



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: ADAGRASIBUM**

***INDICAȚIE: administrat în monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu mutație KRAS G12C și progresie a bolii, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o linie de tratament sistemic***

**Data depunerii dosarului**

**18.09.2024**

**Numărul dosarului**

**29472**

**Neincludere în Listă**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ADAGRASIBUM

1.2. DC: KRAZATI 200 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L01XX77

1.4 Data eliberării APP: 05 ianuarie 2024

1.5. Deținătorul de APP: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică: *Forma farmaceutică, mărimea ambalajului*

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>comprimate filmate</b>
<b>Concentrație</b>	<b>200 mg</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>orală</b>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>cutie x 180 compr.film.</b>

1.8. Preț aprobat conform avizului Ministerului Sănătății nr. AR 14657/03.09.2024

<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>cutie x 180 compr.film.</b>
<b>Concentrație</b>	<b>200 mg</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>	<b>41.867,22</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	<b>232,60</b>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : „Administrat în monoterapie, KRAZATI este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu mutație KRAS G12C și progresie a bolii, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o linie de tratament sistemic”.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu KRAZATI trebuie inițiat de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antitumorale. Prezența unei mutații KRAS G12C trebuie confirmată cu ajutorul unui test validat înainte de inițierea terapiei cu KRAZATI.

Doze

Doza recomandată de KRAZATI este de 600 mg (trei comprimate de 200 mg), de două ori pe zi.

Durata tratamentului

Tratamentul cu KRAZATI este recomandat până la progresia bolii sau atingerea unei toxicități inacceptabile.

#### *Doze întârziate sau omise*

Dacă au trecut mai puțin de 4 ore de la ora programată pentru administrarea dozei, pacienții trebuie instruiți să ia doza ca de obicei. Dacă doza a fost omisă de mai mult de 4 ore, doza respectivă trebuie sărită, iar administrarea se va relua odată cu următoarea doză programată. Dacă pacientul manifestă vărsături după administrarea unei doze, acesta trebuie instruit să nu ia o doză suplimentară. Doza următoare trebuie administrată conform prescrierii.

#### *Ajustări de doză pe parcursul tratamentului*

Nivelurile de reducere a dozei recomandate pentru gestionarea reacțiilor adverse sunt prezentate în Tabelul 1.

---

#### Mod de administrare

KRAZATI se administrează pe cale orală. Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente și trebuie înghițite întregi, cu apă. Administrarea împreună cu alimente poate îmbunătăți tolerabilitatea.

#### *Administrarea la pacienții care prezintă dificultăți de înghițire a solidelor*

Pacienții pot dispersa comprimatele în 120 ml de apă necarbo-gazoasă, la temperatura camerei, fără a le zdrobi. Este interzisă utilizarea altor lichide. Pacienții trebuie să amestece până la dispersarea comprimatelor și să bea imediat. Amestecul poate avea culoarea albă și prezenta bucățele de comprimate, care nu trebuie mestecate. Recipientul trebuie clătit cu încă 120 ml de apă, care trebuie consumată imediat.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

*Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în rândul pacienților cu vârsta mai mare și mai mică de 65 ani. Datele privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârsta de 75 ani și peste sunt limitate. Nu se recomandă ajustarea dozei.*

##### *Insuficiență hepatică*

*Nu se preconizează diferențe semnificative din punct de vedere clinic în farmacocinetica adagrasibului la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă (clasa A-C Child-Pugh). Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă.*

##### *Insuficiență renală*

*Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.*

##### *Copii și adolescenți*

*Siguranța și eficacitatea adagrasibului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.*



## Precizare SETS

Reprezentantul autorizației de punere pe piață în România, Bristol-Myers Squibb Marketing Services SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI ADAGRASIBUM și DC KRAZATI 200 mg comprimate filmate pentru indicația terapeutică „Administrat în monoterapie, KRAZATI este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu mutație KRAS G12C și progresie a bolii, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o linie de tratament sistemic”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.”

## **NSCLC – prezentare clinică, management și tratament**

Cancerul pulmonar rămâne principala cauză de deces datorat cancerului în Europa. S-a estimat că aproximativ 477.534 de cazuri noi de cancer pulmonar au fost diagnosticate în Europa în 2020, iar 384.176 de decese au fost atribuite cancerului pulmonar. NSCLC reprezintă 80% până la 90% din cancerele pulmonare, în timp ce cancerul pulmonar cu celule mici a scăzut în frecvență în multe țări în ultimele două decenii. Mutația KRAS G12C apare în aproximativ 13% până la 14% din NSCLC și aproape exclusiv în adenocarcinomul pulmonar.

