tratamiento previo.

El uso de sotorasib en este grupo de pacientes no está explícitamente cubierto en las políticas de salud de la mayoría de los países de Latinoamérica. Los financiadores de Estados Unidos de Norteamérica brindan cobertura para sotorasib, mientras que en el Reino Unido se le brinda cobertura a través de su fondo de medicamentos contra el cáncer como indicación de la patología evaluada, considerando necesario recolectar más evidencia. En cambio, los financiadores de Canadá y Francia no aceptan su reembolso debido a que los estudios reportan similar supervivencia global y no demostraron una diferencia clínicamente relevante en la supervivencia libre de progresión.

No se encontraron estudios económicos realizados en países de la región que evalúen la costo-efectividad o el impacto presupuestario de sotorasib en comparación con otro tratamiento sistémico existente. Además, se consideró que su costo es alto en relación a docetaxel, con un beneficio neto menor. Por lo tanto, se concluye que la costo-efectividad es no favorable.

Sotorasib for non-small cell lung cancer

Conclusions

Moderate-quality evidence suggests that sotorasib probably yields a lower net benefit because, although it increases progression-free survival time and complete response rate, it shows a similar result in overall survival when compared with docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with KRAS^{G12C} mutation who experience disease progression after receiving at least one prior systemic therapy. Even though sotorasib showed quality-of-life improvement, this result was not clinically significant. Also, similar frequencies of adverse events were reported and a higher frequency of serious adverse events was not observed between the groups. Docetaxel, as comparator, should not be considered as adequately representing the variety of therapeutic options this group of patients might receive, and of which evidence is not available. It should be considered that docetaxel, as a comparator, does not adequately represent the variety of therapeutic options that this group of patients might receive, and for which no evidence is available.

Most clinical practice guidelines developed, including the one from Argentina, recommend the use of sotorasib in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with KRAS^{G12C} mutation who experience disease progression after having received at least one prior systemic therapy. It is worth to note that these guidelines highlight the importance that no other specific KRAS^{G12C} gene inhibitor should have been used as prior therapy.

The use of sotorasib in this group of patients is not expressly covered by health policies from most Latin American countries. The United States health funders cover sotorasib, while the United Kingdom covers it through the Cancer Drug Fund as indication of the condition assessed, requiring collection of additional evidence. In contrast, health funders from Canada and France do not accept reimbursement since studies report similar overall survival and do not show a clinically significant difference in progression-free survival.

No economic studies carried out in countries in the region assessing the cost-effectiveness and budget impact of sotorasib versus any other existing systemic therapy have been found. In addition, consideration was given to its high cost, when compared with docetaxel, with a lower net benefit. Therefore, it is concluded that it is not cost-effective.

To cite this document in English: Mejia, J; Ciapponi, A; Alfie, V; Cantos, J; Augustovski, F; Bardach, A; Pichon-Riviere, A; Alcaraz, A; García Martí, S. . **Sotorasib for non-small cell lung cancer**. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 941 Buenos Aires, Argentina. October 2023. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar

1. Contexto clínico

El cáncer de pulmón (CP) ocupa la segunda posición entre los tumores más diagnosticados a nivel global. De acuerdo con información proporcionada por la Organización Mundial de la Salud en el año 2020, se registraron 2,21 millones de casos de CP en todo el mundo, convirtiéndolo en el tipo de cáncer con la mayor tasa de mortalidad, con 1,8 millones de fallecimientos.² El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) constituye aproximadamente el 80-85% de todos los casos y abarca principalmente los siguientes tipos histológicos: epidermoide (15%), adenocarcinoma (60%) y carcinoma de células grandes (25%).^{3,4} El principal factor de riesgo para el desarrollo del CPCNP sigue siendo el tabaco.³ La supervivencia de los pacientes está estrechamente vinculada al estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, siendo que el 85% de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados.⁴ Los tratamientos para el CPCNP pueden variar según el estadio, la histología, las alteraciones genéticas y la condición del paciente, e incluyen opciones como cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y terapias moleculares dirigidas, ya sea de manera individual o combinada. La terapia dirigida ha demostrado mejorar significativamente los resultados clínicos en una proporción considerable de pacientes con CPCNP en estadios avanzados.⁵

