



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

**Krazati (adagrazyb)
we wskazaniu:
w monoterapii do stosowania w leczeniu
dorosłych pacjentów z zaawansowanym
niedrobnokomórkowym rakiem płuca
(NDRP, ang. non-small cell lung cancer,
NSCLC) z mutacją *KRAS G12C* i progresją
choroby po co najmniej jednej
wcześniejszej terapii systemowej**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025

Nr: WS.425.1.2024.11

Data ukończenia: 12.02.2025 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
WYKAZ SKRÓTÓW	5
PODSUMOWANIE.....	7
1 KLUCZOWE INFORMACJE	8
1.1 Przedmiot analizy	8
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	8
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	9
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	9
1.5 Ocena siły interwencji.....	9
1.6 Ocena ekonomiczna.....	10
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	10
2 PRZEDMIOT ANALIZY	12
2.1 Informacje podstawowe	12
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	13
2.2.1. Przeciwwskazania.....	13
2.2.2. Diagnostyka	13
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	14
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	15
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	15
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	15
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	16
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	17
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	18
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	18
3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	19
3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	19
3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	20
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	22
4.1 Szacowanie wielkości populacji	22
4.1.1. Opis metodyki	22
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	23
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	23
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH.....	25
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	25
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	25
5.3 Opis badań	26
5.4 Kryteria populacji docelowej.....	28

5.5	Ocena jakości badań	31
5.5.1	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	31
5.5.2	Opis komparatora.....	31
5.5.3	Opis punktów końcowych.....	31
5.5.4	Ocena innych elementów jakości badania	32
5.5.5	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	32
5.5.6	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	32
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	32
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	33
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	33
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	37
6.3	Podsumowanie siły interwencji	40
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	43
7.1	Dane wejściowe do modelu	43
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	43
7.2.1.	Założenia	43
7.2.2.	Dane wejściowe	43
7.2.3.	Wyniki	44
7.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	45
7.4.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	45
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej	46
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	48
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	48
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	48
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	48
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego	48
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	48
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	48
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	49
9.1.	Populacja docelowa	49
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności	49
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	49
10.	PIŚMIENNICTWO	50
11.	ZAŁĄCZNIKI	52
11.1.	Fragmenty EPAR	52
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	53
11.3.	Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	55
11.3.1	Opinie ekspertów klinicznych.....	55
11.3.2	Opinie organizacji pacjenckich	57

11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	58
11.5. Strategie wyszukiwania	63
11.6. Diagram selekcji publikacji	64
11.7. Strategia wyszukiwania analiz HTA	64
11.8. Diagram selekcji analiz HTA	65

WYKAZ SKRÓTÓW

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaiego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
ASCO	(ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AIAT	aminotransferaza alaninowa
BICR	centralny niezależny recenzent (ang. <i>blinded independent central reviewer</i> , BICR)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CTCAE	(ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DCO	data odcięcia danych (ang. <i>data cut-off</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GGN	górna granica normy
HTA	ocena technologii medycznej (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICI	inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego
IPD	indywidualne dane pacjenta (ang. <i>individual patient data</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LoA	prawdopodobieństwo zatwierdzenia (ang. <i>likelihood of approval</i>)
LY	przewidywane lata życia (ang. <i>Life Years</i>)
MedDRA	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
NBP	Narodowy Bank Polski
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Non small cell lung cancer</i> , NSCLC)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

QTc	skorygowany odstęp QT- fragmentu zapisu EKG od załamka Q do końca załamka T
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>)
RMST	średni czas przeżycia wolny od zdarzeń (ang. <i>restricted mean survival time</i>)
RMTL	ograniczony średni czas utracony (ang. <i>restricted mean time lost</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
TAU	czas odcięcia (ang. <i>truncation time</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment- emergent adverse event</i>)
UN	niezaspokojona potrzeba zdrowotna (ang. <i>unmet need</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

PODSUMOWANIE

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
 - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - sotorasib,
 - docetaksel,
 - pemetreksed.
 - Za najbardziej odpowiedni komparator dla ocenianej technologii w warunkach polskich przyjęto sotorasib.
2. Siła interwencji (adagrazyb)
 - Skuteczność:
 - Mediana OS wyniosła 12,6 miesiąca (47,4% pacjentów ocenianych, a 52,6% zmarło).
 - Mediana PFS w niezależnej ocenie wyniosła 6 miesięcy.
 - Całkowitą odpowiedź (CR) odnotowano u 1 pacjenta (0,9%), a częściową odpowiedź (PR) odnotowano u 47 pacjentów (40,5%).
 - Mediana DOR wyniosła 8,5 miesiąca w niezależnej ocenie.
 - Bezpieczeństwo:
 - TEAEs prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia: 82,8%;
 - TEAEs prowadzące do zgonu: 17,2%;
 - SAEs: 62,1%, SAEs prowadzące do zgonu: 17,2%;
 - Najczęstsze TEAEs: nudności (70,7%), biegunka (62,9%), zmęczenie (40,5%), zaburzenia wątrobowe (31,0%)
3. Jakość dowodów naukowych
 - Jednoramienne badanie II fazy, ocenione na 7/8 pkt. wg narzędzia NICE.
 - Do głównych ograniczeń badania należy: brak grupy kontrolnej (badanie jednoramienne), krótki horyzont czasowy badania.
4. Wielkość populacji docelowej
 - Nowe przypadki rocznie: 1850 (1000-2700; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osób.
 - Liczba osób leczonych rocznie: 1095 (300-1890; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osób.

1 KLUCZOWE INFORMACJE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Krazati (adagrazyb) wskazany jest w monoterapii do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. *non small cell lung cancer*, NSCLC) z mutacją *KRAS G12C* i progresją choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej.

Oceniana technologia jest selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem *KRAS* (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) *G12C*, który kowalencyjnie wiąże się ze zmutowaną cysteiną w *KRAS G12C* i blokuje zmutowane białko *KRAS* w jego nieaktywnej, związanej z GDP konformacji, co zapobiega zależnemu od *KRAS* dokomórkowemu przekazywaniu sygnałów. Adagrazyb hamuje wzrost i żywotność komórek nowotworowych zawierających mutację *KRAS G12C* i powoduje regresję w nieklinicznych modelach nowotworów *KRAS G12C*-dodatnich przy minimalnym działaniu poza celem. Mechanizm działania nie różni się od innych leków – dostępne jest już leczenie o takim profilu działania stosowane w przedmiotowym wskazaniu (Lumykras – sotorasib).

Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii. Zgodnie z Załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. badania genetyczne potrzebne do potwierdzenia mutacji *KRAS G12C* są refundowane w ocenianym wskazaniu¹.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak płuca pozostaje główną przyczyną zgonów związanych z rakiem w Europie. Szacuje się, że w 2020 r. w Europie zdiagnozowano około 477 534 nowych przypadków raka płuca, a 384 176 zgonów przypisano rakowi płuca. Rak płuca najczęściej diagnozowany jest w IIIB lub IV stadium zaawansowania (60-86% chorych)². NDRP stanowi od 80% do 90% przypadków raka płuca, podczas gdy częstość występowania drobnokomórkowego raka płuca spadła w wielu krajach w ciągu ostatnich dwóch dekad. Mutacja *KRAS G12C* występuje w około 13% do 14% NDRP i prawie wyłącznie w gruczolakoraku płuca.

Rak płuca cechuje się dużą śmiertelnością i mimo postępów w chemio- oraz immunoterapii, NDRP u większości pacjentów rozwija się jako postępująca choroba. 5-letnie przeżycie w przypadku przerzutowego NDRP wynosi ok. 6%, co potwierdza, że NDRP jest poważną i zagrażającą życiu chorobą o niezaspokojonych potrzebach medycznych.

Oceniana technologia (adagrazyb) została wyszczególniona w 3 dokumentach wytycznych klinicznych: ESMO 2023 – III, B (publikacja przed rejestracją leku w Europie), ASCO 2024 – silne zalecenia z niską jakością dowodów oraz NCCN 2024 – siła zaleceń 2A. Terapią alternatywną wg tych samych dokumentów jest sotorasib: ESMO – I, B, ASCO – silne zalecenia z umiarkowaną jakością dowodów, oraz NCCN – siła zaleceń 2A. Wytyczne wskazują, że obie te substancje są wskazane do stosowania dla pacjentów, którzy w pierwszej linii leczenia przyjmowali chemioterapię i/ lub terapię anty-PD-L1. Dla pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją *KRAS G12C* w pierwszej linii leczenia rekomendowane są terapia inhibitorami punktów kontrolnych i/ lub chemioterapia.

Wytyczne PTOK 2021 opublikowane były przed rejestracją produktu leczniczego Krazati, w zaleceniach nie sprecyzowano żadnego schematu leczenia dla chorych z mutacją *KRAS G12C*. W grupie chorych na uogólnionego NDRP, w drugiej linii leczenia, zalecają rozważenie stosowania chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed) lub docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem.

Produkt leczniczy Krazati i substancja czynna adagrazyb nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. W wyniku przeszukiwania odnaleziono 1 wcześniejszą ocenę AOTMiT, dotyczącą leczenia dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją *KRAS G12C* i z progresją po co najmniej 1 wcześniejszej terapii systemowej, jednak dotyczyła ona innej substancji czynnej – sotorasibu. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leku Lumykras natomiast Prezes Agencji nie rekomendował jego refundowania, zasugerował ewentualne włączenie sotorasibu do istniejącego programu lekowego do nowej grupy limitowej po spełnieniu określonych warunków.

Spśród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r. we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca refundowane są następujące substancje czynne: sotorasib w ramach programu lekowego [B.6 Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34 oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10): C45],

¹ Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r.

² Raport Rak Płuca 2021

docetaksel i pemetreksed w ramach katalogu chemioterapii. Należy zaznaczyć, że sotorasib jest wskazany w leczeniu populacji tożsamej z ocenianą.

1.3 Wielkość populacji docelowej

Biorąc pod uwagę opinię Eksperta oraz szacowania Analityków Agencji, roczna liczba nowych przypadków zaawansowanego NDRP z mutacją KRAS G12C oszacowana została na 1850 (1000-2700) osób rocznie. Z kolei liczbę osób leczonych rocznie ocenianą w niniejszym raporcie technologią oszacowano na 1095 osób (300-1890).

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 6,0 miesiący (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych z wykresu Kaplana-Meiera dotyczących wartości PFS: ok. 9,9 miesiący). W związku z tym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach.

Należy zaznaczyć, że przedstawione powyżej szacowania obarczone są dużą niepewnością ze względu na przyjęte założenia określające liczbę chorych w Polsce – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Krazati u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją KRAS G12C z progresją po co najmniej 1 wcześniejszej terapii systemowej oceniano w wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu II fazy (KRYSTAL-1). W skali NICE badanie to uzyskało 7/8 pkt (jeden punkt odjęto za brak informacji o konsekwentnej rekrutacji pacjentów). Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne, bez grupy kontrolnej. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji (15,6 miesiąca dla analizy przeżycia całkowitego; 12,9 miesiąca dla pozostałych punktów końcowych) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

1.5 Ocena siły interwencji

Podsumowanie oceny skuteczności:

Dowody na skuteczność produktu leczniczego Krazati w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją KRAS G12C, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię systemową, są ograniczone i pochodzą z badania jednoramiennego (KRYSTAL-1). Mediana przeżycia całkowitego, dla punktu odcięcia danych z 15.01.2022 r., wyniosła 12,6 miesiąca (95% CI: 9,2; 19,2), a mediana PFS w badaniu wg niezależnej opinii (ang. *blinded independent comitee review*, BICR) wyniosła 6,0 miesiący (95% CI: 4,7; 8,4). U 48 ze 116 leczonych pacjentów potwierdzono odpowiedź na leczenie w niezależnej ocenie (ORR) na poziomie 41,4% (95% CI: 32,3; 50,9). Mediana czasu trwania odpowiedzi (mDOR) została oszacowana na 8,5 miesiąca (95% CI: 6,2; 13,8).

W związku z brakiem porównania bezpośredniego z komparatorem, dokonano zestawienia wyników w zakresie skuteczności dla adagazybu (badanie KRYSTAL-1) oraz sotorasibu (badanie CodeBreak 100) - Tabela 16.

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa:

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia dotyczyły wszystkich pacjentów, a niemal 82% tych zdarzeń było co najmniej 3. stopnia, z czego 44,8% było związane z leczeniem. Ponad 82% TEAE prowadziło do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia, z czego 15,5% TEAE prowadziło do dyskontynuacji leczenia.

W zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), które wystąpiły u 62,1% pacjentów, niemal 15% z nich prowadziło do dyskontynuacji leczenia. 17,2% SAE zakończonych było zgonem w ciągu 28 dni od ostatniej dawki leku.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w grupie NDRP to m.in.: infekcje płuc (13,8%), duszność (8,5%), progresja nowotworu złośliwego (6,9%), natomiast spośród SAE związanych leczeniem były to: zmniejszona frakcja wyrzutowa (3,2%), niewydolność nerek (3,2%), biegunka, hiponatremia i nudności (2,1%).

Zdarzenia niepożądane skutkujące śmiercią w ciągu 28 dni od ostatniej dawki to najczęściej: progresja nowotworu złośliwego (6,4%), niewydolność oddechowa (3,2%), ostra niewydolność oddechowa i infekcja płuc (1,1%).

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego dotyczyły niemal 90% pacjentów, a hepatotoksyczność niemal 40%.

Najczęstsze działania niepożądane to: biegunka (71,5%), nudności (68,1%), wymioty (57,7%), zmęczenie (57,3%), niedokrwistość (33,5%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (31,5%), zmniejszenie apetytu (30,0%), obrzęk obwodowy (30,0%), zwiększenie aktywności AspAT (28,5%), zwiększenie aktywności AlAT

(27,7%), zawroty głowy (21,5%), hiponatremia (21,2%) i zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (20,0%).

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane (stopień NCI CTCAE ≥ 3) to: niedokrwistość (11,2%), zmęczenie (8,8%), hiponatremia (6,2%), zwiększenie aktywności lipazy (5,8%), zmniejszenie liczby limfocytów (5,0%), wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (5,0%), zwiększenie aktywności AlAT (5,0%) i zwiększenie aktywności AspAT (5,0%).

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane to: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (2,7%), hiponatremia (2,7%) i nudności (2,3%). Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia to: zapalenie płuc (<1%), nudności (<1%), zmęczenie (<1%), zwiększenie aktywności AlAT (<1%) i zwiększenie aktywności AspAT (<1%). Najczęstsze działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia to: nudności (20,4%), zmęczenie (14,6%), biegunka (14,2%), wymioty (13,5%), zwiększenie aktywności AlAT (11,2%), zwiększenie aktywności AspAT (9,2%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (6,2%), wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (5,8%) i niedokrwistość (5,0%).

Spośród komunikatów związanych z bezpieczeństwem w międzynarodowych, amerykańskich i europejskich bazach najczęstsze działania niepożądane dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych i zaburzeń ogólnych i w miejscu podania. Jedynie baza FDA podaje informacje o zgonach, gdzie stanowiły one ok. 53% zgłoszonych ciężkich działań niepożądanych (44% wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych).

1.6 Ocena ekonomiczna

Z uwagi na dostępność alternatywnych substancji stosowanych w ocenianym wskazaniu o takim samym celu terapeutycznym oraz braku dowodów na wyższość którejkolwiek z technologii, wykonano jedynie analizę minimalizacji kosztów; nie oszacowano różnicy efektów zdrowotnych.

Szacowany roczny koszt leku w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi ok. 1,2 mln PLN, a szacowany roczny koszt komparatora, czyli sotorasibu, wybranego przez analityków jako najbardziej odpowiedniego w terapii alternatywnej, w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi ok. 675 tys. PLN. Różnica w rocznych kosztach leczenia wynosi zatem ok. 480 tys. PLN.

Należy mieć na uwadze, że koszty te są zawyżone z uwagi na cenę leku Krazati, która na dzień wyszukiwania pochodziła z rynku amerykańskiego i była ceną detaliczną. W wariancie minimalnym roczny koszt terapii produktem leczniczym Krazati wyniósł ok. 924 tys. PLN, a w wariancie maksymalnym ok. 1,4 mln PLN.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Krazati. Na dzień 05.02.2025 r. tylko francuska organizacja HAS wydała rekomendację refundacyjną (odmowa wczesnego dostępu), a brytyjski NICE jest w trakcie oceny z przybliżoną datą publikacji na lipiec 2025 roku. Głównymi argumentami HAS na odmowę wczesnego dostępu dla produktu leczniczego Krazati był fakt istniejącego leczenia alternatywnego w ocenianym wskazaniu, brak innowacyjności produktu leczniczego (brak udowodnionych korzyści w zakresie przeżycia, jakości życia czy bezpieczeństwa w porównaniu do docetakselu) oraz możliwość odroczenia leczenia w miarę dostępności odpowiedniej terapii.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Badanie II fazy.
- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 12,9 miesiąca, i 15,6 miesiąca dla OS) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Brak danych dotyczących jakości życia.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*):

-
- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich – wszystkie ośrodki badawcze znajdowały się w USA.
 - 83,6% populacji stanowiła rasa biała.

Niepewność dodatkowych danych:

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych liczebność populacji docelowej (1095) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego:

- Badanie rejestracyjne KRYSTAL-1 jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.
- Z uwagi na dostępność alternatywnej substancji o takim samym mechanizmie działania, refundowanej w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się jedynie na przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów i nie szacowano różnicy efektów zdrowotnych.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Cena dla leku Krazati, zastosowana do obliczeń, pochodzi z rynku amerykańskiego, natomiast cena dla wybranego komparatora (Lumykrasu) zaczerpnięta z Obwieszczenia MZ nie uwzględnia instrumentów podziały ryzyka, zatem zaprezentowane wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania:

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie jednoramienne badanie rejestracyjne) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Krazati 200 mg tabletki powlekane, 120 tabl. lub 180 tabl. Nr GTIN: brak
Substancja czynna	adagrazyb
Oceniane wskazanie	W monoterapii do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. <i>non-small lung cancer</i> , NSCLC) z mutacją <i>KRAS G12C</i> i progresją choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej ICD-10: C 34.1, C 34.2, C34.3, C34.8, C34.9 ICD-11: 2C25.Y & XA57M6 & XH1DU4
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	600 mg dwa razy na dobę (3 tabl. 200 mg dwa razy na dobę)
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	Adagrazyb jest selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem <i>KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) G12C</i> , który kowalencyjnie wiąże się ze zmutowaną cysteiną w <i>KRAS G12C</i> i blokuje zmutowane białko <i>KRAS</i> w jego nieaktywnej, związanej z GDP konformacji, co zapobiega zależnemu od <i>KRAS</i> dokomórkowemu przekazywaniu sygnałów. Adagrazyb hamuje wzrost i żywotność komórek nowotworowych zawierających mutację <i>KRAS G12C</i> i powoduje regresję w nieklinicznych modelach nowotworów <i>KRAS G12C</i> -dodatnich przy minimalnym działaniu poza celem.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe Kod ATC: L01XX77
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Należy przedłożyć zaktualizowany plan zarządzania ryzykiem: • Na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • W razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. Należy przedkładać co 6 miesięcy okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego (ang. <i>periodic safety update reports</i> , PSURs) zgodnie z wykazem unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Należy przedstawić raport z badania klinicznego fazy III KRYSTAL-12, porównującego adagrazyb z docetakselem w leczeniu uprzednio leczonych pacjentów z NDRP z mutacją <i>KRAS G12C</i> , w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania adagrazybu w leczeniu pacjentów z NDRP z mutacją <i>KRAS G12C</i> – termin: III kwartał 2024r.
Data dopuszczenia do obrotu	05.01.2024 EU/1/23/1744/001 EU/1/23/1744/002
Podmiot odpowiedzialny	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia

Źródło: ChPL Krazati https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/krazati-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 18.03.2024 i 13.01.2025], EPAR Krazati https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/krazati-epar-public-assessment-report_en.pdf, [dostęp: 18.03.2024]

Mechanizm działania adagrazybu nie jest odmienny od dostępnych produktów. Substancja czynna sotorasib jest zarejestrowana w tym samym wskazaniu, ma podobny mechanizm działania oraz jest refundowana w Polsce w ramach programu lekowego.

Uwagi analityków³:

Pierwszy wniosek o warunkowe dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Krazati został odrzucony przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) agencji EMA z powodu braku pewności o skuteczności tego leku – lek Krazati nie spełniał wymogów na warunkowe dopuszczenie do obrotu (tj. spełnienie niezaspokojonych potrzeb i zapewnienie pacjentom natychmiastowego dostępu do leku, podczas gdy wciąż oczekiwano dalszych danych z badania). Po ponownej ocenie Komisja zdecydowała się dopuścić warunkowo produkt leczniczy Krazati do obrotu. Wyjaśnienia, jakie złożyła Komisja dotyczyły głównie faktu, że przy pierwszej decyzji wzięto pod uwagę wstępne wyniki badania CodeBreak 200, dotyczące podobnej substancji (sotorasib), które podawały w wątpliwość potencjalne korzyści produktu leczniczego Krazati. Ostatecznie Komisja uznała, że pomimo podobnych mechanizmów działania obu substancji, istnieją między nimi różnice. Dlatego też postanowiono zaprzestać oczekiwań na wyniki dotyczące sotorasibu (z badania CodeBreak 200) z uwagi na ich nieistotność w kontekście adagrazybu. Dodatkowo Komisja wzięła pod uwagę fakt, że główne badanie wykazało korzyści dla pacjentów z NSCLC z mutacją KRAS G12C przy zastosowaniu adagrazybu, pomimo nielicznej populacji w badaniu i braku komparatora.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: celuloza mikrokrystaliczna (E 460), mannitol (E 421), krospowidon, krzemionka koloidalna bezwodna (E 551), magnezu stearynian (roślinny), hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), polidekstroza (E 1200), talk (E 553b), maltodekstryna, trójglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha (roślinne).
- Jednoczesne podawanie produktów leczniczych, których klirens jest w dużym stopniu zależny od CYP3A i których zwiększone stężenia w osoczu są związane z poważnymi i (lub) zagrażającymi życiu zdarzeniami (np. alfuzosyna, amiodaron, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, ergotamina, dihydroergotamina, kwetiapina, lowastatyna, symwastatyna, sylденаfil, sirolimus, midazolam, triazolam, tikagrelor i takrolimus).

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

- Badanie w kierunku mutacji KRAS G12C za pomocą zwalidowanego testu;
- Badania laboratoryjne czynności wątroby (w tym AspAT, AlAT, fosfataza alkaliczna, stężenie bilirubiny we krwi);
- Wyjściowe EKG.

2.2.2.2 Monitorowanie

- Pacjentów należy monitorować i stosować odpowiednie leczenie wspomagające, w tym leki przeciwbiegunkowe, przeciwwymiotne lub uzupełnianie płynów zgodnie ze wskazaniami;
- Badania laboratoryjne czynności wątroby należy wykonywać co miesiąc przez 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, z częstszym wykonywaniem badań u pacjentów, u których występuje zwiększona aktywności aminotransferaz i (lub) fosfatazy alkalicznej;
- Należy powtarzać EKG - okresową kontrolę elektrokardiogramu i stężenia elektrolitów należy okresowo rozważyć zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, zaburzeniami elektrolitowymi lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QTc.
- Należy ściśle obserwować, czy u pacjentów nie występują reakcje skórne – jeśli podejrzewa się ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) należy wstrzymać leczenie produktem Krazati, a pacjenta skierować do wyspecjalizowanej jednostki w celu oceny i leczenia. W razie potwierdzenia zespołu Stevensa-Johansona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka lub zespołu DRESS – reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi – występujących w związku ze stosowaniem adagrazybu, należy zaprzestać stosowania produktu Krazati.

³ Opracowano na podstawie: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-and-answers-approval-marketing-authorisation-krazati-adagrasib-outcome-re-examination_en.pdf [dostęp: 08.11.2024]

Uwagi analityków:

Dodatkowo w ChPL Krazati wymieniono również specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania ocenianej technologii:

- U pacjentów, u których wystąpi wydłużenie odstępu QTc z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi zagrażającej życiu arytmii, należy na stałe zaprzestać podawania produktu leczniczego Krazati;
- Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów oraz inhibitorów CYP3A;
- Należy unikać jednoczesnego stosowania adagrazybu z wrażliwymi substratami CYP3A, chyba że w ChPL dla tych substratów zalecono inaczej;
- Należy unikać jednoczesnego stosowania adagrazybu z wrażliwymi substratami CYP2C9, gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, chyba że w ChPL dla tych substratów zalecono inaczej;
- Należy unikać jednoczesnego stosowania adagrazybu z wrażliwymi substratami CYP2D6, gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, chyba że w ChPL dla tych substratów zalecono inaczej;
- Należy unikać jednoczesnego stosowania adagrazybu z substratami P-gp, gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, chyba że w ChPL dla tych substratów zalecono inaczej;
- Pacjentki w wieku rozrodczym otrzymujące adagazyb muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 5 dni po przyjęciu ostatniej dawki adagazybu.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Krazati (adagazyb) wskazany jest w monoterapii do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją *KRAS G12C* i progresją choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej.