Familia de gene RAS cuprinde 3 gene: KRAS, NRAS și HRAS, care au mutații în aproape 25% din toate cancerurile umane. KRAS este gena cea mai frecvent mutantă din familia RAS, mutațiile KRAS apar în aproximativ 30% din adenocarcinoamele pulmonare, 50% din carcinoamele colorectale și 90% din adenocarcinoamele ductale pancreatice. Majoritatea mutațiilor KRAS sunt mutații missens care afectează codonii 12, 13 și 61. Studiile de genomică funcțională au demonstrat că celulele tumorale din NSCLC care prezintă mutații KRAS sunt foarte dependente de funcția KRAS pentru creșterea și supraviețuirea celulelor.

Mutațiile KRAS apar în aproximativ o treime din cazuri și reprezintă cea mai frecventă mutație driver în adenocarcinomul pulmonar, KRAS G12C cuprinzând aproape jumătate din toate mutațiile KRAS.

Deși majoritatea NSCLC cu mutații KRAS sunt diagnosticate la foști fumători sau la fumători activi, mutațiile KRAS pot fi detectate și la pacienții care nu au fumat niciodată cu debut precoce al cancerului, astfel că starea sa mutațională nu poate fi prezisă doar pe baza istoricului de fumător. Fumătorii și pacienții care nu au fumat niciodată au un spectru diferit de mutații și variante de codoni ale genei KRAS.

Astfel, mutațiile de tranziție (G12D) sunt mai frecvente la fumătorii care nu au fumat niciodată, în timp ce mutațiile de transversie (G12C și G12V) sunt mai frecvente la foștii sau actualii fumători. Mai mult, NSCLC mutant KRAS la pacienții fumători este mai complex din punct de vedere genomic, cu o sarcină mutațională mai mare și o frecvență mai mare a mutațiilor suplimentare în genele TP53 sau STK11 în comparație cu tumorile pacienților care nu au fumat niciodată, ca urmare a expunerii antigenice și a stresului oxidativ în celulele epiteliale.

Cancerul pulmonar reprezintă o boală rapid progresivă spre fatalitate. În ciuda progreselor semnificative ale chimioterapiei și imunoterapiei pentru tratamentul NSCLC, majoritatea pacienților dezvoltă în cele din urmă o boală progresivă. Supraviețuirea la 5 ani a NSCLC metastatic rămâne la aproximativ 6%, ceea ce indică faptul că NSCLC este o afecțiune gravă și care pune viața în pericol, cu o nevoie medicală nesatisfăcută.

Din punct de vedere clinic, cancerele mutante KRAS au fost, în general, asociate cu o supraviețuire globală (OS) mai redusă în comparație cu tumorile de tip sălbatic KRAS, în special în stadiile avansate; cu toate acestea, alte studii în stadiul incipient (unde beneficiul chimioterapiei adjuvante este minim) sau avansat al cancerului pulmonar cu mutații KRAS au furnizat rezultate contradictorii, astfel încât valoarea prognostică a modificării KRAS este încă dezbătută. O revizuire sistematică și o meta-analiză care a inclus 3620 de pacienți a arătat că mutațiile KRAS conferă un prognostic semnificativ mai slab la pacienții cu adenocarcinom pulmonar.

### *Management și tratament*

În absența unei opțiuni de tratament țintit, tratamentul inițial preferat al NSCLC avansat/metastatic este o combinație de chimioterapie pe bază de platină și terapie cu inhibitori ai punctelor de control imunitare. Inhibitorii punctelor de control imunitare (ICI): nivolumab, pembrolizumab și atezolizumab, s-au dovedit inițial a fi eficienți în tratamentul NSCLC avansat ca terapii de linia a 2-a, iar ulterior, studiile clinice în care au fost utilizați ca terapii de primă linie au demonstrat un avantaj de supraviețuire ca monoterapie la pacienții cu NSCLC avansat netratat, caracterizat prin expresie tumorală PD-L1  $\geq 50\%$ , precum și în asociere cu un regim de chimioterapie pe bază de platină ca terapie de primă linie pentru stadiul avansat al bolii pentru pacienții cu NSCLC, indiferent de statusul PD L1.