Las guías para el diagnóstico y tratamiento recomiendan la realización de pruebas moleculares en el momento del diagnóstico del CPCNP metastásico para guiar el enfoque terapéutico. Entre las alteraciones moleculares que se buscan se encuentran mutaciones en el oncogén viral del sarcoma de Kirsten del ratón (KRAS), mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), reordenamientos en el gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), reordenamientos en el protooncogén del receptor de la tirosina quinasa 1 (ROS1), mutaciones en BRAF V600E y fusiones en el gen de la tirosina quinasa del receptor neurotrófico (NTRK).⁶

El equivalente humano del oncogén del virus del sarcoma de Kirsten en el ratón (KRAS, por sus siglas en inglés Kirsten rat sarcoma viral oncogene) es uno de los oncogenes que experimenta mutaciones en el 13% a 16% de adenocarcinoma pulmonar y 25% a 39% de CPCNP no escamoso.⁷⁻¹⁰ Esta mutación suele ocurrir de manera independiente de otras mutaciones (EGFR, ALK, BRAF, entre otras).^{11,12} Las mutaciones en el gen KRAS a menudo se asocian con la resistencia y pronósticos desfavorables en los pacientes con cáncer pulmonar lo que motivó al desarrollo de inhibidores específicos.¹³⁻¹⁵

Se postula el uso de sotorasib en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutación del gen KRAS^{G12C} que presente progresión de la enfermedad luego de haber recibido al menos una terapia sistémica previa dado que podría prolongar la sobrevida de los pacientes.

2. Tecnología

La mutación KRAS^{G12C} implica un cambio de glicina a cisteína en la posición 12 del gen KRAS (p.G12C) cerca de un bolsillo denominado P2 en la región II, lo que favorece la forma activa de la oncoproteína KRAS.¹⁶⁻¹⁸ La oncoproteína KRAS es una guanosina trifosfatasa (GTPasa)

que actúa entre un estado activo unido a la guanosina trifosfato (GTP) y uno inactivo unido a la guanosina difosfato (GDP). De esta forma, la mayor presencia de la oncoproteína KRAS unido a la GTP promueve la proliferación y la supervivencia de las células tumorales.¹⁶ El bolsillo P2 solo está presente en la conformación inactiva de KRAS (unida a la GDP) y se ha aprovechado para desarrollar inhibidores dirigidos a KRAS^{G12C}.¹⁶

Sotorasib es una molécula que interactúa únicamente con el bolsillo P2 bloqueando la actividad de KRAS^{G12C}.¹⁹ Este inhibidor bloquea a KRAS^{G12C} en su estado inactivo unido a GDP.¹⁷ Estudios en etapa preclínica mostraron que sotorasib inhibió la fosforilación detectable de la quinasa regulada por señales extracelulares, que conforma un componente clave de la vía de señalización controlada por KRAS.¹⁹ Esto guió a una regresión completa y duradera de los tumores en ratones que portaban tumores con la mutación KRAS^{G12C}.

Sotorasib recibió la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés Food and Drug Administration) en 2021 para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico y con mutación KRAS^{G12C}.^{20,21} Por otra parte, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) le otorgó su aprobación en 2022 en Argentina.^{22,23} Además, en México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) le otorgó su aprobación de uso en 2022.²⁴

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de sotorasib para cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutación del gen KRAS^{G12C} que presente progresión de la enfermedad luego de haber recibido al menos una terapia sistémica previa.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

Se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología en *International HTA Database* (<https://database.inahta.org/>), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de la Salud en las Américas (BRISA, <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/>), Tripdatabase y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet .[VA1]

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.	
Población	Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutación del gen KRAS ^{G12C} que presenten progresión de la enfermedad luego de haber recibido al menos una terapia sistémica previa*
Intervención	Sotorasib
Comparador	Terapia sistémica*
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: supervivencia global, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad, calidad de vida**, respuesta completa. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura, recomendaciones de sociedades científicas.

*La terapia sistémica debe ser en base a platino o a algún inhibidor de PD-1 o PD-L1, entre otros.

**Medidas de desenlace reportadas por el paciente (PROM, su sigla del inglés *Patient-reported outcome measures*)

5. Resultados

Se incluyeron: un ECA, un estudio observacional como evidencia de la vida real, cuatro ETS, cinco GPC y 16 informes de políticas de cobertura de sotorasib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutación del gen KRAS^{G12C} que presenten progresión de la enfermedad luego de haber recibido al menos una terapia sistémica previa. Solo se identificó evidencia que consideró a docetaxel como comparador.

