

Adagrasib (Krasati[®]) en cáncer colorectal metastásico.

Revisión evidencia de la Comisión Nacional de
Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC)
para el Régimen de Acceso de Excepción a
Medicamentos No Registrados (RAEM)

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°17

Fecha de realización: 22 de mayo de 2023

Fecha de última actualización: 22 de mayo de 2023



Ministerio de Salud
Argentina

CONCLUSIONES

La evidencia sobre el uso de adagrasib para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de carcinoma colorectal metastásico progresados a múltiples líneas de tratamiento se basa en un único ensayo clínico no aleatorizado de fase I-II. Este estudio mostró que aquellos pacientes, progresados generalmente a tres líneas de tratamiento y con tumores que presentan mutaciones G12C en el gen KRAS, que utilizaron adagrasib con cetuximab reportaron una mediana de supervivencia global de 13,4 meses y libre de progresión de 6,9 meses, y una tasa de respuesta del 46%. Los eventos adversos severos fueron reportados en el 16% de los pacientes. Actualmente se encuentra en curso un ensayo clínico aleatorizado de fase III que cuenta con centros en Argentina y tratará de establecer la seguridad y eficacia de la adición de adagrasib a un esquema de poliquimioterapia como segunda línea de tratamiento

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos aún no ha autorizado la comercialización del medicamento en la indicación antes mencionada. En referencias a las recomendaciones relevadas, no se hallaron guías que mencionen los esquemas de adagrasib combinado con cetuximab o en monoterapia como una opción para el tratamiento del carcinoma colorectal avanzado.

Utilizando precios de referencia internacionales, el costo de adquisición para un ciclo de tratamiento fue estimado en aproximadamente 4,8 millones de pesos argentinos.

GRUPO DE TRABAJO

Autor: González, Lucas; Donato Manuel

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) en el Ministerio de Salud de la Nación, creada por Resolución N°623/2018, con el objetivo de colaborar con la evaluación del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga por el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM) en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la ANMAT de Argentina tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y de derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales no autorizados aún para su comercialización, o autorizados y no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no pasar por un proceso público colaborativo.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) representa la segunda causa de mortalidad por tumores en la Argentina.¹ Según la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer la incidencia en nuestro país durante el año 2020 se calculó en aproximadamente 15.600 casos, registrándose en el mismo período de tiempo unas 8.600 muertes.¹

Aproximadamente el 20% de los individuos se presentan con metástasis a distancia, mientras que otros pacientes diagnosticados en estadios iniciales progresarán en el transcurso de la enfermedad requiriendo quimioterapia sistémica.² Sin tratamiento, el promedio de supervivencia de estos pacientes es de unos 6 meses. Los esquemas de quimioterapia utilizados frecuentemente están basados en la combinación de fluoropirimidinas con oxaliplatino o irinotecan asociados con anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento endotelial vascular (bevacizumab) o el receptor del factor de crecimiento epidérmico (cetuximab, panitumumab) en tumores sin mutaciones en la vía RAS (wildtype o “salvajes”).³⁻⁶ En aquellos tumores con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos o alta inestabilidad de microsatélites (por sus siglas en inglés, dMMR o MSI-H, respectivamente) se listan dentro de las opciones terapéuticas el uso de inmunoterapia. En aquellos pacientes en los cuales la enfermedad progresa a pesar de los esquemas mencionados se pueden utilizar regorafenib o trifluridina/tipiracilo y en ciertos subtipos moleculares encorafenib (mutación V600E en el gen BRAF); trastuzumab +/-pertuzumab/lapatinib/tucatinib (HER2 amplificado y sin mutaciones en los genes RAS y BRAF), entre otras. Se debe tener en cuenta que alguna de estas opciones no cuentan con aprobación o no se encuentran disponibles aún en nuestro país.³⁻⁶

En este documento se plantea evaluar la eficacia y seguridad del uso de adagrasib en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico portadores de la mutación G12C en el gen KRAS.

TECNOLOGÍA

Adagrasib (Krasati®) es un inhibidor irreversible y selectivo de la proteína mutante KRAS G12C (homólogo del oncogén vírico de sarcoma de rata Kirsten). La proteína pertenece a la subfamilia de proteínas RAS (KRAS, HRAS y NRAS) que actúan como GTPasas y se desempeñan como reguladores moleculares, controlando un amplio espectro de actividades celulares, como la proliferación y la supervivencia celular. Su inactivación por parte de adagrasib bloquea la transmisión de señales inhibiendo el crecimiento celular y favoreciendo la apoptosis de manera selectiva en tumores portadores de la mutación KRAS G12C.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, *European Medicine Agency*) no aprobaron su uso y comercialización a la fecha para la indicación evaluada. Solo cuenta autorización por parte de FDA para el tratamiento en monoterapia del cáncer de pulmón no células no pequeñas localmente avanzado o metastásico mutado en KRAS G12C, según lo determine una prueba aprobada por la FDA, que hayan recibido al menos una terapia sistémica.