Docetaxelul, singur sau în combinație cu ramucirumab sau nintedanib și pemetrexed rămân opțiuni de chimioterapie aprobate la pacienții tratați anterior cu chimioterapie pe bază de platină și un inhibitor al punctului de control. Pemetrexed este mult mai puțin utilizat ca opțiune în acest stadiu al bolii, datorită administrării anterioare ca terapie de primă linie sau de întreținere.

În ianuarie 2022, Comisia Europeană a acordat o autorizație de punere pe piață condiționată (CMA) pentru medicamentul Lumykras (sotorasib) pentru tratamentul pacienților cu NSCLC tratat anterior, care prezintă mutația KRAS G12C. Această aprobare s-a bazat pe datele farmacologice, de eficacitate și siguranță ale studiului CodeBreak 100, care a arătat rezultate favorabile pentru sotorasib la populația totală, cu un ORR de 37,1% (95% CI: 28,6, 46,2) și un DOR median de 11,1 luni (95% CI: 6,9, 15,0). Rezultatele intermediare ale studiului de confirmare pentru acordarea CMA (CodeBreak 200) sunt deja disponibile și indică o SSP mediană de 5,6 luni [95% CI 4,3–7,8] pentru sotorasib vs 4,5 luni [3,0–5,7] pentru docetaxel; HR 0,66 [0,51–0,86]; p=0,0017. Supraviețuirea generală este neclară din cauza cross-over-ului.

În ciuda progreselor terapeutice, tratamentul pentru pacienții cu NSCLC avansat și mutația KRAS G12C rămâne paliativ, în continuare fiind necesare opțiuni suplimentare justificate de tratament.

### **Eficacitate și siguranță clinică – KRYSTAL 1 (Studiul 849-001)**

Eficacitatea adagrasibului a fost evaluată în studiul KRYSTAL-1, un studiu de cohortă, de fază 1/2, multicentric, cu un singur braț, în regim deschis, cu mai multe extensii. Pacienții cu NSCLC metastatic sau avansat la nivel local, cu mutație *KRAS* G12C, cărora li s-a administrat anterior un tratament cu o schemă terapeutică pe bază de platină și un inhibitor al punctelor de control imunitare au fost înrolați în Cohorta A, cohorta pivot privind eficacitatea. Identificarea mutației *KRAS* G12C a fost realizată prospectiv pe țesut tumoral în laboratoare locale cu ajutorul secvențierii de nouă generație (NGS), a reacției de polimerizare în lanț (PCR) sau a secvențierii Sanger. Au fost excluși din cohorta pivot pacienții cu metastaze cerebrale active, meningită carcinomatoasă, antecedente de episoade recente semnificative de hemoptizie sau hemoragie, sau cei cărora li s-a administrat anterior tratament cu un inhibitor al *KRAS* G12C. Pacienților li s-a administrat adagrasib 600 mg pe cale orală de două ori pe zi în monoterapie, până la atingerea toxicității inacceptabile sau la progresia bolii.

Criteriul final de evaluare primar privind eficacitatea pentru Cohorta A a constat în rata de răspuns obiectiv (RRO) în conformitate cu RECIST v1.1, iar durata răspunsului (DOR) a constituit un criteriu final de evaluare secundar. Ambele criterii finale de evaluare au fost evaluate de către o comisie centrală independentă de evaluare în regim orb.

În total, au fost înrolați 116 pacienți, cărora li s-a administrat adagrasib pentru o perioadă mediană de 5,7 luni și o perioadă medie de 7,0 luni. Vârsta mediană a fost de 64,0 ani (interval: 25 - 89 ani); 56,0% au fost de sex feminin; 83,6% au fost caucazieni; 7,8% au fost negri; 4,3% au fost asiatici, iar 4,3% au fost de altă origine. Statusul de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) a fost 0 (15,5%) sau 1 (83,6%).