5.1 Eficacia y seguridad

Langen y cols. publicaron en 2023 un ECA de fase tres (*CodeBreak 200*), abierto con el objetivo de comparar la eficacia, seguridad y desenlaces reportados por el paciente (PROMs, su sigla del inglés *Patient-reported outcome measures*) entre sotorasib y docetaxel en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutación del gen KRAS^{G12C} y que presenten progresión de la enfermedad luego de haber recibido quimioterapia en base a platino y un inmunomodulador.²⁵ El estudio fue realizado en 148 centros de atención hospitalaria de 22 países. Los autores incluyeron pacientes con una escala de desempeño ECOG 0-1 (su sigla del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*) y con una metástasis cerebral estable que se encuentre en tratamiento. Por otra lado, excluyeron aquellos con alguna mutación que ya presenta un tratamiento dirigido aprobado (EGFR o ALK) y que hayan recibido tratamiento previo con docetaxel u otro agente dirigido a KRAS^{G12C}. El objetivo primario fue la progresión libre enfermedad, mientras que los objetivos secundarios fueron la supervivencia global, respuesta completa, PROMs, seguridad, entre otros.

De los 345 pacientes aleatorizados, 171 recibieron sotorasib 960 mg por vía oral una vez al día y 174 recibieron docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada tres semanas, durante una mediana de tiempo de seguimiento de 17,7 meses. En el grupo que recibió sotorasib se encontraron 169 (98,8%) pacientes con CPCNP no escamoso y 162 (94,7%) pacientes con cáncer metastásico, mientras que en el grupo que recibió docetaxel se incluyeron 165 (94,8%) pacientes con CPCNP no escamoso y 166 (95,4%) pacientes con cáncer metastásico. Además, 58 (33,9%) pacientes del grupo de sotorasib y 60 (34,5%) pacientes de docetaxel tuvieron algún involucramiento del sistema nervioso central (SNC). Se encontró una mediana de sobrevida global de 10,6 meses (IC 95%: 8,9 a 14 meses) en el grupo de sotorasib y de 11,3 meses (IC 95%: 9,0 a 14,9 meses) en el grupo de docetaxel, con un cociente de riesgo (HR, su sigla del inglés *hazard ratio*) de 1,01 (IC 95%: 0,77 a 1,33; p=NS). Por otra parte, la mediana de sobrevida libre de progresión en el grupo de sotorasib fue de 5,6 meses (IC 95%: 4,3 a 7,8 meses) vs. 4,5 meses (IC 95%: 3 a 5,7 meses) en el grupo de docetaxel, con una diferencia estadísticamente significativa a favor de sotorasib (HR: 0,66, IC 95%: 0,51 a 0,86; p=0,01). A los 12 meses de seguimiento, la sobrevida libre de progresión fue de 24,8% y 10,1% en el grupo de sotorasib y docetaxel, respectivamente. La tasa de respuesta global, que involucró a la tasa de respuesta completa y la tasa de respuesta parcial, fue de 28,1% (IC 95%: 21,5 a 35,4) en el grupo de sotorasib y de 13,2% (IC 95%: 8,6 a 19,2), con una diferencia estadísticamente significativa a favor de sotorasib de 14,8% (IC 95%: 6,4 a 23,1%; p <0,01). En aquellos pacientes con compromiso del SNC, el tiempo para la recurrencia de enfermedad del SNC fue de 15,8 meses (IC 95%: 9,7 a no estimable) con sotorasib vs. 10,5 meses (IC 95%: 5,8 a no estimable) con docetaxel, obteniendo un HR marginal de 0,52 (IC 95%: 0,26 a 1,0). Con respecto a los eventos adversos, el 98% de los pacientes de cada grupo presentó algún evento adverso de cualquier grado, mientras que el 33% del grupo de sotorasib y 40% del grupo de docetaxel presentaron eventos adversos de grado tres ó más, relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos de grado tres ó más que se presentaron con mayor frecuencia fueron: diarrea (12%), elevación de alanina aminotransferasa (8%) y aspartato aminotransferasa (5%) en el grupo de sotorasib, así como neutropenia (12%), fatiga (6%) y neutropenia febril (5%) en el grupo de docetaxel. En cuanto a la calidad de vida, se reportó una diferencia estadísticamente significativa del puntaje global de calidad (9,3 meses en sotorasib vs. 6,6 meses en docetaxel, HR 0,69; IC 95%: 0,53 a 0,91) y la escala de funcionalidad física (15,1 meses en sotorasib vs. 9,4 meses en docetaxel, HR 0,69; IC 95%: 0,52 a 0,92) hasta el tiempo de deterioro. Adicionalmente, la diferencia de medias (DM) de mínimos cuadrados de los puntajes de la escala global de calidad de vida entre ambos grupos fue estadísticamente significativa a favor de sotorasib (DM +8,07; IC 95%: +3,91 a +12,21), no obstante, esto no fue clínicamente importante (diferencia mínima clínicamente importante: siete puntos).