Oceniana technologia jest selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem *KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) G12C*, który kowalencyjnie wiąże się ze zmutowaną cysteiną w *KRAS G12C* i blokuje zmutowane białko *KRAS* w jego nieaktywnej, związanej z GDP konformacji, co zapobiega zależnemu od *KRAS* dokomórkowemu przekazywaniu sygnałów. Adagazyb hamuje wzrost i żywotność komórek nowotworowych zawierających mutacje *KRAS G12C* i powoduje regresję w nieklinicznych modelach nowotworów *KRAS G12C*-dodatnich przy minimalnym działaniu poza celem. Mechanizm działania nie różni się od innych leków – dostępne jest już leczenie o takim profilu działania stosowane w przedmiotowym wskazaniu (Lumykras – sotorasib).

Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii. Zgodnie z Załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. badania genetyczne potrzebne do potwierdzenia mutacji *KRAS G12C* są refundowane w ocenianym wskazaniu⁴.

⁴ Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne⁵

ICD-10: C34.1 Nowotwór złośliwy płata górnego płuca lub oskrzela płatowego górnego, **C34.2** Nowotwór złośliwy płata środkowego płuca lub oskrzela płatowego środkowego, **C34.3** Nowotwór złośliwy płata dolnego płuca lub oskrzela płatowego dolnego, **C34.8** Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca, **C34.9** Nowotwór złośliwy oskrzela lub płuca, umiejscowienie nieokreślone.

ICD-11: 2C25.Y & XA57M6 & XH1DU4 Inne określone nowotwory złośliwe oskrzela lub płuca/ Płuco/ Niedrobnokomórkowy rak (*Other specified malignant neoplasms of bronchus or lung/ Lung/ Non-small cell carcinoma*).

Rak płuc pozostaje główną przyczyną zgonów związanych z rakiem w Europie. Szacuje się, że w 2020 r. w Europie zdiagnozowano około 477 534 nowych przypadków raka płuc, a 384 176 zgonów przypisano rakowi płuc. Rak płuca najczęściej diagnozowany jest w IIIB lub IV stadium zaawansowania (60-86% chorych)⁶. NDRP stanowi od 80% do 90% przypadków raka płuca, podczas gdy częstość występowania drobnokomórkowego raka płuca spadła w wielu krajach w ciągu ostatnich dwóch dekad. Mutacja *KRAS G12C* występuje w około 13% do 14% NDRP i prawie wyłącznie w gruczolakoraku płuc.

Rodzina genów *RAS* składa się z genów: *KRAS*, *NRAS* i *HRAS*, które są zmutowane w prawie 25% wszystkich nowotworów u ludzi. *KRAS* jest najczęściej zmutowanym genem z rodziny *RAS*. Mutacje w *KRAS* występują w około jednej trzeciej przypadków i stanowią najczęstszą mutację wiodącą w gruczolakoraku płuc, przy czym mutacja *KRAS G12C* stanowi prawie połowę wszystkich mutacji *KRAS*. Chociaż większość NDRP z mutacją *KRAS* diagnozuje się u byłych lub aktywnych palaczy, mutacje *KRAS* można również wykryć u nigdy niepalących pacjentów z wczesnym początkiem raka, a zatem jego stanu mutacyjnego nie można przewidzieć wyłącznie na podstawie historii palenia.

Rak płuca cechuje się dużą śmiertelnością i mimo postępów w chemio- oraz immunoterapii NDRP u większości pacjentów rozwija się jako postępująca choroba. 5-letnie przeżycie w przypadku przerzutowego NDRP wynosi ok. 6%, co potwierdza, że NDRP jest poważną i zagrażającą życiu chorobą o niezaspokojonych potrzebach medycznych. Rokowania dla niedrobnokomórkowego raka płuca według Interny Szczeklika⁷ są następujące: ogółem 5 lat przeżywa 10-15% chorych (zarówno operowanych i nieoperowanych). Po resekcji NDRP odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynosi odpowiednio 60-80% (I), 40-50% (II), 15-25% (IIIA) i ok. 35% (40% po konsolidującej immunoterapii) u chorych w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię. Mediana czasu przeżycia dla NDRP w stopniu IV wynosi 10-12 miesięcy.

Z klinicznego punktu widzenia nowotwory z mutacją *KRAS* są ogólnie związane z gorszym całkowitym przeżyciem (OS) w porównaniu z nowotworami typu dzikiego *KRAS*, szczególnie w zaawansowanych stadiach.

Zgodnie z EPAR, w przypadku braku opcji leczenia celowanego, preferowanym leczeniem początkowym zaawansowanego/ przerzutowego NDRP jest połączenie chemioterapii opartej na platynie i terapii inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego. Inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (ang. *Immune checkpoint inhibitors*, ICI), w tym niwolumab, pembrolizumab i atezolizumab, po raz pierwszy okazały się skuteczne w leczeniu zaawansowanego NSCLC w drugiej linii leczenia, po których nastąpiły badania w pierwszej linii wykazujące przewagę w zakresie przeżycia w monoterapii u pacjentów z nieleczonym, zaawansowanym NDRP charakteryzującym się $\geq 50\%$ ekspresją PD-L1 w guzie oraz w skojarzeniu ze schematem chemioterapii

⁵ EPAR Krazati https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/krazati-epar-public-assessment-report_en.pdf, [dostęp: 19.03.2024]

⁶ Raport Rak Płuca 2021

⁷ Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1.>, [dostęp: 20.02.2025]

opartym na platynie w pierwszej linii leczenia zaawansowanej choroby u pacjentów z NDRP niezależnie od statusu PD-L1.

Docetaksel, sam lub w skojarzeniu z ramucirumabem lub nintedanibem, oraz pemetreksed pozostają zatwierdzonymi opcjami chemioterapii u pacjentów wcześniej leczonych chemioterapią opartą na platynie i inhibitorem punktu kontrolnego. Pemetreksed jest rzadziej stosowany w tym przypadku ze względu na wcześniejsze podawanie w ramach pierwszej linii lub leczenia podtrzymującego a także histologię nowotworu.

W styczniu 2022 r. Komisja Europejska przyznała warunkowe dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Lumykras (sotorasib) w tym samym wskazaniu, co oceniana technologia. Decyzja oparta została na wynikach badania CodeBreak 100 (ORR 37,1% (95% CI: 28,6; 46,2) i mediana DOR=11,1 miesiąca (95% CI: 6,9; 15,0)). Należy zauważyć, że zaktualizowane wyniki badania CodeBreak 200 (badanie potwierdzające wstępne warunkowe zatwierdzenie) są już dostępne i przedstawiają statystycznie istotną różnicę na korzyść sotorasibu w porównaniu z docetaksem w zakresie PFS: mediana 5,6 miesięcy (95% CI 4,3; 7,8) vs. 4,5 miesięcy (95% CI: 3,0; 5,7); współczynnik ryzyka 0,66 [0,51; 0,86]; p=0,0017. Całkowite przeżycie w tym badaniu jest trudne do zinterpretowania ze względu na metodykę cross-over.

Pomimo postępów terapeutycznych, leczenie pacjentów z zaawansowanym NSCLC i mutacją *KRAS G12C* pozostaje paliatywne, a potrzeba medyczna z dodatkowymi opcjami leczenia pozostaje nieaspokojona.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.03.2024 r. i aktualizowano w dniu 14.01.2025 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych (ASCO 2024, ESMO 2023, NCCN 2024, PTOK 2021). Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) z mutacją *KRAS G12C* i progresją choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Podsumowanie informacji z wytycznych oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków:

Oceniana technologia (adagrazyb) została wyszczególniona w 3 dokumentach: ESMO 2023 – III, B (publikacja przed rejestracją leku w Europie), ASCO 2024 – silne zalecenia z niską jakością dowodów oraz NCCN 2024 – siła zaleceń 2A. Terapią alternatywną wg tych samych dokumentów jest sotorasib: ESMO 2023 – I, B, ASCO 2024 - silne zalecenia z umiarkowaną jakością dowodów, oraz NCCN 2024 – siła zaleceń 2A. Wytyczne wskazują, że obie te substancje są zarejestrowane dla pacjentów, którzy w pierwszej linii leczenia mieli włączoną chemioterapię i/ lub terapię anty-PD-L1. Dla pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją *KRAS G12C* w pierwszej linii leczenia rekomendowane są terapia inhibitorami punktów kontrolnych i/ lub chemioterapia.

Wytyczne PTOK 2021 opublikowane były przed rejestracją produktu leczniczego Krazati, w zaleceniach nie mają sprecyzowanego żadnego schematu leczenia dla chorych z mutacją *KRAS G12C*. W grupie chorych na uogólnionego NDRP, w drugiej linii leczenia, zalecają rozważenie stosowania chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed) lub docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją KRAS G12C i z progresją po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2).

Produkt leczniczy Krazati i substancja czynna adagazyb nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono jednak inną substancję – sotorasib – stosowaną w leczeniu pacjentów dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją KRAS G12C i z progresją po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej. Inne oceny AOTMiT dotyczyły różnych substancji dedykowanych pacjentom z NDRP jednak z innymi mutacjami/ rearanżacjami genowymi, dlatego nie uwzględniono ich w tym zestawieniu.

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: niedrobnokomórkowy rak płuca z mutacją KRAS G12C i z progresją po co najmniej 1 wcześniejszej terapii systemowej, ICD-10: C34.1-3, C34.8-9) obejmującego populację osób dorosłych w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
sotorasib				
137/2022	41/2023 z dn. 11.04.2023	w leczeniu II i kolejnych linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS (ang. <i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>) po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia w istniejącym programie lekowym B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)	Link	„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lumykras (sotorasibum), tabletki powlekane, 120 mg, 240 tabl. w blistrze, kod GTIN: 08715131024895, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, który powinien być pogłębiony do poziomu zapewniającego efektywność kosztową stosowania leku w Polsce. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.”
137/2022	41/2023 z dn. 14.04.2023	w leczeniu II i kolejnych linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS (ang. <i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>) po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia w istniejącym programie lekowym B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)	Link	„Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lumykras (sotorasib) w istniejącym programie lekowym leczenia raka płuca na zaproponowanych warunkach.” „(...) Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających bezpośrednio porównanie ocenianej technologii z większością komparatorów (...). Biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz potencjalną korzyść zdrowotną, Prezes Agencji sugeruje ewentualną refundację produktu leczniczego Lumykras (sotorasib) w istniejącym programie lekowym leczenia raka płuca w nowej grupie limitowej (...)”.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie/wnioski:

Produkt leczniczy Krazati i substancja czynna adagazyb nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

W wyniku przeszukiwania odnaleziono 1 wcześniejszą ocenę AOTMiT, dotyczącą substancji czynnej – sotorasib w leczeniu dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją KRAS G12C i z progresją po co najmniej 1 wcześniejszej terapii systemowej. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lumykras w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada nie

zaakceptowała proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Prezes Agencji natomiast nie rekomendował objęcia refundacją tego produktu w istniejącym programie lekowym leczenia raka płuca na zaproponowanych warunkach, natomiast zasugerował ewentualną refundację produktu leczniczego Lumykras (sotorasib) w istniejącym programie lekowym leczenia raka płuca w nowej grupie limitowej po spełnieniu określonych warunków.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia dot. wykazu leków refundowanych na dzień 1 stycznia 2025 r.⁸ substancja czynna sotorasib jest refundowana w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” dokładnie w tym samym wskazaniu, w jakim jest zarejestrowany produkt leczniczy Krazati.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - docetaksel;
 - docetaksel w skojarzeniu z ramucirumabem;
 - docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem;
 - pemetreksed;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - adagrazyb;
 - sotorasib;
 - docetaksel;
 - pemetreksed;
 - docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Pośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r. we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak
- w ramach programu lekowego:
 - sotorasib (B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45))”;
- w ramach katalogu chemioterapii:
 - docetaksel (załącznik C.19: dotyczy m.in. C 34.1, C 34.2, C 34.3, C 34.8, C 34.9);
 - pemetreksed (załącznik C.49: dotyczy C 34 „Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca - W przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: gruczolakoraka płuca lub wielkomórkowego raka płuca lub NDRP z przewagą wymienionych typów histologicznych”.)

Uwagi Analityków:

Jako komparator w warunkach polskich, dla produktu leczniczego Krazati, wybrano terapię z wykorzystaniem sotorasibu, który jest obecnie refundowany w ocenianym wskazaniu w ramach programu lekowego. Dodatkowo

⁸<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r>

zarówno oceniana technologia jak i wymieniona wyżej substancja charakteryzują się takim samym mechanizmem działania.