Clasificarea histologică a tumorii a fost adenocarcinom în cazul a 97,4% dintre pacienți, iar 88,8% din pacienți au avut boală metastazică. Pacienților li s-au administrat terapii sistemice anterioare cu o valoare mediană de 2 (interval: între 1 și 7); 43,1% au primit 1 linie, 34,5% au primit 2 linii, 10,3% au primit 3 linii, iar 12,1% au primit 4 sau mai multe linii; 98,3% au primit anterior atât terapie cu săruri de platină, cât și terapie anti-PD-1/PD-L1. Nivelurile de localizare a bolii au inclus plămânii 86,2%, ganglionii limfatici 58,6%, oasele 43,1%, creierul 29,3%, ficatul 20,7%, glandele suprarenale 19,8% și alte niveluri 30,2%.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul nr.2.

Conform concluziilor CHMP, rezultatele de eficacitate din KRYSTAL-1, un studiu necontrolat cu un singur braț, oferă dovezi pentru o activitate semnificativă a adagrasibului la populația țintă. Datele obținute pentru obiectivele ORR și DOR sunt îmbunătățite comparativ cu opțiunile medicamentelor deja comercializate, cum ar fi docetaxel și par comparabile cu medicamentul aprobat condiționat, Lumykras (Sotorasib).

Totuși, beneficiul pe termen lung al medicamentului Krazati este neclar, deoarece impactul său asupra obiectivelor de timp până la apariția unui eveniment, adică PFS și OS, nu poate fi estimat în mod cert în contextul

unui studiu necontrolat. Cu toate acestea, analizele suplimentare din studiul cu un singur braț au arătat o activitate intracraniană promițătoare pentru adagrasib la pacienții cu metastaze cerebrale.

**Tabelul nr 2. Prezentare generală a obiectivelor de eficacitate inițiale și actualizate primare și secundare în funcție de data cut-off (Studiul 849-001 Cohorta A)**

Profilul de siguranță al adagrasib este caracterizat de toxicitate gastrointestinală sub formă de greață/vărsături/diaree, hepatotoxicitate și prelungire a intervalului QT.

CHMP a decis acordarea unei autorizații de introducere pe piață condiționată (CAM) pe baza datelor din studiul de fază 1/2 849-001 (KRYSTAL-1), cu o ORR raportată de 41,4% (95% CI: 32,3; 50,9), DOR mediană de 8,5 luni (95% CI: 6,2; 13,8) și 58% din răspunsuri persistând 6 luni sau mai mult, iar incertitudinile privind eficacitatea și siguranța, în principal din cauza datelor neconcludente, să fie abordate de un studiu de confirmare. CHMP a luat această decizie pe baza argumentelor de mai jos.

Nevoia medicală nesatisfăcută în NSCLC metastatic tratat anterior este indubitabilă, deoarece aceasta este o afecțiune gravă debilitantă și letală, în ciuda terapiilor disponibile. Se poate concluziona un avantaj terapeutic major al Krazati față de terapiile existente aprobate, iar Krazati abordează nevoia medicală nesatisfăcută cel puțin într-o măsură similară cu sotorasib, care este aprobat tot în baza unei autorizații de introducere pe piață condiționată.

Un avantaj terapeutic major poate fi considerat față de terapiile existente cu o autorizație de introducere pe piață standard; acestea includ afatinib, docetaxel, erlotinib, nintedanib/docetaxel, pemetrexed ramucirumab/docetaxel, atezolizumab, nivolumab și pembrolizumab.



Activitatea adagrasib în termeni de ORR și DOR este de o amploare care a fost considerată anterior suficientă pentru a deduce un avantaj terapeutic major probabil asupra eficacității față de terapiile existente pentru tratamentul de linie a 2-a al NSCLC. În plus, comparativ cu terapiile pe deplin aprobate, adagrasib oferă un nou mecanism de acțiune și, în consecință, un profil de siguranță diferit. Prin urmare, în evaluarea inițială, justificarea pentru avantajul terapeutic major față de opțiunile de tratament disponibile în a doua linie a fost considerată suficientă de CHMP, cu excepția docetaxelului, datorită rezultatelor studiului Codebreak 200, un studiu de fază 3 care compară sotorasib cu docetaxel. Datele emergente din CodeBreak 200 au pus la îndoială faptul că amploarea efectului observat cu adagrasib s-ar traduce într-un avantaj terapeutic major față de docetaxel, având în vedere mecanismul similar de acțiune dintre Lumykras și Krazati. Cu toate acestea, în timp ce adagrasib și sotorasib au aceeași țintă farmacologică primară, substanțele prezintă diferențe în ceea ce privește farmacologia secundară (de exemplu, afinitatea pentru canalele hERG) și farmacocinetica. Profilul lor PK este substanțial diferit, adagrasib având un timp de înjumătățire semnificativ mai lung decât sotorasib, oferind o expunere mai stabilă pe intervalul de administrare. Expunerea la adagrasib este dependentă de doză (farmacocinetică liniară), în timp ce expunerea la sotorasib nu este. De asemenea, activitatea intracraniană pare să difere între sotorasib și adagrasib.