Thummalapalli y cols. publicaron en 2023 una cohorte retrospectiva de un solo brazo (como evidencia de vida real) que tuvo por objetivo identificar factores clínicos y genéticos asociados con los desenlaces de pacientes con CPCNP avanzado con mutación del gen KRAS^{G12C} tratados con sotorasib, fuera del contexto de ECAs, e identificar la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión y la tasa de eventos adversos. Se incluyeron 105 pacientes con una mediana de seguimiento de 13,1 meses. Los autores reportaron una mediana de sobrevida global de 12,6 meses (IC 95%: 8,3 meses a no estimable), una mediana de sobrevida libre de progresión de 5,3 meses (IC 95%: 3,6 a 6,6 meses) y una tasa de respuesta

de 28% (IC 95%: 20% a 37%). Además, 41 % tuvo algún evento adverso de grado uno a dos, 15% de grado tres y 1% de grado cuatro. El evento de grado tres más frecuente fue la elevación de alanina aminotransferasa (9%). Asimismo, el evento adverso que llevó a la discontinuación del tratamiento con mayor frecuencia fue la elevación de enzimas hepáticas (11%) seguido por la diarrea (3%).

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG, su sigla del alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) publicó en abril del 2023 una ETS sobre el uso de sotorasib en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutación del gen KRAS^{G12C} y que presenten progresión de la enfermedad después de al menos una terapia sistémica previa.²⁶ IQWiG consideró que no se ha reportado algún beneficio adicional con el uso de sotorasib para quienes recibieron previamente una línea de terapia sistémica. Por otra parte, consideró cierto beneficio adicional no cuantificable en los pacientes que hubieran recibido como primera línea de tratamiento un inmunomodulador en combinación con una quimioterapia en base a platino. Para ello se basó en el ECA *CodeBreak 200* en el que se destacó que docetaxel sería una terapia específica para los pacientes elegibles para este medicamento, y no representaría al resto de pacientes elegibles para otras opciones terapéuticas. Adicionalmente, reportó un costo anual por paciente del uso de sotorasib de € 52.955, mientras que docetaxel tuvo un costo anual de € 8.522.

El Departamento de Salud del gobierno Australiano publicó en mayo del 2023 una evaluación en la que aprobó el uso de sotorasib, no así su cobertura para adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutación del gen KRAS^{G12C} que recibieron al menos una terapia sistémica.²⁷ Esta decisión fue provisoria basándose en el ECA *CodeBreak 100* y según la tasa de respuesta y duración de la misma. No obstante, esta aprobación continuaría solo si el beneficio clínico se mantuviera en posteriores estudios.

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) publicó en marzo del 2022 una guía de evaluación de tecnología en la cual recomienda el uso de sotorasib para el tratamiento de CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutación del gen KRAS^{G12C} y que presenten progresión de la enfermedad, o que no toleren la quimioterapia en base a platino o con un inmunomodulador (anti-PD-1 o PD-L1).²⁸ No obstante, esta decisión de cobertura fue a través de su fondo para medicamentos contra el cáncer, considerando a sotorasib como un medicamento prometedor del que es necesario recolectar más evidencia. NICE consideró como comparador relevante a docetaxel y docetaxel más nintedanib ya que serían estrategias terapéuticas para aquellos pacientes que tienen una progresión de la enfermedad y que no hayan respondido a la quimioterapia previa en base a platino. La recomendación se basó en un ECA de fase dos (*CodeBreak 100*, estudio previo al *CodeBreak 200*) de un solo brazo (sotorasib) que reportó una tasa de respuesta de 37,1% (IC 95%: 28,6% a 46,2%).²⁹ La tasa de respuesta involucró a la tasa de respuesta completa (3,2%) y la tasa de respuesta parcial (33,9%). Los autores del ECA consideraron que el resultado fue estadísticamente significativo al superar un umbral predefinido de 23%. Además, el estudio