3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 1 odpowiedź od Krajowego Konsultanta w dziedzinie onkologii klinicznej – prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego - szczegółowo przedstawioną w załączniku 11.3.1. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

Podsumowanie

Z szacunków własnych Eksperta wynika, że obecna liczba chorych na zaawansowanego NDRP z mutacją G12C w genie KRAS wynosi ok. 600 przypadków, a liczba nowych zachorowań na zaawansowanego NDRP z mutacją KRAS G12C wynosi ok. 1000 osób. Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi wg szacunków eksperta 50%. Spośród technologii opcjonalnych, które aktualnie stosowane są u chorych w ocenianym wskazaniu należy wymienić: docetaksel (30% pacjentów go stosuje), pemetreksed (10%) i leczenie objawowe (40%) jako technologie najtańsze oraz sotorasib (20%). W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii odsetek pacjentów stosujących poszczególne terapie zmniejszyłby się odpowiednio do: 20%, 5%, 20% i w przypadku sotorasibu zwiększył do poziomu 25%. W zakresie populacji, która powinna zostać zakwalifikowana do leczenia ocenianą interwencją, Ekspert wskazał m.in. na stopień sprawności 0-1 w skali ECOG, wiek poniżej 70 r.ż., prawidłowe wyniki badań czynności nerek i wątroby oraz morfologii krwi, nieobecność istotnych chorób współwystępujących i nieobecność przetrwałych powikłań wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego.

Ekspert ocenił, że najbardziej prawdopodobny czas leczenia ocenianą technologią wyniesie ok. 5 miesięcy - leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Wg jego opinii na bezpieczeństwo lub skuteczność ocenianej interwencji może mieć wpływ niezadowalająca tolerancja wcześniejszego leczenia z obecnością powikłań przetrwałych (np. mielosupresja lub neuropatia).

Warto nadmienić, iż w ocenie Eksperta wartość ocenianej technologii – adagrazybu jest „niemal identyczna” z obecnie refundowanym sotorasibem (obie substancje są inhibitorami KRAS). Sotorasib został wskazany również jako alternatywna opcja leczenia dla pacjentów z ocenianym wskazaniem.

Efekty zdrowotne, które powinny być monitorowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej terapii w opinii eksperta to przeżycie wolne od progresji i jakość życia chorych. Minimalna długość trwania badania dla przedmiotowego wskazania to wg eksperta 12 miesięcy, a okres obserwacji również równy przynajmniej 12 miesięcy.

Ekspert wymienił jeden problem związany z aktualnie stosowanymi opcjami leczenia, jak również utrudnienie w zakresie warunków podawania ocenianej technologii – jest to niedostateczne wykorzystanie diagnostyki genetycznej i molekularnej.

3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą (Tabela 3). W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji. Jako komparator wybrano produkt leczniczy Lumykras (sotorasib), dla którego dane kliniczne pochodzą z badania CodeBreak 100⁹. Do analizy przyjęto następujące założenia:

- Śr. wieku pacjentów w badaniu dla interwencji wynosiła 64 lata, dla komparatora 62,9 lat.
- Odsetek kobiet/mężczyzn dla interwencji: 56%/44%, dla komparatora 50%/50%.
- Mediana OS dla interwencji: 12,5 miesiąca (1,05 lat), dla komparatora 12,5 miesiąca (1,04 lata).

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 9,71. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosły 7,67, a oszacowane utracone lata życia w przypadku zastosowania komparatora 7,68. Przewidywane lata życia przy zastosowaniu ocenianej interwencji wyniosły 2,03, a w przypadku komparatora 2,02 lat. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji

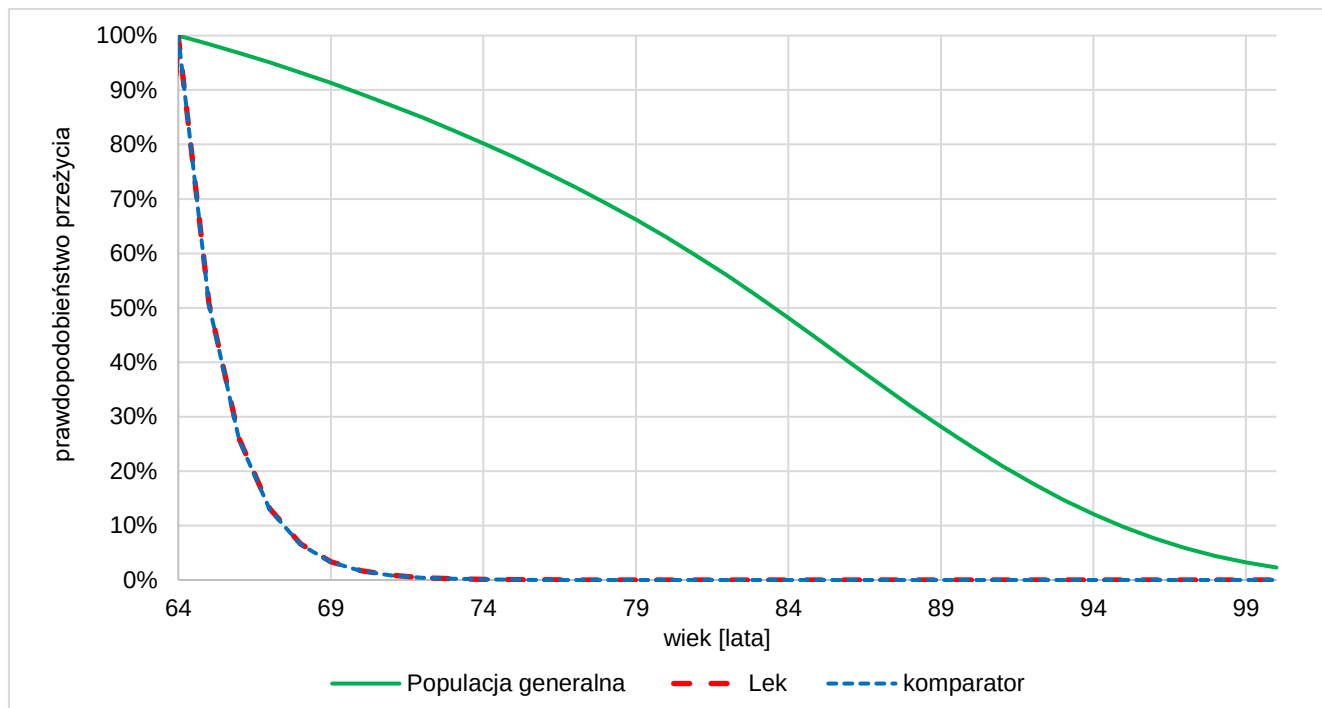
⁹ EPAR Lumykras https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lumykras-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 08.11.2024]

w porównaniu do komparatora wyniosły 0,01, co stanowi ok. 0% zyskanych lat życia w stosunku do przeżycia populacji generalnej.

Tabela 3. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	9,71	2,03	2,02
Utracone lata życia związane z chorobą	-	7,67	7,68
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	-	0,01	-
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	-	0%	-

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



Rysunek 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji oraz komparatora

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak płuc pozostaje główną przyczyną zgonów związanych z rakiem w Europie. Szacuje się, że w 2020 r. w Europie zdiagnozowano około 477 534 nowych przypadków raka płuc, a 384 176 zgonów przypisano rakowi płuc (Ferlay, 2020). Rak płuca najczęściej diagnozowany jest w IIIB lub IV stadium zaawansowania (60-86% chorych)¹⁰. NDRP stanowi od 80% do 90% przypadków raka płuca, podczas gdy częstość występowania drobnokomórkowego raka płuca spadła w wielu krajach w ciągu ostatnich dwóch dekad (Planchard, 2018). Mutacja KRAS G12C występuje w około 13% do 14% NDRP i prawie wyłącznie w gruczolakoraku płuc.

Rak płuca cechuje się dużą śmiertelnością i mimo postępów w chemio- oraz immunoterapii NDRP u większości pacjentów rozwija się jako postępująca choroba. 5-letnie przeżycie w przypadku przerzutowego NDRP wynosi ok. 6%, co stanowi, że NDRP jest poważną i zagrażającą życiu chorobą o niezaspokojonych potrzebach medycznych.

Oceniana technologia (adagrazyb) została wyszczególniona w 3 dokumentach: ESMO – III, B (publikacja przed rejestracją leku w Europie), ASCO – silne zalecenia z niską jakością dowodów oraz NCCN – siła zaleceń 2A. Terapią alternatywną wg tych samych dokumentów jest sotorasib: ESMO – I, B, ASCO- silne zalecenia

¹⁰ Raport: Rak Płuca-2021; <https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf>

z umiarkowaną jakością dowodów, oraz NCCN – siła zaleceń 2A . Wytyczne wskazują, że obie te substancje są zarejestrowane dla pacjentów, którzy w pierwszej linii leczenia mieli włączoną chemioterapię i/ lub terapię anty-PD-L1. Dla pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją KRAS G12C w pierwszej linii leczenia rekomendowane są terapia inhibitorami punktów kontrolnych i/ lub chemioterapia.

Wytyczne PTOK opublikowane były przed rejestracją produktu leczniczego Krazati, w zaleceniach nie mają sprecyzowanego żadnego schematu leczenia dla chorych z mutacją KRAS G12C. W grupie chorych na uogólnionego NDRP, w drugiej linii leczenia, zalecają rozważenie stosowania chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed) lub docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem.

Produkt leczniczy Krazati i substancja czynna adagazyb nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. W wyniku przeszukiwania odnaleziono 1 wcześniejszą ocenę AOTMiT, dotyczącą leczenia dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją KRAS G12C i z progresją po co najmniej 1 wcześniejszej terapii systemowej, jednak nie dotyczyła ona ocenianej technologii, a substancji czynnej - sotorasib.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r. we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca refundowane są następujące substancje czynne: sotorasib w ramach programu lekowego, docetaksel i pemetreksed w ramach chemioterapii.

Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosły 7,67, a oszacowane utracone lata życia w przypadku komparatora wyniosły 7,68.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na nowotwór złośliwy tchawicy, oskrzeli i płuca (ICD-10: C34) z 2022 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035, 2040, 2045 i 2050 z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań na nowotwór oskrzeli i płuca w latach 2016-2022 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów). Dane dotyczyły osób dorosłych w wieku 20 – 85+ lat. Według danych KRN odsetek chorujących mężczyzn wynosi średnio 62%, a kobiet 38%.

Dodatkowo przyjęto również, że:

- odsetek pacjentów z rakiem płuca w stopniu zaawansowanym (III B lub IV) wynosi średnio 73% (od 60 do 86%)¹¹
- zgodnie z EPAR Krazati odsetek pacjentów z NDRP wśród wszystkich raków płuca wynosi średnio 85% (80 – 90%),
- częstość występowania mutacji KRAS G12C wśród pacjentów z NDRP wynosi średnio 13,5% (13 – 14%).

Tabela 4. Zachorowania na nowotwór oskrzeli i płuca w latach 2016-2022

Rok	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba chorych	23 047	22 104	21 971	22 745	19 096	20 727	20725

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 14.01.2025].

Tabela 5. Prognozowana zapadalność na nowotwór tchawicy, oskrzeli i płuca w latach: 2020, 2025, 2030, 2035, 2040

Rok	2025	2030	2035	2040	2045	2050
Liczba chorych	31 381	33 597	35 824	37 886	39 451	40 489

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp 21.03.2024].

Wyznaczono funkcje liniowe i wielomianowe stopnia 2, 3 i 4, po czym zdecydowano dobrać do ekstrapolacji danych z KRN i interpolacji z bazy Globocan te, które charakteryzowały się najlepszym dopasowaniem do danych. W zakresie ekstrapolacji danych KRN wybrano funkcję liniową, która była najbardziej zgodna z trendami występującymi w badanej populacji. W przypadku interpolacji danych z bazy Globocan najlepszym dopasowaniem wykazała się funkcja wielomianowa 3-go stopnia, dla której współczynnik dopasowania (współczynnik R^2) osiągnął wartość ok. 1. Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia odpowiednio interpolacji i ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na nowotwór oskrzeli i płuca, na lata 2024-2027 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan) i historycznych (KRN).

Zgodnie z informacją w ChPL leczenie należy kontynuować, dopóki u pacjenta nie wystąpi progresja choroby albo niemożliwa do zaakceptowania toksyczność. W badaniu KRYSTAL-1 mediana PFS wynosiła 6,0 miesięcy (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych z wykresu Kaplana-Meiera dotyczących wartości PFS: 9,9) – nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów kwalifikujących się do terapii lekiem Krazati w kolejnych latach.