În timp ce cele mai frecvente reacții adverse (gastrointestinale, hepatice) sunt similare calitativ, prelungirea intervalului QT este relevantă pentru adagrasib, dar nu pentru sotorasib, iar pneumonita a fost raportată pentru sotorasib, dar nu și pentru adagrasib.

Majoritatea experților SAG Oncology (Scientific Advisory Group), convocați în cadrul procedurii de reexaminare, au fost de părere că comparația dintre sotorasib și adagrasib nu este neapărat valabilă în acest context, în ciuda asemănarilor în ceea ce privește modul de acțiune. Mecanismele de rezistență și farmacologia diferite susțin faptul că, activitatea sotorasib conform rezultatelor CodeBreak 200, nu pot fi neapărat extrapolate la adagrasib. Aceștia au reiterat nevoia medicală nesatisfăcută și opțiunile limitate de tratament ale terapiilor cu aprobare standard (de exemplu, docetaxel), precum și activitatea ridicată observată în studiul KRYSTAL-1, în ciuda limitărilor în design și a dimensiunii reduse a eșantionului. Activitatea împotriva leziunilor intracraniene merită de asemenea luată în considerare ca un potențial avantaj terapeutic, chiar dacă se bazează pe un număr mic de subiecți.

Ținând cont de cele de mai sus, datele emergente din studiul de confirmare pentru Lumykras, Codebreak200, nu sunt incompatibile cu un avantaj terapeutic major pentru Krazati față de docetaxel.

CHMP a concluzionat că nivelul de activitate al adagrasibului, împreună cu un profil de siguranță diferențial față de docetaxel, precum și administrarea orală a acestuia considerată o opțiune terapeutică preferată de pacienți comparativ cu administrarea i.v., sunt considerate beneficii suficiente pentru sănătatea publică pentru a sprijini disponibilitatea imediată a adagrasib, având în vedere riscurile inerente faptului că sunt încă necesare date suplimentare.



### Studiul de confirmare 849 012, KRYSTAL-12 (6)

Acest studiu a fost conceput pentru a servi ca studiu clinic de confirmare pentru a sprijini acordarea autorizației standard de comercializare pentru adagrasib. KRYSTAL-12 este un studiu clinic în curs de desfășurare, deschis, randomizat, multicentric, global, de fază 3, care compară eficacitatea adagrasibului față de docetaxel la pacienții cu NSCLC nerezecabil, local avansat sau metastatic, cu mutația KRAS G12C, care au primit anterior tratament cu un regim de chimioterapie pe bază de platină și un inhibitor al punctelor de control imunitare, concomitent sau succesiv, cu status ECOG 0 sau 1 și o speranță de supraviețuire de cel puțin 3 luni și care sunt eligibili pentru tratamentul cu docetaxel. Criteriile de excludere au inclus un tratament anterior cu un agent cu acțiune țintită pe mutația KRAS G12 (de exemplu, sotorasib) și prezența metastazelor cerebrale.

Pacienții au primit tratament în cicluri repetate de 3 săptămâni. Tratamentul a putut fi continuat până la progresia bolii sau îndeplinirea unui alt criteriu de întrerupere. Pacienții randomizați la brațul cu docetaxel a căror boală a progresat au avut posibilitatea de a trece la tratamentul cu adagrasib, dacă progresia bolii a fost confirmată de BICR și toate celelalte criterii de încrucișare au fost îndeplinite.

În brațul cu adagrasib (N=301), un număr de 205 (68,1%) pacienți au urmat 1 linie anterioară de tratament pentru boala avansată/metastatică, 74 (24,6%) au urmat 2 linii de tratament, iar 20 (6,6%) au urmat > 2 linii de tratament și respectiv în brațul cu docetaxel (N=152): 110 (72,4%), 35 (23,0) și 7 (4,6%).