reportó una mediana de tiempo de progresión libre de enfermedad de 6,8 meses (IC 95%: 5,1 a 8,2 meses), una mediana de supervivencia global de 12,5 meses (IC 95%: 10 a no estimable), y 69,8% de pacientes con eventos adversos relacionados al tratamiento. Adicionalmente, el 19,8% presentó eventos adversos de grado tres y el 0,8% de grado cuatro. A partir de este estudio, NICE consideró realizar una comparación indirecta tomando datos de otros manuscritos (estudio *SELECT-1* y *LUME-Lung 1*)^{30,31} para aproximar la comparación de sotorasib vs. docetaxel. No obstante, reconocieron que esto incrementó la incertidumbre de los resultados de sus modelos, considerando que la publicación del ECA *CodeBreak 200* (que en aquel momento aún se encontraba en desarrollo) contribuiría a disminuir la incertidumbre ya que compararía sotorasib vs. docetaxel de forma directa. Con respecto a su modelo de costo-efectividad, NICE consideró que los resultados presentaron una elevada incertidumbre debido al uso de un estudio de un solo brazo y el uso de una comparación indirecta. De esta forma, reportó que sotorasib no sería costo-efectivo para su contexto.

El Consorcio Escosés de Medicamentos (SMC, su sigla del inglés *The Scottish Medicines Consortium*) publicó en febrero del 2022 una ETS en la que aprobó el uso de sotorasib para adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutación del gen KRAS^{G12C} y que presenten progresión de la enfermedad, o que no toleren la quimioterapia en base a platino o con un inmunomodulador (anti-PD-1 o PD-L1).³² No obstante, no definieron su cobertura completa. Para ello, los autores consideraron al ECA *CodeBreak 100* reportando resultados similares a los mencionados en el informe de NICE. Además, realizaron una comparación indirecta debido a que el ECA *CodeBreak 100* fue de un solo brazo, resaltando la incertidumbre de la evidencia que esto conlleva. Por otra parte, en su análisis económico reportaron una razón de costo-efectividad incremental (RCEI) de £ 50.079 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado.

5.3 Costos de la tecnología

El costo mensual aproximado de sotorasib 120 mg es de ARS 4.667.000 (pesos argentinos octubre/2023), equivalentes a USD 13.334 (dólares estadounidenses octubre/2023), siendo el costo mensual aproximado de docetaxel 20 mg y docetaxel 80 mg entre ARS 416.329 y ARS 422.869 (pesos argentinos octubre/2023), equivalentes a USD 1.189 y 1.208 (dólares estadounidenses, octubre/2023). El cálculo fue realizado considerando un mes de tratamiento, con una dosis de sotorasib de 960 mg al día por vía oral (ocho tabletas de 120 mg al día) y docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada tres semanas.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

No se realizó un ejemplo de política de cobertura ya que el resultado de este documento basado en la evidencia científica no avala la utilización de esta tecnología en ninguna indicación.

La guía de la Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del Cáncer de los Estados Unidos (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) publicada en abril del 2023 recomienda el uso de sotorasib en pacientes con CPCNP metastásico con mutación del gen KRAS^{G12C} y que presenten progresión de la enfermedad luego de al menos una terapia sistémica.³³ Esto solo si ningún medicamento anti KRAS^{G12C} fue usado previamente. La recomendación fue de tipo 2A.

El consenso de recomendaciones para el manejo de CPCNP con mutación del gen KRAS^{G12C} de Canadá, publicado en 2023 recomienda el uso de sotorasib para pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutación del gen KRAS^{G12C} y que presenten progresión de la enfermedad tras el tratamiento con quimioterapia en base a platino o con un inmunomodulador.³⁴ De esta forma, sotorasib fue recomendado como un tratamiento de segunda línea.

La guía de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, su sigla del inglés *American Society of Clinical Oncology*) publicada en 2023 recomienda el uso de sotorasib como monoterapia de pacientes con CPCNP avanzado con mutación del gen KRAS^{G12C} que hayan recibido terapia sistémica previamente.³⁵ Esta fue una recomendación débil con base en evidencia de baja calidad.

La guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society for Medical Oncology*) publicada en 2023 recomienda el uso de sotorasib para pacientes con CPCNP metastásico con mutación KRAS^{G12C} que hayan fallado a la terapia sistémica de primera línea.³⁶ Esta fue una recomendación de tipo IB.