Tabela 6. Liczba nowych zachorowań na nowotwór oskrzeli i płuc na podstawie danych z KRN oraz nowotwór tchawicy, oskrzeli i płuca na podstawie danych z Globocan

Baza \ Rok	2024	2025	2026	2027
KRN	18 496	17 929	17 361	16 794
Globocan	31 066	31 455	31 860	32 276

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

¹¹ Raport Rak płuca 2021

Tabela 7. Liczba nowych zachorowań na NDRP w stopniu zaawansowanym z mutacją KRAS G12C na podstawie danych z KRN i Globocan

Baza \ Rok	2024	2025	2026	2027
KRN	1 549	1 502	1 454	1 407
Globocan	2 602	2 635	2 669	2 704

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

W AWA Lumykras¹², którego wskazanie pokrywa się z ocenianym, przedstawiono dane NFZ wg których liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”¹ wyniosła odpowiednio: 1 321 pacjentów w 2018 r., 3 272 w 2019 r., 4 166 w 2020 r., 6 017 w 2021 r. i 5 292 pacjentów w I półroczu 2022 roku. Należy pamiętać, że program lekowy obejmuje wiele substancji czynnych z różnymi kryteriami włączenia i jedynie część pacjentów będzie się kwalifikować do leczenia ocenianą technologią. Z kolei w opinii ekspertów liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi od 70 do 1 800 osób.

Z danych NFZ¹³ wynika również, że od momentu rozpoczęcia refundacji, w okresie wrzesień – grudzień 2023 r., do leczenia sotorasibem zakwalifikowano 33 osoby (17 mężczyzn i 16 kobiet). Jest to jednak zbyt krótki okres, by móc wnioskować o rocznej liczbie leczonych tą substancją.

W opinii eksperta, uzyskanej w procesie tworzenia niniejszego raportu, liczba nowych zachorowań w Polsce z zaawansowanym NDRP z mutacją KRAS G12C wynosi ok. 1 000, liczba chorych z NDRP z mutacją KRAS G12C w Polsce wynosi ok. 600 osób, a odsetek pacjentów, którzy stosowaliby ocenianą technologię po objęciu jej refundacją wynosi ok. 50%, zatem liczba leczonych chorych według szacunków Eksperta wynosiłaby 300 osób.

W oszacowaniach Analityków Agencji liczba osób leczonych rocznie wyniosła 1 550 (1 380 – 1 890).

Przyjęto, że wariant minimalny liczby osób leczonych rocznie będą stanowiły oszacowania Eksperta, natomiast wariant maksymalny – oszacowania Analityków Agencji. Należy zauważyć, że szacowania Eksperta w przypadku nowych zachorowań są niższe niż Analityków Agencji, dlatego przyjęto je jako wariant minimalny.

Tabela 8. Liczba osób leczonych rocznie - warianty

Rok	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Średnia
Liczba leczonych chorych	300	1890	1095

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AOTMiT.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 1 850 (1000-2700; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 1 095 (300-1890; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Biorąc pod uwagę opinie Eksperta oraz szacowania Analityków Agencji, roczna liczba nowych przypadków zaawansowanego NDRP z mutacją KRAS G12C oszacowana została na 1 850 (1 000-2 700) osób rocznie. Z kolei liczbę osób leczonych rocznie ocenianą w niniejszym raporcie technologią oszacowano na 1 095 osób (300 – 1 890).

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 6,0 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych z wykresu Kaplana-Meiera dotyczących wartości PFS: ok. 9,9 miesięcy). W związku z tym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach.

Wg opinii eksperckich zamieszczonych w AWA Lumykras, liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi od 70 do 1 800 osób.

¹²https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/137/AWA/2023_03_30_OT_AWA_Lumykras_raport_dokreslone_REOPTR.pdf [dostęp: 19.11.2024].

¹³<https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2023-01&S.DateTo=2023-12&S.DrugProgram=LEKI+W+PROGRAMIE+LEKOWYM+-+LECZENIE+CHORYCH+NA+RAKA+P+C5%81UCA+ORAZ+MI+C4%98DZYB%C5%81ONIAKA+OP%C5%81UCNEJ&S.ActiveSubstance=sotorasib&S.AgeGroup=&S.Gender=> [dostęp: 02.12.2024].

Należy zaznaczyć, że przedstawione powyżej szacowania obarczone są dużą niepewnością ze względu na przyjęte założenia określające liczbę chorych i leczonych w Polsce – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji adagrazyb przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.4

Podsumowanie/wnioski:

Odnaleziono 17 badań klinicznych związanych z substancją czynną adagrazyb. Cztery badania przeprowadzane były również w polskich ośrodkach: NCT04613596, NCT05609578, NCT06497556 i NCT04685135. Badanie NCT03785249 (KRYSTAL-1) jest badaniem rejestracyjnym i jako jedyne posiada opublikowane wyniki. W badaniu NCT05853575 oceniano dwie różne dawki adagrazybu (400 i 600 mg). Badanie NCT05673187 dotyczyło podobnego wskazania co oceniane w niniejszym raporcie z uwzględnieniem populacji osób starszych oraz o gorszej sprawności ogólnej. Odnaleziono 3 badania III fazy: NCT 04685135 (adagrazyb + docetaksel, przeprowadzane również w Polsce), NCT06497556 (przeprowadzane także w Polsce) oraz NCT0461359 (adagrazyb + pembrolizumab w 1. linii leczenia).

Pozostałe, niewymienione wyżej badania dotyczyły również połączenia adagrazybu z innymi substancjami czynnymi. Z kolei badanie NCT06497556 dotyczy adagrazybu w połączeniu z radiochirurgią stereotaktyczną w leczeniu przerzutów do mózgu u pacjentów z NSCLC z mutacją KRAS G12C.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących adagrazybu we wskazaniu: w leczeniu osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją KRAS G12C i progresją po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 24.04.2024 roku i zaktualizowano 03.02.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5 Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją KRAS G12C i z progresją po co najmniej 1 wcześniejszej terapii systemowej	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	adagrazyb	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.3 Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Krazati.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
KRYSTAL-1 (NCT 03785249) Typ badania: Interwencyjne Źródło finansowania: Mirati Therapeutics Inc.	- wieloośrodkowe, - jednoramienne, - nierandomizowane, - otwartej próby - fazy II, Hipoteza: Przyjęto założenie, że leczenie ocenianą technologią będzie skutkować ORR na poziomie co najmniej 35% (przy jednoczesnym wykluczeniu ORR na poziomie 23% z dolnej granicy 95% przedziału ufności). Mediana czasu obserwacji: początkowe DCO*: 9 miesięcy DCO 15.10.2021: 12,9 miesięcy DCO 15.01.2022: 15,6 miesięcy	Osoby dorosłe z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją KRAS G12C i z progresją po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej. - Mediana wieku pacjentów: 64 lata; - Płeć: 56% kobiet; 44% mężczyzn; - Rasa: - Biała: 83,6%; - Azjatycka: 4,3%; - Czarna/Afroamerykańska: 7,8%; - Sprawność ECOG: 0: 15,5%; 1: 83,6%; - Choroba: przerzutowa 88,8%, zaawansowana 11,2%; - Wcześniejsze terapie: - jedna – 43,1%; - dwie – 34,5%; - trzy – 10,3%; - cztery i więcej – 12,1%; - Metoda wykrycia mutacji: - NGS – 94%; - PCR – 3,4%; - Inne – 2,6%; - Histologia: gruczolakorak 97,4%, płaskonabłonkowy rak 2,6%; - Ekspresja białka PD-L1:	Interwencja: adagrazyb Kohorta A: adagrazyb 600 mg, 2x dziennie Adagrazyb podawano dwa razy dziennie w dawce 600 mg (trzy tabletki 200 mg). Leczenie produktem leczniczym Krazati jest zalecane do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Komparator: brak	<u>Pierwszorzędowy:</u> - ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>) <u>Pozostałe (wybrane):</u> - OS – całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>) - PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>) - DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		○ ≤1%: 42,2%; ○ 1-49%: 23,3%; ○ ≥50%: 12,1%; ○ Nieznana: 22,4%. <u>Liczba pacjentów</u> Kohorta A**: 116		

*DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*); data odcięcia danych była dwa razy przesuwana, by wydłużyć okres obserwacji w badaniu i zapewnić odpowiednio długą obserwację dla zrekrutowanych pacjentów.

**Kohorta A dotyczyła populacji z NDRP z mutacją KRAS G12C

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Krazati [dostęp: 26.03.2024], <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03785249?intr=krystal-1&rank=1&tab=table>, [dostęp: 26.03.2024].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 11. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Krazati.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Pacjenci w wieku ≥ 18 lat.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy KRAZATI w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych Pacjentów (...).”
Oczekiwana długość życia – co najmniej 3 miesiące.	Brak odniesienia w ChPL.
Histologicznie potwierdzona diagnoza płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego nie drobnokomórkowego raka płuca z mutacją KRAS G12C.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania „Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym KRAZATI należy potwierdzić występowanie mutacji KRAS G12C za pomocą zwalidowanego testu.”
Nieoperacyjna lub przerzutowa choroba.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsze leczenie schematem chemioterapii zawierającym platynę i/lub terapii inhibitorem punktu kontrolnego.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy KRAZATI (...) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z (...) progresją choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej.”
Mierzalna choroba zgodnie z oceną RECIST 1.1.	Brak odniesienia w ChPL.
Ostatnia wcześniejsza terapia systemowa (chemioterapia, immunoterapia lub badawcza substancja) i radioterapia przerwane co najmniej 2 tygodnie przed przyjęciem pierwszej dawki leku.	Brak odniesienia w ChPL.
Ustąpienie działań niepożądanych wcześniejszej terapii w momencie włączenia do badania do stopnia ≤ 1 (z wyłączeniem łysienia).	Brak odniesienia w ChPL.
Stan sprawności ogólnej 0 lub 1 w skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).	Brak odniesienia w ChPL.
Wartości laboratoryjne w okresie badań przesiewowych równe: • Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$), • Liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 100 \times 10^9/\text{l}$), • Hemoglobina ≥ 9 d/dl, przy braku transfuzji przez co najmniej 2 tygodnie, • Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ (jeśli związana z przerzutami do wątroby lub chorobą Gilberta $\leq 3 \times \text{GGN}$), • Transaminaza asparaginianowa i transaminaza alaninowa $\leq 3,0 \times \text{GGN}$ (jeśli związana z przerzutami do wątroby lub chorobą Gilberta $\leq 5 \times \text{GGN}$), • Klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min.	Brak szczegółowego odniesienia. 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Hepatotoksyczność</u> „Badania laboratoryjne wątroby, w tym aktywność AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej i stężenie bilirubiny we krwi, należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia i co miesiąc przez 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Krazati oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, z częstszym wykonywaniem badań u pacjentów, u których występuje zwiększona aktywności aminotransferaz i (lub) fosfatazy alkalicznej”.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kobiety w wieku rozrodczym lub mężczyźni, których partnerka jest w wieku rozrodczym, musieli wyrazić zgodę na stosowanie antykoncepcji podczas udziału w tym badaniu i przez okres 6 miesięcy po jego zakończeniu.	4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja</u> „Pacjentki w wieku rozrodczym otrzymujące adagrazyb muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 5 dni po przyjęciu ostatniej dawki adagrazybu”.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Pacjenci z aktywnymi przerzutami do mózgu. (Pacjenci kwalifikowali się do udziału w badaniu, jeśli przerzuty do mózgu były odpowiednio leczone, a pacjenci byli neurologicznie stabilni przez co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania bez stosowania kortykosteroidów lub przyjmowali stabilną lub zmniejszającą się dawkę $\leq 10\text{mg}$ prednizonu dziennie (lub równoważny lek).	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci z nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych.	Brak odniesienia w ChPL.
Znaczne krwiotłucie lub krwotok w wywiadzie w ciągu 4 tygodni od daty podania pierwszej dawki.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci po przebytych poważnym zabiegu chirurgicznym w ciągu 4 tygodni od daty podania pierwszej dawki.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci z historią chorób jelit lub poważnych operacji żołądka mogących zmienić wchłanianie badanego leku lub z niezdolnością do połykania leków doustnych.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci z którymkolwiek zaburzeniem pracy serca w ciągu 6 ostatnich miesięcy: - Niestabilna dławica piersiowa, - Zastoinowa niewydolność serca klasy ≥ 3 wg NYHAC (<i>New York Heart Association Class</i>), - Skorygowany odstęp QT (QTc) ≥ 480 ms lub zespół długiego odstępu QT w wywiadzie rodzinnym.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Wydłużenie odstępu QT</u> „Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania produktu leczniczego KRAZATI u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT, u pacjentów ze współistniejącym wydłużeniem odstępu QTc oraz u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła arytmia typu <i>torsades de pointes</i> .”
Udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w wywiadzie w ciągu ostatnich 6 miesięcy.	Brak odniesienia w ChPL.
Ciągłe przyjmowanie leków o znanym ryzyku wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu Torsades de Pointes (TdP), których nie można było zamienić na alternatywne leczenie przed przystąpieniem do badania.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Wydłużenie odstępu QT</u> „Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania produktu leczniczego KRAZATI u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT, u pacjentów ze współistniejącym wydłużeniem odstępu QTc oraz u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła arytmia typu <i>torsades de pointes</i> .”
Znana lub podejrzewana obecność innego nowotworu złośliwego, który mógłby zostać pomyłony z badanym nowotworem złośliwym podczas oceny choroby.	Brak odniesienia w ChPL.
Znana seropozytywność wobec ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) lub aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Dopuszcza się pacjentów leczonych z powodu WZW typu C bez wykrywalnej wirerii.	Brak odniesienia w ChPL.
Ciąża	4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację – Ciąża „Adagrazyb nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.”
Karmienie piersią lub planowanie karmienia piersią w trakcie badania lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.	4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację – Karmienie piersią „Brak danych dotyczących obecności adagrazybu lub jego metabolitów w mleku ludzkim, wpływu adagrazybu na organizm dziecka karmionego piersią lub na wytwarzanie mleka. Nie można