Obiectivul principal a fost PFS. Obiectivele secundare cheie au inclus ORR, DOR și OS. Studiul se desfășoară în locații din SUA, Europa, Asia și Australia.

Un număr de 301 pacienți (66,4% din 453 de pacienți randomizați) au fost repartizați aleatoriu în brațul cu adagrasib și 152 (33,6%) pacienți au fost repartizați aleatoriu în brațul cu docetaxel. În plus, 44 de pacienți au trecut de la docetaxel la adagrasib (crossover) în urma progresiei obiective a bolii, așa cum a fost evaluată de BICR. Caracteristicile pacienților, inclusiv tratamentele anterioare au fost echilibrate între cele 2 brațe de tratament.

La analiza primară efectuată de BICR (durata mediană a perioadei de monitorizare de 9,4 luni - data cut-off 31 decembrie 2023) a existat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic și clinic a PFS cu adagrasib comparativ cu docetaxel. Astfel, mediana PFS evaluată de BICR a fost de 5,49 luni vs. 3,84 luni în brațul cu adagrasib față de brațul cu docetaxel (HR=0,58 [ IC 95%: 0,45 până la 0,76],  $p < 0,0001$ ). Valorile PFS au fost mai mari în brațul cu adagrasib în toate momentele evaluate (3, 6, 9 și 12 luni după randomizare). Îmbunătățirea a fost susținută de analizele de sensibilitate ale PFS bazate pe evaluarea Investigatorului: PFS mediană 5,42 luni față de 2,89 luni pentru adagrasib și respectiv, docetaxel, precum și alte teste de sensibilitate, iar efectul a fost similar în toate subgrupurile predefinite (HR=0,57 [IC 95%: 0,45 până la 0,74],  $p < 0,0001$ ).

De asemenea, rezultatele obiectivelor secundare au arătat o creștere semnificativă statistic și clinic a ORR în brațul cu adagrasib comparativ cu docetaxel (ORR: 31,9% pentru adagrasib față de față de 9,2% pentru docetaxel,



HR[adagrasib/docetaxel]: 4,68; IC 95%: 2,56 până la 8,56;  $p < 0,0001$ ). Rezultatele au fost consistente în analizele de sensibilitate și de subgrup.

Deoarece valoarea  $p$  pentru obiectivul secundar cheie OS nu a depășit limita pre-specificată O'Brien-Fleming pentru eficacitate la această analiză intermediară, studiul va continua conform planificării, iar analiza finală OS va fi efectuată atunci când numărul specificat de evenimente vor avea loc.

Analiza obiectivelor exploratorii a fost asociată cu o rată de răspuns obiectiv intracranian (icORR) mai mare, așa cum a fost evaluată de BICR, cu HR de 2,58 (95% CI: 0,81 la 8,23) și un icORR de 24,4% (95% CI: 15,3% la 35,4%), inclusiv o rată icCR (răspuns complet intracranian) de 14,1% cu adagrasib, comparativ cu un icORR de 11,1% și o rată icCR de 8,3% cu docetaxel.

Datele primare de siguranță obținute pentru toți pacienții tratați cu adagrasib (N=298) sau docetaxel (N=140) demonstrează că adagrasibul este în general tolerabil, cu un profil de siguranță gestionabil. Datorită diferitelor mecanisme de acțiune, profilurile de toxicitate ale docetaxelului și adagrasibului era de așteptat să fie diferite. Profilurile de siguranță diferențiate au cuprins rate mai mari ale reacțiilor adverse gastrointestinale, hepatotoxicitate și anomalii de laborator cu adagrasib și rate mai mari de alopecie, tuse, neutropenie de gradul 3/4, neutropenie febrilă și neuropatie periferică cu docetaxel. Aceste diferențe au fost observate în ciuda unei expuneri medii mai lungi pentru adagrasib (5,56 luni pentru adagrasib și 3,17 luni pentru docetaxel) și, în consecință, a unei perioade mai lungi de raportare a AE pentru adagrasib. Profilul de siguranță al adagrasib a fost, în general, similar cu cel descris în cohorta pivot anterioară a studiului 849-001 și fără semnale noi de siguranță observate.