La guía de la Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC), publicada en 2023, recomienda el uso de sotorasib en pacientes con CPCNP con mutación KRAS^{G12C}.³⁷ Este tratamiento podría ser brindado si el paciente presenta progresión de la enfermedad luego de recibir terapia sistémica en base a platino o inmunoterapia.

El financiador público Medicare,³⁸ y los financiadores privados Aetna,³⁹ Cigna,⁴⁰ y Anthem⁴¹ en Estados Unidos de Norteamérica, y el NICE²⁸ en el Reino Unido sí mencionan la cobertura de sotorasib. No obstante, NICE lo cubre a través de su fondo de medicamentos contra el cáncer como indicación condicional, considerando a sotorasib como un medicamento prometedor del que es necesario recolectar más evidencia. En contraste, los financiadores de Canadá⁴² y Francia⁴³ no aceptaron el reembolso de sotorasib en sus contextos debido a que los estudios reportan similar sobrevida global y no muestran una diferencia clínicamente relevante en la sobrevida libre de progresión. Por otro lado, los financiadores de Australia⁴⁴ y Alemania⁴⁵ no emitieron una decisión explícita sobre su cobertura. Además, los financiadores públicos de países de Latinoamérica no mencionan o no señalan la indicación específica del medicamento.⁴⁶⁻⁵³

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.

POLÍTICAS DE COBERTURA			
Financador o Institución	País	Año	CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutación KRAS ^{G12C} luego de haber recibido una terapia sistémica
ARGENTINA			
Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SURGE) ^{52,53} (#)	Argentina	2023	NM*/NM*
OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS ⁵⁰	Brasil	2023	NM
Agência Nacional de Saúde Suplementar ⁵¹	Brasil	2023	NM
Garantías Explícitas en Salud ⁴⁹ (#)	Chile	2023	NM*
Plan de Beneficios en Salud PBS ⁴⁸ (#)	Colombia	2023	NM*
Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG ⁴⁷ (#)	México	2023	NM*
Fondo Nacional de Recursos ⁴⁶ (#)	Uruguay	2023	NM*
OTROS PAÍSES			
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ⁴⁵	Alemania	2023	NM
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ⁴⁴	Australia	2023	NM*
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ⁴²	Canadá	2023	No
Haute Autorité de Santé (HAS) ⁴³	Francia	2023	No
Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ³⁸	EE.UU.	2023	Sí
Aetna ³⁹	EE.UU.	2023	Sí
Anthem ⁴¹	EE.UU.	2023	Sí
Cigna ⁴⁰	EE.UU.	2023	Sí
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²⁸	Reino Unido	2023	Sí
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA			
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	EE.UU.	2023	Sí
Consenso canadiense	Canadá	2023	Sí
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	EE.UU.	2023	Sí
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Europa	2023	Sí
Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC)	Argentina	2023	Sí

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.

Financiamiento

Esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés

Los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida

Este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública

Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: AMGEN, Asociación Argentina de Oncología Clínica -AAOC, Sociedad Argentina de Cancerología - SAC, Sociedad Platense de Cancerología, Asociación de Oncólogos Clínicos de Córdoba - AOCC, Grupo Oncológico Cooperativo del Sur (Bahía Blanca/Neuquén/La Pampa), Instituto de Oncología A. Roffo, LALCEC - Liga Argentina Contra el Cáncer, Fundación para la Investigación, Docencia y Prevención del Cáncer (FUCA), ACIAPO - Fundación Asociación Comunitaria Integral al Paciente Oncológico, Fundación Oncológica Encuentro, Asociación Argentina del Cáncer - ASARCA. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida

Sotorasib en cáncer de pulmón de células no pequeñas

Fecha de realización: Octubre del 2023 / ISSN 1668-2793

- Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>
- **IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I: METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 24 de Setiembre del 2023. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Sotorasib[Supplementary Concept] OR Sotorasib[tiab] OR Lumakras[tiab]) AND (Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[Mesh] OR Non-Small[tiab] OR Nonsmall[tiab] OR NSCLC[tiab] OR KRAS*[tiab]).

Figura 1: ■ ■ ■ Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Eficacia y seguridad**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 3.