Badanie rejestracyjne	ChPL
	wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią. Adagrazyb nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.”
Jakakolwiek poważna choroba, niekontrolowana choroba współistniejąca, choroba psychiatryczna, aktywna lub niekontrolowana infekcja lub inna historia medyczna, w tym wyniki laboratoryjne, które w opinii badacza mogłyby kolidować z udziałem pacjenta w badaniu lub z interpretacją wyników.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsze leczenie terapią ukierunkowaną na mutację KRAS G12C.	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Krazati https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/krazati-epar-public-assessment-report_en.pdf, [dostęp: 26.03.2024], Study Protocol KRYSTAL-1 https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2204619/suppl_file/nejmoa2204619_protocol.pdf [dostęp: 26.03.2024] i ChPL Krazati https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/krazati-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 26.03.2024].

Podsumowanie/wnioski:

Do rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Krazati konieczne jest potwierdzenie diagnozy niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją KRAS G12C. Zarówno EPAR Krazati, jak i ChPL Krazati zawierają informację o tym kryterium. Oba dokumenty zawarły informację o tym, że pacjenci włączani do badania wymagają uprzedniego zastosowania terapii systemowej. Charakterystyka Produktu Leczniczego Krazati nie zawiera części kryteriów włączenia i większości kryteriów wykluczenia z badania, które zostały zawarte w EPAR Krazati.

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1 Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych. Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego KRYSTAL-1.

Tabela 7. Ocena jakości badania rejestracyjnego wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	tak
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	tak
Czy badanie było prospektywne?	tak
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?	nie
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	tak
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	tak

WNIOSKI:

Badanie rejestracyjne uzyskało 7/8 pkt. w skali NICE. Punkt odjęto za brak stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny.

5.5.2 Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym nie zastosowano komparatora.

5.5.3 Opis punktów końcowych

Badanie KRYSTAL-1:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane jako czas od daty przyjęcia pierwszej dawki leczenia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – drugorzędowy punkt końcowy.
- Przeżycia wolnego od progresji:
 - Czas wolny od progresji (PFS) zdefiniowany jako czas od daty przyjęcia pierwszej dawki leczenia do progresji potwierdzonej przez centralnego niezależnego recenzenta (ang. *blinded independent central reviewer*, BICR) wg kryteriów RECIST v1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności o tego, co nastąpi wcześniej.
- Jakości życia: brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia.
- Wyleczenia: brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem; całkowita odpowiedź (CR) stanowiła składową wskaźnika odpowiedzi obiektywnych (ORR).
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR) potwierdzoną przez centralnego niezależnego recenzenta (ang. *blinded independent central reviewer*, BICR) wg kryteriów RECIST v1.1 – pierwszorzędowy punkt końcowy.
 - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), tj. czas od daty pierwszej udokumentowanej, potwierdzonej odpowiedzi (CR lub PR) w ocenie centralnego niezależnego recenzenta (ang. *central independent reviewer*, BICR) wg kryteriów RECIST v1.1 do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;

-
- Bezpieczeństwa:
 - Rodzaj, częstość występowania, nasilenie, czas i związek z adagrazymem zdarzeń niepożądanych i nieprawidłowości laboratoryjnych.

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Krazati.
- Niemal połowa pacjentów (47,4%) w analizie przeżycia całkowitego została oceniana w momencie odcięcia danych 15.01.2022r.

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- badanie I/II fazy;
- badanie jednoramienne – brak komparatora;
- krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła od 9,0 do 15,6 miesiąca w zależności od daty odcięcia danych);
- przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi;
- brak danych dotyczących jakości życia.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Głównym ograniczeniem jest brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym
- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Krazati u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją KRAS G12C z progresją po co najmniej 1 wcześniejszej terapii systemowej oceniano w wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu II fazy. W skali NICE badanie to uzyskało 7/8 pkt (jeden punkt odjęto za brak informacji o konsekwentnej rekrutacji pacjentów). Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne, bez grupy kontrolnej. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Badanie 849-001 (KRYSTAL-1), to badanie jednoramienne, fazy 1/1b i 2. Podstawę wnioskowania na rzecz rejestracji produktu leczniczego Krazati stanowiły wyniki pacjentów z badania KRYSTAL-1 fazy 2 z kohorty A. W związku z tym wyniki z kohorty B drugiej fazy oraz z fazy 1/1b stanowią jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego KRYTAL-1 produktu leczniczego Krazati i nie uwzględniono ich w ocenie skuteczności. Wymienione grupy pacjentów włączono natomiast do oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Krazati.

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych tego badania.

W badaniu analizowano wyniki dla 3 różnych punktów odcięcia danych (DCO), różniących się okresem obserwacji. Mediana czasu obserwacji dla początkowego punktu - 15.06.2021 wynosiła 9,0 miesiące i uznana została za ograniczoną w odniesieniu do oceny skuteczności zebranych danych, dlatego przedstawiono zaktualizowany o 4 miesiące zestaw danych z datą odcięcia 15.10.2021 – mediana czasu obserwacji wynosiła wówczas 12,9 miesiąca. Jedynie dla przeżycia całkowitego dokonano jeszcze jednej aktualizacji z dłuższą obserwacją z datą odcięcia 15.01.2022, wówczas mediana obserwacji wynosiła 15,6 miesiąca. W analizie danych przyjęto datę odcięcia: 15.10.2021 r. jako datę bazową z uwagi na kompletne dane oraz fakt zapewnienia co najmniej 6 miesięcznego okresu obserwacji po przyjęciu pierwszej dawki leczenia dla ostatniego włączonego do badania pacjenta. Jedynie dla OS przyjęto dane z 15.01.2022 z uwagi na ich pełną dojrzałość.

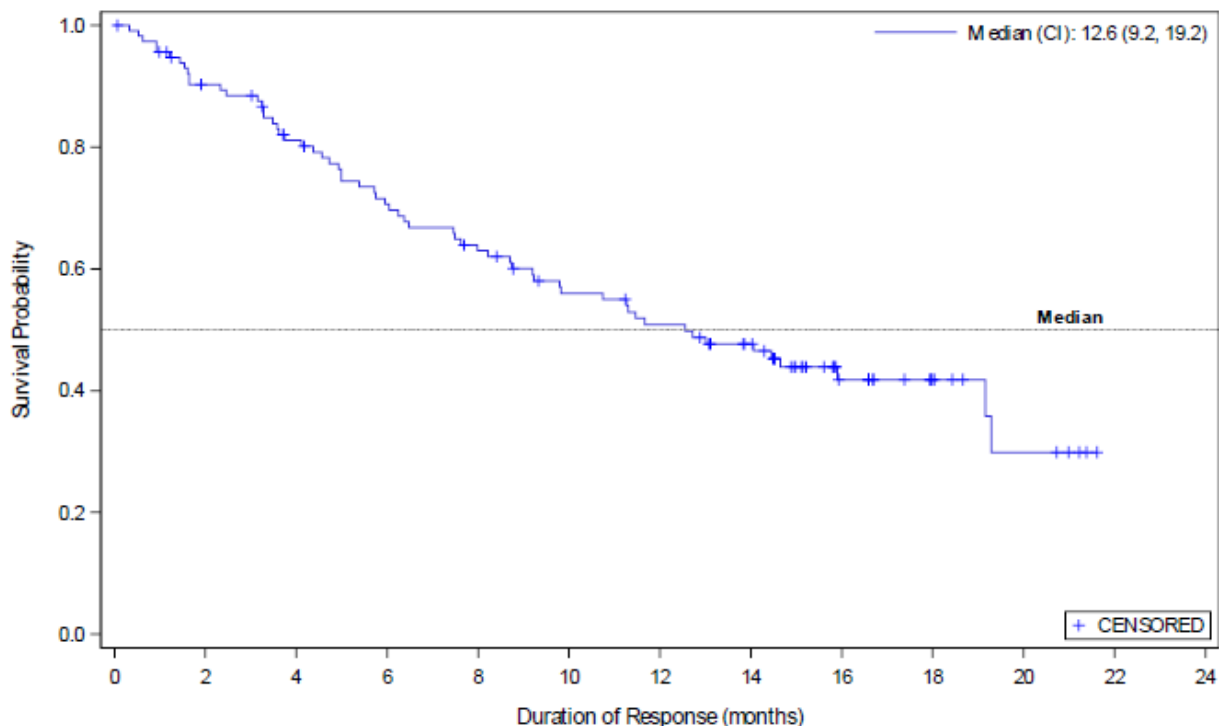
Przeżycie całkowite, OS

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 12,6 miesiąca (95% CI: 9,2; 19,2). W miarę wydłużania okresu odcięcia danych zwiększał się również czas przeżycia całkowitego. Niemal połowa pacjentów (47,4%) została oceniana w momencie odcięcia danych 15.01.2022 r.

Tabela 12. Wyniki OS dla poszczególnych dat odcięcia danych

	DCO: 15.06.2021 (N=116)	DCO: 15.10.2021 (N=116)	DCO: 15.01.2022 (N=116)
Status zdarzeń [n(%)]			
• zaobserwowane	48 (41,4)	57 (49,1)	61 (52,6)
• ocenzone	68 (58,6)	59 (50,9)	55 (47,4)
Mediana OS (miesiące)(95% CI)	11,3 (8,7; NE)	11,7 (9,2; NE)	12,6 (9,2; 19,2)

Źródło: : Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Krazati, s.91, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/krazati-epar-public-assessment-report_en.pdf, [dostęp: 27.03.2024].



Rysunek 2. Wykres Kaplana-Meiera dla OS (DCO 15.01.2022)

Źródło: : Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Krazati, s.91, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/krazati-epar-public-assessment-report_en.pdf, [dostęp: 27.03.2024].