## PRECIZARE SETS

Bristol-Myers Squibb Marketing Services SRL a depus la dosar autorizația de desfășurare a studiului clinic de confirmare KRYSTAL-12, conform Protocolului nr. 849-012, versiunile 5.0/31.05.2022 și 7.3/26.10.2023 și raportul intermediar al studiului, care dovedesc desfășurarea acestui studiu pe teritoriul României.

Titlul studiului: „*A Randomized Phase 3 Study of MRTX849 versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation*” (Studiu randomizat de fază 3 cu MRTX849 versus docetaxel la pacienții tratați anterior cu cancer pulmonar fără celule mici cu mutația KRAS G12C).

Studiul se desfășoară în 12 centre din România, iar finalizarea studiului este estimată pentru data de 31.12.2024 (5).

Rezultatele de eficacitate și siguranță pentru o durată mediană a perioadei de monitorizare de 9,4 luni (data cut-off 31 decembrie 2023) au fost prezentate mai sus (6).

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

Până la data prezentă, pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale HAS, NICE/SMC și IQWIG/G-BA nu există publicat un raport de evaluare pentru medicamentul Krazati pentru indicația de la punctul 1.9.

## 3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Bristol-Myers Squibb Marketing Services SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DC KRAZATI (DCI ADAGRASIBUM), pentru indicația de la punctul 1.9 nu este rambursat în niciun stat membru UE și nici în Marea Britanie.

Menționăm că autorizația de punere pe piață condiționată pentru Krazati pentru indicația de la punctul 1.9 a fost acordată de Comisia Europeană în baza **Deciziei CE nr.94/05.01.2024**.

## 4. COSTURILE TERAPIEI

Definiția comparatorului, conform OMS nr. 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c):

„c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurății, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”.

Ghidurile ESMO 2023 de practică clinică pentru diagnostic, tratament și urmărire al cancerului pulmonar fără celule mici metastatic dependent de oncogene recomandă ca terapii de linia a 2-a pentru tratamentul pacienților cu NSCLC metastatic cu prezența mutației KRAS 12C: sotorasib [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT: I-B] și adagrasib [III, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 2; ESCAT: I-B] în cazul eșecului terapiei de linia 1, sau ca alternativă, ChT cu dublet de

săruri de platină în cazul progresiei în prima linie pe monoterapia cu inhibitori ai punctelor de control imunitare (III,A) (Figura 1).



### Figura 1. Algoritm de tratament pentru mNSCLC stadiul IV pe baza rezultatelor pozitive ale testelor moleculare

Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy. ChT, chemotherapy; CPG, Clinical Practice Guideline; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; ICI, immune checkpoint inhibitor; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; mNSCLC, metastatic non-small-cell lung cancer.

<sup>a</sup>ESMO-MCBS v1.1111 was used to calculate scores for new therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

<sup>b</sup>Preferred option(s).

<sup>c</sup>ESCAT scores apply to alterations from genomic-driven analyses only. These scores have been defined by the guideline authors and validated by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group.<sup>4</sup> See [Supplementary Table S1](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009), available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009> for more information on ESCAT scores.

<sup>d</sup>Recommended treatment option for patients with a major uncommon, non-exon 20 insertion, sensitising EGFR mutation [III, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 4 for afatinib; ESCAT: I-B].

<sup>e</sup>ESMO-MCBS v1.1 score for the combination of bevacizumab with gefitinib or erlotinib.

<sup>f</sup>Not EMA approved.

<sup>g</sup>Preferred over crizotinib in patients with brain metastases.

<sup>h</sup>If the patient has not been treated previously with a medicine that works in the same way as entrectinib.

<sup>i</sup>For patients who have no satisfactory alternative treatments.

<sup>j</sup>FDA approved; not EMA approved in first line.

<sup>k</sup>FDA approved; application for EMA approval withdrawn by the manufacturer.

<sup>l</sup>FDA approved; not EMA approved.



Comparatorul ales de solicitant pentru calculul costurilor terapiei este medicamentul cu DC LUMYKRAS (DCI SOTORASIB), pentru care ANMDMR a emis Decizia nr. 640/27.07.2023 de includere condiționată în Listă pentru indicația terapeutică:

*„LUMYKRAS administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat care prezintă mutația KRAS G12C și a căror boală a progresat după cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică”.*

Lumykras corespunde parțial definiției comparatorului prezentată mai sus, în sensul că are aceeași indicație aprobată ca și Krazati, însă până la data prezentei evaluări, DCI SOTORASIB nu este rambursat în Listă pentru această indicație.