La ponderación de los tres dominios en una escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso que puede consultarse en <https://www.iecs.org.ar/metodosets2>. La interpretación de cada color se presenta en la siguiente figura:



En ocasiones los documentos pueden no estar acompañados de una recomendación. Esta situación es decisión del grupo de investigación, basándose en características de la tecnología, indicación y/o población destinataria

Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

En el caso de enfermedades poco frecuentes (prevalencia menor o igual a 1 persona cada 2000) o enfermedades huérfanas (aquellas para las que no existe ningún tratamiento disponible) se incluye para el análisis evidencia observacional -principalmente registros- así como evidencia indirecta. El dominio económico en estos casos considera umbrales de costo-efectividad más elevados.

El color final de la recomendación puede variar un nivel hacia arriba o hacia abajo por consenso del equipo ampliado de investigadores, teniendo en cuenta todos los factores anteriormente mencionados.

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta
<p>La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. <i>BMJ: British Medical Journal</i>. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como "Mayor" pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de "Considerable", esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de "Alta" a "Moderada".</p>	
B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ■ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ■ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ■ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ■ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.
<p>El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.</p> <p>La clasificación fue realizada por IECS en base a la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG <i>Methods Resources</i>. IQWiG <i>General Methods</i>. Cologne, Germany. 2015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto "Considerable" o "Menor" en lugar de "Mayor".</p>	

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario§ ó ■ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado¥, 2) la población afectada es pequeña£, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario§.
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ■ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC (2 PIB en caso de enfermedades poco frecuentes)

§Alto impacto presupuestario: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

¥Elevado costo incremental respecto a su comparador: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

£Población afectada pequeña: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 07/2021. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodo

Referencias

1. Bardach E, Patashnik EM. *A Practical Guide for Policy Analysis: The Eightfold Path to More Effective Problem Solving*. CQ Press; 2019.
2. Cáncer. Organización Mundial de la Salud (OMS). Published February 2, 2022. Accessed September 22, 2022. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v1-v27.
4. Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA*. 2019;322(8):764-774.
5. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung*. 2020;198(6):897-907.
6. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
7. Garcia BNC, van Kempen LC, Kuijpers CCHJ, Schuurin E, Willems SM, van der Wekken AJ. Prevalence of KRAS p.(G12C) in stage IV NSCLC patients in the Netherlands; a nation-wide retrospective cohort study. *Lung Cancer*. 2022;167:1-7.
8. Boch C, Kollmeier J, Roth A, et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(4). doi:10.1136/bmjopen-2013-002560
9. Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2008;14(18):5731-5734.
10. Biernacka A, Tsongalis PD, Peterson JD, et al. The potential utility of re-mining results of somatic mutation testing: KRAS status in lung adenocarcinoma. *Cancer Genet*. 2016;209(5):195-198.
11. Spira AI, Tu H, Aggarwal S, et al. A retrospective observational study of the natural history of advanced non-small-cell lung cancer in patients with KRAS p.G12C mutated or wild-type disease. *Lung Cancer*. 2021;159:1-9.
12. Gainor JF, Varghese AM, Ou SHI, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(15):4273-4281.
13. Nadal E, Chen G, Prensner JR, et al. KRAS-G12C mutation is associated with poor outcome in surgically resected lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*.

- 2014;9(10):1513-1522.
14. Del Re M, Rofi E, Restante G, et al. Implications of KRAS mutations in acquired resistance to treatment in NSCLC. *Oncotarget*. 2018;9(5):6630-6643.
 15. Massarelli E, Varella-Garcia M, Tang X, et al. KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(10):2890-2896.
 16. Ostrem JM, Peters U, Sos ML, Wells JA, Shokat KM. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. *Nature*. 2013;503(7477):548-551.
 17. Lito P, Solomon M, Li LS, Hansen R, Rosen N. Allele-specific inhibitors inactivate mutant KRAS G12C by a trapping mechanism. *Science*. 2016;351(6273):604-608.
 18. Patricelli MP, Janes MR, Li LS, et al. Selective Inhibition of Oncogenic KRAS Output with Small Molecules Targeting the Inactive State. *Cancer Discov*. 2016;6(3):316-329.
 19. Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature*. 2019;575(7781):217-223.
 20. Blair HA. Sotorasib: First Approval. *Drugs*. 2021;81(13):1573-1579.
 21. DailyMed - LUMAKRAS- sotorasib tablet, coated. Accessed October 11, 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c80a362c-7ac3-4894-a076-0691e68ef8c1>
 22. ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA. ANMAT *Dispo_1111-22.pdf*. ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA https://boletin.anmat.gob.ar/febrero_2022/Dispo_1111-22.pdf
 23. ANMAT. Vademécum Nacional de Medicamentos. Accessed October 11, 2023. <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>
 24. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Comité de Moléculas Nuevas CMN. Accessed October 17, 2023. <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/comite-de-moleculas-nuevas-70667>
 25. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRAS^{G12C} mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10378):733-746.
 26. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sotorasib (Neubewertung nach Fristablauf: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C-Mutation, ≥ 1 Vortherapie). Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Accessed October 16, 2023. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/918/>
 27. Australian Government. Department of Health. *Australian Public Assessment Report for Lumakras*. Australian Government. Department of Health; 2023. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-06/auspar-lumakras-230530.pdf>

28. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Overview | Sotorasib for Previously Treated KRAS G12C Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer | Guidance | NICE*. {National Institute for Health and Clinical Excellence} Accessed October 16, 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta781>
29. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2371-2381.
30. Jänne PA, van den Heuvel MM, Barlesi F, et al. Selumetinib Plus Docetaxel Compared With Docetaxel Alone and Progression-Free Survival in Patients With KRAS-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The SELECT-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(18):1844-1853.
31. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):143-155.
32. The Scottish Medicines Consortium. *Sotorasib 120mg Film-Coated Tablets (Lumykras®)*. The Scottish Medicines Consortium; 2022. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6733/sotorasib-lumykras-final-feb-2022-amended-220222-for-website.pdf>
33. National Comprehensive Cancer Network. *Non-Small Cell Lung Cancer*. National Comprehensive Cancer Network; 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
34. Cheema PK, Banerji SO, Blais N, et al. Canadian Consensus Recommendations on the Management of KRAS G12C-Mutated NSCLC. *Curr Oncol*. 2023;30(7):6473-6496.
35. Owen DH, Singh N, Ismaila N, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2022.2. *J Clin Oncol*. 2023;41(5):e10-e20.
36. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(4):339-357.
37. Asociación Argentina de Oncología Clínica. *Recomendaciones Actuales Para El Tratamiento Oncológico*. Asociación Argentina de Oncología Clínica; 2023. Accessed October 16, 2023. <https://www.aaoc.org.ar/recomendaciones-oncologicas-2023-2024/>
38. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS); Coverage database. Accessed October 10, 2023. <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/search.aspx>
39. Aetna - Health insurance plans. Aetna. Accessed October 10, 2023. <https://www.aetna.com/>
40. Cigna - Resources - Medical and Administrative A-Z Index. Accessed July 30, 2023. https://static.cigna.com/assets/chcp/resourceLibrary/coveragePolicies/medical_a-z.html
41. Anthem - Drug List Selection. Accessed October 10, 2023. <https://www.anthem.com/ms/pharmacyinformation/home.html>

42. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Sotorasib. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Published 2023. Accessed October 16, 2023. <https://www.cadth.ca/sotorasib>
43. Haute Autorité de Santé. LUMYKRAS (sotorasib) - Cancer du poumon. Haute Autorité de Santé. Accessed October 16, 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3450915/fr/lumykras-sotorasib-cancer-du-poumon
44. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Published October 10, 2023. <https://www.pbs.gov.au/browse/medicine-listing>
45. Startseite - Gemeinsamer Bundesausschuss. Accessed October 10, 2023. <https://www.g-ba.de/>
46. Fondo Nacional de Recursos - Uruguay. Accessed October 10, 2023. <http://www.fnr.gub.uy/>
47. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos - Consejo de Salubridad General . México. Accessed October 10, 2023. <http://www.csg.gob.mx/contenidos/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogos.html>
48. de Colombia M de S y. PS. Plan de Beneficios en Salud (PBS). Accessed October 10, 2023. <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx>
49. Garantías Explícitas en Salud (GES). Accessed October 10, 2023. <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-1962.html>
50. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Accessed October 10, 2023. <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
51. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Accessed October 10, 2023. <https://www.gov.br/ans/pt-br>
52. Programa Médico Obligatorio (P.M.O.); Superintendencia de Servicios de Salud; Ministerio de Salud ; Mar 14, 2019. Accessed October 10, 2023. <https://www.argentina.gob.ar/sss/programa-medico-obligatorio>
53. Superintendencia de Servicios de Salud - Sistema Único de Reintegro (S.U.R.) - Resolución 465/2021. Accessed October 10, 2023. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/241408/20210303>