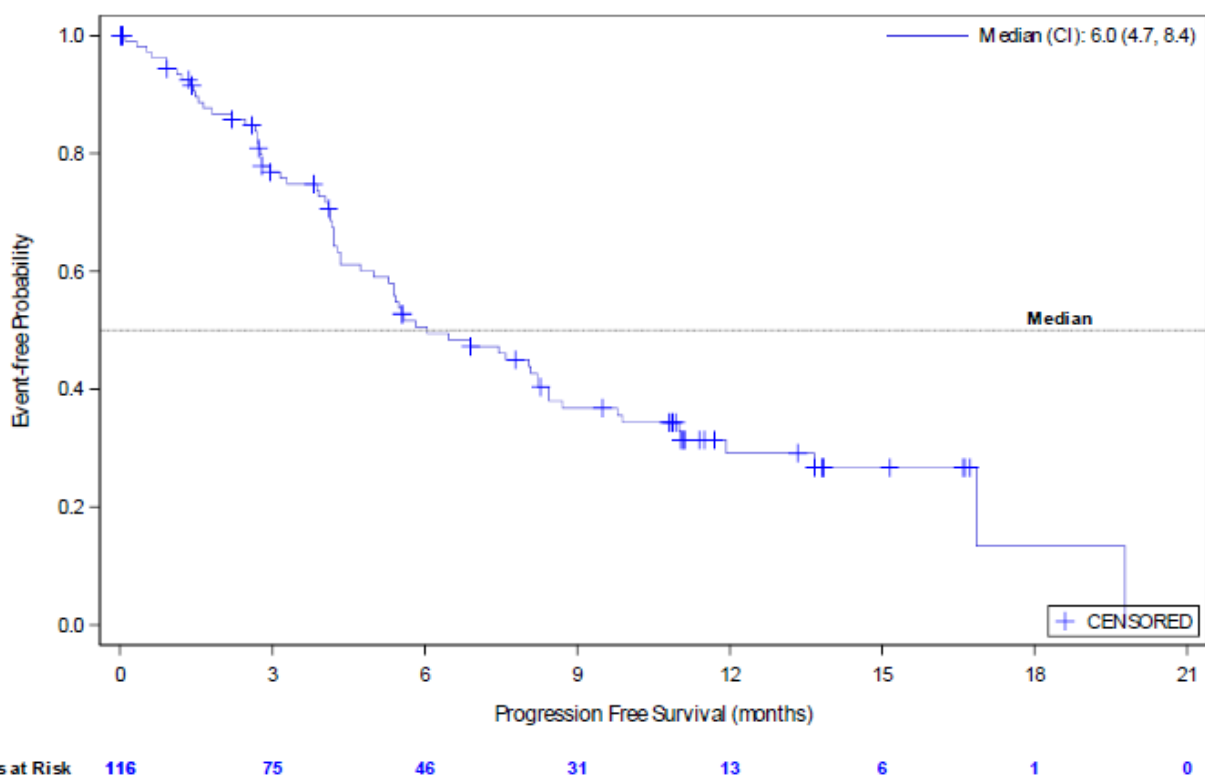
Przeżycie wolne od progresji, PFS

Mediana PFS w badaniu wg BICR wynosiła 6,0 miesięcy (95% CI: 4,7; 8,4). Odsetek ocenzonego danych wyniósł w tym momencie 40,5%.

Tabela 13. Wyniki PFS wg oceny niezależnej oceny dla poszczególnych dat odcięcia danych

	DO: 15.06.2021 (N=116)	DCO: 15.10.2021 (N=116)
Status zdarzeń [n(%)]		
• zaobserwowane	61 (52,6)	69 (59,5)
• ocenzone	55 (47,4)	47 (40,5)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	6,0 (4,7; 8,2)	6,0 (4,7; 8,4)

Źródło: : Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Krazati, s.89, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/krazati-epar-public-assessment-report_en.pdf, [dostęp: 27.03.2024].



Rysunek 3. Wykres Kaplana-Meiera dla PFS wg niezależnej oceny (data odcięcia danych: 15.10.2021)

Źródło: : Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Krazati, s.90, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/krazati-epar-public-assessment-report_en.pdf, [dostęp: 27.03.2024].

Ogólny wskaźnik odpowiedzi, ORR

Pierwotny zbiór danych dotyczących skuteczności leczenia adagazybem kohorty A z badania KRYSTAL-1 składa się ze 116 pacjentów. W analizie ORR pacjenci, którzy zostali uznani w niezależnej ocenie za niemożliwych do oceny lub z brakiem mierzalnej choroby na początku badania, zostali zakwalifikowani do grupy pacjentów niereagujących na leczenie. W niezależnej ocenie ORR w badaniu wyniósł 41,4% (95% CI: 32,3; 50,9), co potwierdziło przyjęte pierwotne założenie dotyczące hipotezy, że ORR wyniesie co najmniej 35% (przy jednoczesnym wykluczeniu z dolnej granicy 95% przedziału ufności ORR równego 23%).

Tabela 14. Analiza odpowiedzi na leczenie wg niezależnej oceny dla poszczególnych dat odcięcia danych

Rodzaj odpowiedzi n (%)	DCO: 15.06.2021 (N=116)	DCO: 15.10.2021 (N=116)
Odpowiedź całkowita, CR	1 (0,9)	1 (0,9)
Odpowiedź częściowa, PR	47 (40,5)	47 (40,5)
Stabilna choroba, SD	44 (37,9)	44 (37,9)
Progresja choroby, PD	6 (5,2)	6 (5,2)
Niemożliwe do oceny, NE	18 (15,5)	18 (15,5)
Ogólny wskaźnik odpowiedzi, ORR	48 (41,4) (95% CI: 32,3; 50,9)	48 (41,4) (95% CI: 32,3; 50,9)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Krazati, s.88 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/krazati-epar-public-assessment-report_en.pdf, [dostęp: 27.03.2024].

Skasyfikowano 18 pacjentów jako niemożliwych do oceny, w tym 4 pacjentów z nieobecną mierzalną chorobą w początkowym momencie badania w ocenie BICR. Przyczynami przerwania badania dla pozostałych 14 pacjentów przed pierwszą planowaną oceną odpowiedzi na leczenie metodą obrazowania były: wycofanie zgody na udział w badaniu (n=5), zdarzenia niepożądane (n=3), śmierć (n=2), ogólne pogorszenie stanu zdrowia (n=3) oraz decyzja badacza (n=1).

Czas trwania odpowiedzi, DOR

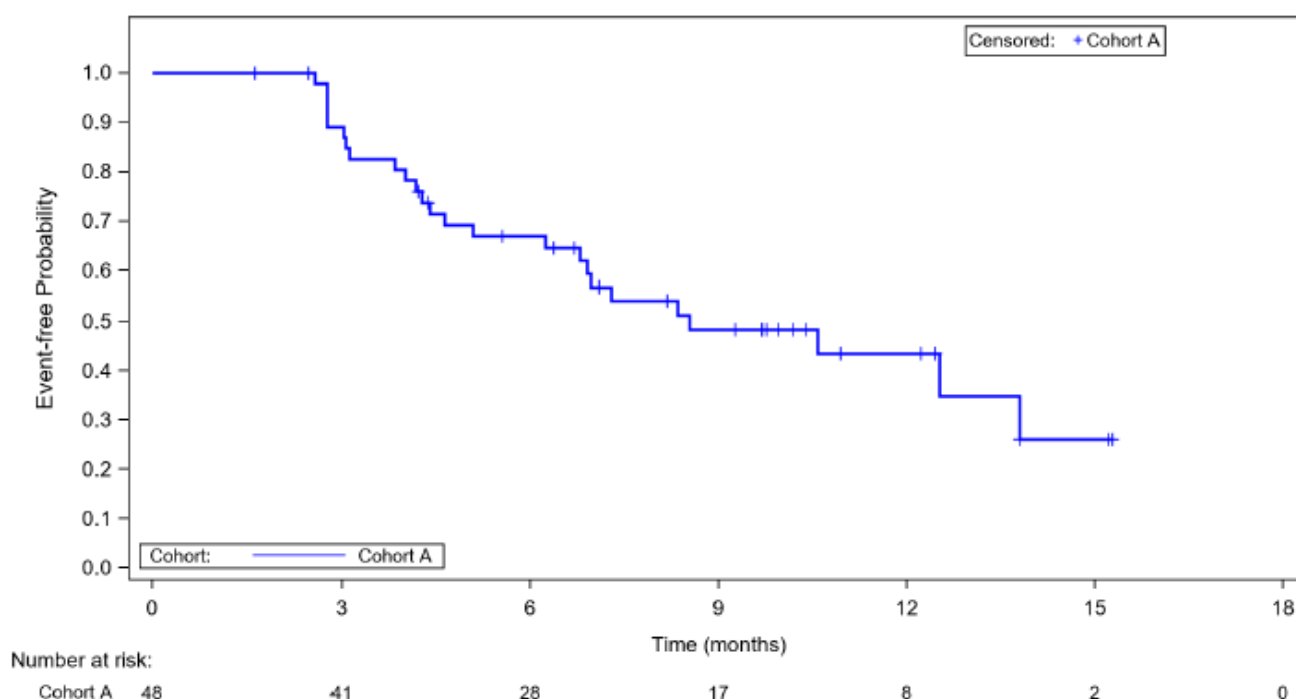
Mediana DOR w badaniu wg BICR wyniosła 8,5 miesiąca (95% CI: 6,2; 13,8).

Tabela 15. Wyniki DOR wg oceny niezależnej oceny dla poszczególnych dat odcięcia danych

	DCO: 15.06.2021 (N=116)	DCO: 15.10.2021 (N=116)
Status zdarzeń [n(%)]		
• zaobserwowane	19 (39,6)	25 (52,1)
• ocenzone	29 (60,4)	23 (47,9)
Mediana DOR (miesiące) (95% CI)	7,3 (5,1; NE*)	8,5 (6,2; 13,8)
DOR ≥ 6 miesięcy [n (%)]	17 (35,4%)	28 (58,3)

*NE- niemożliwe do oszacowania

Źródło: : Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Krazati, s.88, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/krazati-epar-public-assessment-report_en.pdf, [dostęp: 27.03.2024].



Rysunek 4. Wykres Kaplana-Meiera dla DOR wg niezależnej oceny (data odcięcia danych: 15.10.2021)

Źródło: : Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Krazati, s.89, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/krazati-epar-public-assessment-report_en.pdf, [dostęp: 27.03.2024].

Przeprowadzono dodatkowe analizy wrażliwości dla DOR i PFS – pacjenci, którzy przerwali stosowanie badanego leku i/lub badanie, zmienili terapię na inną terapię przeciwnowotworową przed progresją choroby/śmiercią lub którzy opuścili więcej niż 2 kolejne oceny zostali zakwalifikowani jako zdarzenia DOR/PFS. Analizy przeprowadzono wg oceny BICR oraz wg oceny badacza. Po rozszerzeniu definicji PFS o wymienione powyżej, wówczas wyniki mPFS i mDOR są nieznacznie zmniejszone:

- wg BICR mDOR wynosi 6,90 miesiąca (95% CI: 4,60; 10,58) a mPFS wynosi 4,31 miesiąca (3,45; 5,82);
- wg badacza mDOR: 8,31 miesiąca (6,47; NE) a mPFS 4,34 miesiąca (3,45; 5,82).

Analizy danych w podgrupach

Dodatkowe analizy w podgrupach wykazały, że 11,2% pacjentów miało miejscowo zaawansowaną chorobę, a 88,8% chorobę przerzutową. Wskaźnik ORR w tych podgrupach wyniósł odpowiednio: 46,2% (95% CI: 19,2; 74,9) oraz 40,8% (95% CI: 31,2; 50,9). Pacjenci, którzy mieli więcej niż jeden wcześniejszy schemat leczenia systemowego, mieli wyższy wskaźnik odpowiedzi – ORR równy 49,2% (95% CI: 35,9; 62,5), w porównaniu do tych, którzy mieli tylko jedną wcześniejszą terapię systemową, dla których ORR wyniósł 35,8% (95% CI: 23,1; 50,2). Analizowano również historie palenia papierosów – nigdy nie palący pacjenci uzyskali ORR równy 60% (3/5) (95%CI: 14,7; 94,7), aktualnie palący uzyskali 10% (1/11) (95%CI: 0,2; 41,3), a palący w przeszłości 44% (44/100) (95%CI: 34,1; 54,3).

Opublikowano również dodatkowe dane z badania KRYSTAL-1 dotyczące aktywności adagrazybu w przerzutach do mózgu, wykazujące 42% odsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowych u 25 pacjentów z nieleczonymi przerzutami do mózgu (EPAR, s. 105).

Warto nadmienić, że określenie długoterminowych korzyści z leczenia produktem Krazati nie jest do końca możliwe z uwagi na jego wpływ na punkty końcowe, tj. PFS czy OS, które nie mogą być wiarygodnie oszacowane w kontekście badania jednoramiennego.

Uwagi analityków:

Ogólne wyniki skuteczności adagrazybu w badaniu KRYSTAL-1 można niebezpośrednio porównać z wynikami uzyskanymi w podobnej populacji (n=124) leczonej sotorasibem (substancja o podobnym mechanizmie działania) w badaniu CodeBreak 100. Poniżej zestawiono wyniki dla Krazati (adagrazyb) oraz Lumykras (sotorasib).