Ca urmare, SETS nu are posibilitatea de a valida medicamentul cu DC Lumykras ca și comparator pentru efectuarea calculului costurilor terapiei și de acordare a unui punctaj pentru acest criteriu de evaluare.

## 5. PUNCTAJUL OBȚINUT

**Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România</b>	
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;	45*
<b>4. Costurile terapiei</b>	-
<b>TOTAL</b>	<b>45</b>

\*Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la punctele 1 și 2 ale tabelului nr. 4.

## 6. CONCLUZII

Adagrasib este un inhibitor covalent puternic al KRAS G12C cu proprietăți favorabile cum ar fi timpul de înjumătățire mai lung comparativ cu sotorasib (24h vs 5,5h), oferind o expunere mai stabilă pe intervalul de administrare, o farmacocinetică dependentă de doză (farmacocinetică neliniară pentru sotorasib) și o penetrație la nivelul creierului superioară sotorasib (adagrasib a arătat o activitate promițătoare asupra metastazelor cerebrale), însă cu evenimente adverse datorate tratamentului mai frecvente comparativ cu sotorasib (ca urmare, întreruperea tratamentului sau reducerea dozei a fost mai frecventă cu adagrasib [sotorasib, 22% și adagrasib, 52%])(7).

Medicamentul cu DC Krazati (DCI Adagrasibum) a fost autorizat conform procedurii centralizate de aprobare condiționată, în baza Deciziei CE nr.94/05.01.2024. Aceasta înseamnă că DAPP are o obligație specifică de a confirma în continuare eficacitatea și siguranța adagrasib în tratamentul pacienților cu NSCLC cu mutație KRAS G12C, prin prezentarea raportului studiului clinic de fază 3 KRYSTAL-12, care compară adagrasib cu docetaxel la pacienții tratați anterior, cu NSCLC cu mutație KRAS G12C.

Conform rezultatelor de eficacitate și siguranță pentru o durată mediană a perioadei de monitorizare de 9,4 luni (data cut-off 31 decembrie 2023) ale studiului de confirmare KRYSTAL-12, adagrasib a demonstrat o valoare semnificativă statistic și o îmbunătățire semnificativă clinic a PFS și ORR față de docetaxel la pacienții tratați anterior, cu NSCLC cu mutație KRAS G12C. Profilul de siguranță al adagrasib a fost în concordanță cu rapoartele anterioare și nu s-au observat semnale noi de siguranță. Aceste rezultate susțin în continuare adagrasib ca opțiune de tratament eficientă pentru această populație de pacienți.

Lipsa rambursării sotorasib (pentru indicația de tratament al NSCLC avansat cu mutația KRAS G12C de linia a 2-a și ulterioare) la data prezentei evaluări nu a oferit posibilitatea SETS de validare a comparatorului ales de companie și a acordării punctajului aferent criteriului 4 de evaluare.

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ADAGRASIBUM și DC KRAZATI 200 mg comprimate filmate, pentru indicația „Administrat în monoterapie, KRAZATI este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu mutație KRAS G12C și progresie a bolii, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o linie de tratament sistemic”, nu întrunește punctajul de includere în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.



**Referințe bibliografice:**

1. RCP KRAZATI: *Krazati, INN-adagrasib*
2. EPAR KRAZATI: *Krazati, INN-adagrasib*
3. RCP LUMYKRAS: *Lumykras, INN-sotorasib*
4. ESMO NSCLC 2023: *Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*;#x2606;
5. Studiul KRYSTAL-12: *Researcher View | Phase 3 Study of MRTX849 (Adagrasib) vs Docetaxel in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS G12C Mutation | ClinicalTrials.gov*
6. *Journal of Clinical Oncology*: 5 iun 2024 ASCO Annual Meeting II, *KRYSTAL-12: Phase 3 study of adagrasib versus docetaxel in patients with previously treated advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a KRASG12C mutation. | Journal of Clinical Oncology*
7. TCR 2023, *Is adagrasib just another sotorasib?—or, should we differentiate their usage according to patients' clinical presentation?: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10261865/>*

Raport finalizat in data de: 03.12.2024

**Director General Direcția Generală Inspecție Farmaceutică**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**