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo de adagrasib en pacientes con diagnóstico de carcinoma colorectal metastásico.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 19 de mayo de 2023. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (adagrasib [Supplementary Concept] OR adagrasib [tiab] OR MRTX849 [tiab]) AND ("Colonic Neoplasms"[Mesh] OR "Colorectal Cancer" [tiab]).

EVIDENCIA CLÍNICA

No se hallaron estudios de Fase III publicados para adagrasib en la indicación evaluada.

La evaluación de eficacia y seguridad del uso de adagrasib provienen de un ensayo clínico de fase I-II (tipo básquet) no aleatorizado, abierto y multicéntrico cuyo objetivo fue evaluar el uso de adagrasib en pacientes con neoplasias avanzadas portadoras de la mutación G12C en el gen KRAS (estudio denominado KRYSTAL-1, NCT03785249). Los resultados sobre las cohortes de pacientes con carcinoma colorectal avanzado fue publicada en el año 2023 por Yaeger y col.⁷ Los pacientes enrolados debían tener el diagnóstico de carcinoma colorectal metastásico progresado a múltiples líneas de tratamiento y tener documentada la mutación G12C del gen KRAS. Los pacientes enrolados recibieron 600 mg de adagrasib por vía oral dos veces al día, solo o combinado con cetuximab en pacientes, de manera continua hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento. El objetivo principal del estudio fue la tasa de respuesta objetiva, mientras que la sobrevida global y libre de progresión se encontraban entre los secundarios. Un total de 76 pacientes (mediana de edad 59-60 años) fueron enrolados y recibieron adagrasib monoterapia (n:44) o combinado con cetuximab (n:32). El 88% de ellos ya habían recibido al menos tres líneas de tratamiento sistémico. Luego de una mediana de seguimiento 20,1 meses se observó en el grupo que recibió solo adagrasib una tasa de respuesta objetiva del 23% (IC 95%: 12-39), la mediana de sobrevida global fue de 19,8 meses (IC 95%: 12,5–23) y la libre de progresión de 5,6 meses (IC 95%: 4,1–8,3). La tasa de eventos adversos de grado 3 o mayores reportada fue del 34%. En el grupo que recibió el tratamiento combinado (mediana de seguimiento de 17,5 meses) la tasa

de respuesta objetiva fue del 46% (IC 95%: 28–66). El tiempo medio para la respuesta fue de 1,4 meses (rango: 1,2–19,2). La mediana de supervivencia global fue de 13,4 meses (IC 95%: 9,5–20,1) y la libre de progresión de 6,9 meses (IC 95%: 5,4–8,1). La tasa de eventos adversos de grado 3 o mayores fue del 16%

Se encontró un estudio de fase III aleatorizado en curso para evaluar la eficacia de adagrasib en combinación con cetuximab frente a quimioterapia en segunda línea de tratamiento para pacientes portadores de cáncer colorrectal avanzado con mutación KRAS G12C (estudio denominado KRYSTAL-10, NCT04793958) que cuenta con centros en Argentina.⁸

Además, se hallaron 10 estudios clínicos de tipo básquet (NCT05840510; NCT05848843; NCT04975256; NCT05178888; NCT04330664; NCT05578092; NCT04418661; NCT05722327; NCT05263986) y acceso expandido (NCT05162443) en curso que buscan evaluar la eficacia de adagrasib en monoterapia o en combinación con otras moléculas.^{9–18}

COSTOS

En los Estados Unidos, el precio de adquisición reportado de adagrasib es de 20.806,25 dólares estadounidenses (USD) por 180 comprimidos de 200 mg (equivalentes a 4.842.654,7) lo que equivale a un costo anual de tratamiento de 249.675 USD (equivalentes a 58.111.856,2 ARS).^{19,20}

RECOMENDACIONES

Las guías 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*), la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society for Medical Oncology*) no mencionan el uso de adagrasib solo o combinado con cetuximab dentro de las opciones terapéuticas para el tratamiento del cáncer colorectal avanzado.^{4–6} En Argentina, la Asociación Argentina de Oncología Clínica tampoco menciona su utilización.³

REFERENCIAS

1. The Global Cancer Observatory - International Agency for Research on Cancer. Globocan 2020: Argentina.
2. Instituto Nacional del Cáncer. Registro Institucional de Tumores de Argentina: RESULTADOS, AVANCES Y DESAFÍOS Período 2012-2018. Accessed May 21, 2023. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-05/2021-05-26-publicacion-RITA-digital2.pdf>
3. Asociación Argentina de Oncología Clínica. Recomendaciones actuales para el tratamiento oncológico 2022-2023 (V3.1). Accessed May 21, 2023. https://drive.google.com/file/d/1Gd4UYeZ1AmSsgfV0QKyX4c_IIPBGKlHk/view
4. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Annals of Oncology*. 2023;34(1):10-32. doi:10.1016/J.ANNONC.2022.10.003/ATTACHMENT/5A57CC70-CCE4-401B-A657-C12E03275943/MMC1.PDF
5. Benson AB, Al-Hawary MM, Azad N, et al. NCCN Guidelines :Colon Cancer (Version 2.2023). Published online 2023. Accessed May 21, 2023. <https://www.nccn.org/home/member->
6. Benson AB, Al-Hawary MM, Azad N, et al. NCCN Guidelines Rectal Cancer (Version 2.2023). Published online 2023. Accessed May 21, 2023. <https://www.nccn.org/home/member->
7. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, et al. Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C . *New England Journal of Medicine*. 2023;388(1):44-54. doi:10.1056/NEJMOA2212419/SUPPL_FILE/NEJMOA2212419_DATA-SHARING.PDF
8. U.S. National Library of Medicine - ClinicalTrials.gov. Phase 3 Study of MRTX849 With Cetuximab vs Chemotherapy in Patients With Advanced Colorectal Cancer With KRAS G12C Mutation (KRYSTAL-10). Accessed May 21, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04793958>
9. U.S. National Library of Medicine - ClinicalTrials.gov. Expanded Access of Adagrasib (MRTX849) in Patients With Advanced Solid Tumors Who Have a KRAS G12C Mutation . Accessed May 21, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05162443?term=adagrasib&draw=4&rank=4>
10. U.S. National Library of Medicine - ClinicalTrials.gov. Adagrasib in Combination With Nab-Sirolimus in Patients With Advanced Solid Tumors and Non-Small Cell Lung Cancer With a KRAS G12C Mutation (KRYSTAL -19) . Accessed May 21, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05840510?term=adagrasib&draw=2&rank=7>
11. U.S. National Library of Medicine - ClinicalTrials.gov. A Phase I Study of Adagrasib and Durvalumab for Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancers and Gastro-intestinal Cancers Harboring KRAS G12C Mutations. Accessed May 21, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05848843?term=adagrasib&draw=2&rank=9>

12. U.S. National Library of Medicine - ClinicalTrials.gov. Adagrasib in Combination With BI 1701963 in Patients With Cancer (KRYSTAL 14). Accessed May 21, 2023.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04975256?term=adagrasib&draw=2&rank=12>
13. U.S. National Library of Medicine - ClinicalTrials.gov. The Clinical Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of MRTX849 in Patients With Advanced Solid Tumors . Accessed May 21, 2023.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05263986?term=adagrasib&draw=2&rank=21>
14. U.S. National Library of Medicine - ClinicalTrials.gov. Phase I Trial of Adagrasib (MRTX849) in Combination With Cetuximab and Irinotecan in Patients With Colorectal Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Accessed May 21, 2023.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05722327?term=adagrasib&draw=2&rank=18>
15. U.S. National Library of Medicine - ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy Study of SAR442720 in Combination With Other Agents in Advanced Malignancies. Accessed May 21, 2023.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04418661?term=adagrasib&draw=2&rank=17>
16. U.S. National Library of Medicine - ClinicalTrials.gov. A Phase 1/2 Study of MRTX0902 in Solid Tumors With Mutations in the KRAS MAPK Pathway. Accessed May 21, 2023.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05578092?term=adagrasib&draw=2&rank=16>
17. U.S. National Library of Medicine - ClinicalTrials.gov. Adagrasib in Combination With TNO155 in Patients With Cancer (KRYSTAL 2) . Accessed May 21, 2023.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330664?term=adagrasib&draw=2&rank=15>
18. U.S. National Library of Medicine - ClinicalTrials.gov. Adagrasib in Combination With Palbociclib in Patients With Advanced Solid Tumors (KRYSTAL-16) . Accessed May 21, 2023.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05178888?term=adagrasib&draw=2&rank=14>
19. GoodRx. Adagrasib (Krasati). Accessed May 21, 2023.
<https://www.goodrx.com/adagrasib>
20. Drugs.com. Krazati (adagrasib). Accessed May 21, 2023. <https://www.drugs.com/price-guide/krazati>

*primero
la gente*



argentina.gob.ar/salud