Tabela 16. Zestawienie wyników skuteczności dla produktu leczniczego Krazati (adagrazyb) oraz wybranego komparatora Lumykras (sotorasib)¹⁴

	Krazati (adagrazyb) *dane z badania KRYSTAL-1	Lumykras (sotorasib) *dane z badania CodeBreak 100
Okres obserwacji w badaniu	12,9 miesiąca (15,6 miesiąca dla OS)	12,2 miesiąca
Liczba pacjentów w badaniu	116	124
ORR [%] (95% CI)	41,4 (32,3; 50,9)	37,1 (28,6; 46,2)
Mediana DOR [miesiące] (95% CI)	8,5 (6,2; 13,8)	11,1 (6,9; 15,0)
Mediana PFS [miesiące] (95% CI)	6,0 (4,7; 8,4)	6,8 (5,1; 8,2)
Mediana OS [miesiące] (95% CI)	12,6 (9,2; 19,2)	12,5 (10,0; NE)
Profil bezpieczeństwa:		
TEAE	100%	98,5%
- prowadzące do dyskontynuacji	15,5%	9%
- prowadzące do zgonu	17,2%	17,8%
Najczęstsze TEAE	nudności 80,3% biegunka 70,7% zmęczenie 57,4% ból mięśniowo-szkieletowy 44,7 % zaburzenia czynności wątroby 43,1%	biegunka 43,5% nudności 28% zmęczenie 24,5% wzrost AST 20,0%
SAE	62,1%	52,5%
- związane z produktem leczniczym	17,2%	7%
Najczęstsze SAE	infekcje płuc 13,8% duszność 8,5% progresja nowotworu złośliwego 6,9%	zapalenie płuc 8% NDRP 4,5% wysięk opłucnowy 4% niewydolność oddechowa 4%

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Krazati https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/krazati-epar-public-assessment-report_en.pdf, [dostęp: 25.04.2024] i EPAR Lumykras, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lumykras-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 25.04.2024].

Zestawienie surowych wyników nie pozwala na wnioskowanie w zakresie skuteczności wskazanych terapii – nie są dostępne wyniki badań RCT.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Ogólna baza danych dot. bezpieczeństwa stosowania adagrazybu składa się z 260 pacjentów, spośród wielu kohort badania KRYSTAL-1, którzy przyjmowali 600 mg adagazybu dwa razy dziennie:

- Kohorta A – opisywana w niniejszym raporcie, czyli pacjenci z NDRP z mutacją KRAS G12C wykrytą w tkance guza (n=116),
- NDRP: wszyscy pacjenci z NDRP z mutacją KRAS G12C leczeni w kohorcie A, B (NDRP z mutacją KRAS G12C wykrytą we krwi) oraz fазie 1/1b (NDRP z mutacją KRAS G12C) tego badania (n=188),

¹⁴ EPAR Lumykras, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lumykras-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 25.04.2024].

- Inni: pozostali pacjenci z mutacjami KRAS G12C leczeni w kohorcie C (rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC) z mutacją KRAS G12C wykrytą w tkance guza i/lub we krwi) i D (inne guzy łe z mutacją KRAS G12C wykrytą w tkance guza i/lub we krwi) i fazie 1/1b (inne guzy łe z mutacją KRAS G12C) badania (n=72),

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane – pacjenci leczeni adagrazymem 600 mg dwa razy dziennie

n (%)	Kohorta A (n=116)	NDRP (n=188)	Inni (n=72)	Ogółem (n=260)
TEAE	116 (100)	188 (100)	72 (100)	260 (100)
TEAE ≥ 3. stopnia	95 (81,9)	153 (81,4)	37 (51,4)	190 (73,1)
TEAE związane z leczeniem	113 (97,4)	182 (96,8)	67 (93,1)	249 (95,8)
TEAE ≥ 3. stopnia związane z leczeniem	52 (44,8)	88 (46,8)	20 (27,8)	108 (41,5)
TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia	18 (15,5)	26 (13,8)	3 (4,2)	29 (11,2)
TEAE związane z leczeniem prowadzące do dyskontynuacji leczenia	8 (6,9)	11 (5,9)	0	11 (4,2)
TEAE prowadzące do modyfikacji dawki/ przerwania leczenia	96 (82,8)	158 (84,0)	43 (59,7)	201 (77,3)
TEAE związane z leczeniem prowadzące do modyfikacji dawki/ przerwania leczenia	80 (69,0)	129 (68,6)	36 (50,0)	165 (63,5)
SAE	72 (62,1)	111 (59,0)	22 (30,6)	133 (51,2)
SAE związane z leczeniem	20 (17,2)	37 (19,7)	6 (8,3)	43 (16,5)
SAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia	17 (14,7)	23 (12,2)	2 (2,8)	25 (9,6)
SAE/TEAE ^a ze skutkiem śmiertelnym w ciągu 28 dni od ostatniej dawki leku	20 (17,2)	33 (17,6)	5 (6,9)	38 (14,6)
SAE/TEAE ^a ze skutkiem śmiertelnym w ciągu 28 dni od ostatniej dawki leku, związane z leczeniem	2 (1,7)	4 (2,1)	0	4 (1,5)
Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego ^b	103 (88,8)	169 (89,9)	65 (90,3)	234 (90,0)
Hepatotoksyczność ^b	43 (37,1)	81 (43,1)	21 (29,2)	102 (39,2)

^a liczba zdarzeń SAE jest równa liczbie zdarzeń TEAE w tym zakresie;

^b obejmuje nudności, wymioty, biegunkę i odruch wymiotny;

^c obejmuje zwiększone stężenie AspAT, zwiększone stężenie AlAT, zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej, zwiększone stężenie bilirubiny, mieszane uszkodzenie wątroby, podwyższone wyniki badania czynności wątroby, zwiększone stężenie transaminaz, zwiększone stężenie enzymów wątrobowych, zwiększone stężenie gamma-glutamylotransferazy, zapalenie wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby, uszkodzenie wątrobowokomórkowe, ostre zapalenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, hepatotoksyczność, zaburzenia czynności wątroby, niewydolność wątroby, stłuszczenie wątroby i uszkodzenie wątroby.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Krazati, s.110; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/krazati-epar-public-assessment-report_en.pdf, [dostęp: 29.03.2024].

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) dotyczyły wszystkich pacjentów, a niemal 82% tych zdarzeń było co najmniej 3. stopnia., z czego 44,8% było związane z leczeniem. Ponad 82% TEAE prowadziło do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia. 15,5% TEAE prowadziło do dyskontynuacji leczenia.

W zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), które wystąpiły u 62,1% pacjentów, niemal 15% z nich prowadziło do dyskontynuacji leczenia. 17,2% SAE zakończonych było zgonem w ciągu 28 dni od ostatniej dawki leku.

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego dotyczyły niemal 90% pacjentów, a hepatotoksyczność niemal 40%.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u ponad 10% pacjentów z NDRP były: nudności (80,3%), biegunka (70,7%), zmęczenie (57,4%), ból mięśniowo-szkieletowy (44,7%) i zaburzenia czynności wątroby (43,1%). Spośród zdarzeń niepożądanych co najmniej stopnia 3. najczęstszymi były infekcje płuc (14,9%), anemia (11,7%), duszność (11,7%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w grupie NDRP to m.in.: infekcje płuc (13,8%), duszność (8,5%), progresja nowotworu złośliwego (6,9%), natomiast spośród SAE związanych z leczeniem były to: zmniejszona frakcja wyrzutowa (3,2%), niewydolność nerek (3,2%), biegunka, hiponatremia i nudności (2,1%).

Zdarzenia niepożądane skutkujące śmiercią w ciągu 28 dni od ostatniej dawki to najczęściej progresja nowotworu złośliwego (6,4%), niewydolność oddechowa (3,2%), ostra niewydolność oddechowa i infekcja płuc (1,1%).

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane to: biegunka (71,5%), nudności (68,1%), wymioty (57,7%), zmęczenie (57,3%), niedokrwistość (33,5%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (31,5%), zmniejszenie apetytu (30,0%), obrzęk obwodowy (30,0%), zwiększenie aktywności AspAT (28,5%), zwiększenie aktywności AIAT (27,7%), zawroty głowy (21,5%), hiponatremia (21,2%) i zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (20,0%).

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane (stopień NCI CTCAE ≥ 3) to: niedokrwistość (11,2%), zmęczenie (8,8%), hiponatremia (6,2%), zwiększenie aktywności lipazy (5,8%), zmniejszenie liczby limfocytów (5,0%), wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (5,0%), zwiększenie aktywności AIAT (5,0%) i zwiększenie aktywności AspAT (5,0%).

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane to: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (2,7%), hiponatremia (2,7%) i nudności (2,3%). Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia to: zapalenie płuc (<1%), nudności (<1%), zmęczenie (<1%), zwiększenie aktywności AIAT (<1%) i zwiększenie aktywności AspAT (<1%). Najczęstsze działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia to: nudności (20,4%), zmęczenie (14,6%), biegunka (14,2%), wymioty (13,5%), zwiększenie aktywności AIAT (11,2%), zwiększenie aktywności AspAT (9,2%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (6,2%), wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (5,8%) i niedokrwistość (5,0%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych są wymienione według klasyfikacji układów i narządów, zalecanej terminologii i według częstości występowania.

Szacunkowe dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych pochodzą od 260 pacjentów, którzy otrzymywali adagazyb w dawce 600 mg dwa razy na dobę przez medianę czasu trwania 7,3 miesiąca w połączonych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z mutacją *KRAS G12C*, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP (n = 188), rakiem jelita grubego (n = 46) i innymi guzami litymi (n = 26).

Częstości działań niepożądanych z badań klinicznych są przedstawiane jako częstości zdarzeń niepożądanych ze wszystkich przyczyn; część zdarzeń uwzględnionych w oszacowaniu częstości działań niepożądanych może mieć inne przyczyny, takie jak leczona choroba, jednocześnie stosowane produkty lecznicze lub inne niepowiązane przyczyny. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 18. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych adagazybem

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Wszyscy pacjenci leczeni adagazybem w dawce 600 mg dwa razy na dobę w badaniach klinicznych N = 260		
	Częstość występowania	Wszystkie stopnie [%]	Stopień ≥ 3 . [%]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	Bardzo często	33,5	11,2
Zmniejszenie liczby limfocytów ¹	Bardzo często	10,8	5,0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Hiponatremia	Bardzo często	21,2	6,2
Zmniejszenie apetytu	Bardzo często	30,0	2,3
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy ²	Bardzo często	21,5	1,5
Zaburzenia serca			
Wydłużenia odstępu QT w EKG	Bardzo często	17,3	5,0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Zapalenie płuc	Często	5,4	1,9
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	Bardzo często	71,5	4,6
Nudności	Bardzo często	68,1	4,2
Wymioty	Bardzo często	57,7	1,9
Zwiększenie aktywności lipazy	Bardzo często	13,1	5,8

Klasyfikacja układów i narządów	Wszyscy pacjenci leczeni adagrazymem w dawce 600 mg dwa razy na dobę w badaniach klinicznych N = 260		
	Częstość występowania	Wszystkie stopnie [%]	Stopień ≥3. [%]
Działanie niepożądane			
Zwiększenie aktywności amylazy	Bardzo często	11,9	<1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Hepatotoksyczność ³	Bardzo często	39,2	7,7
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Bardzo często	31,5	<1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Zmęczenie ⁴	Bardzo często	57,3	8,8
Obrzęk obwodowy	Bardzo często	30,0	<1

¹Obejmuje zmniejszenie liczby limfocytów i limfocytopenię

²Obejmuje zawroty głowy i zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

³Obejmuje zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie wyników testów czynności wątroby i mieszane uszkodzenie wątroby

⁴Obejmuje zmęczenie i astenię

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Krazati, s.9; https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/krazati-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.04.2024].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹⁵, na dzień 13.01.2025 r. odnaleziono jedynie informację o ciężkich skórnych działaniach niepożądanych (SCAR), która ma być dodana w ChPL Krazati i ulotce dla pacjenta na podstawie zaleceń PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) dotyczących zgłoszeń.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹⁶ na dzień 13.01.2025 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Krazati. Zidentyfikowano 608 przypadków działań niepożądanych, z czego 523 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 267 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- Zaburzeń ogólnych i w miejscu podania (367), w tym m.in. śmierć (249), astenia (47), zmęczenie (39),
- Zaburzeń żołądkowo-jelitowych (146), w tym m.in. biegunka (82), nudności (69), wymioty (54),
- Procedur chirurgicznych i medycznych (106), w tym m.in. hospitalizacja (102), zabieg chirurgiczny (3), cewnikowanie żyły centralnej (1).

W bazie EudraVigilance¹⁷ do dnia 15.04.2024 r./ 12.01.2025 r. odnotowano 171 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem substancji adagrazymu i dotyczyły one:

- Zaburzeń ogólnych i w miejscu podania (50), w tym m.in. zmęczenie 14, astenia (11), ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego (9),
- Zaburzeń żołądkowo-jelitowych (49), w tym m.in. biegunka (24), nudności (17), wymioty (14),
- Zaburzeń nerek i dróg moczowych (37), w tym m.in. ostre uszkodzenie nerek (23), niewydolność nerek (6), upośledzenie czynności nerek (4).

W bazie VigiAccess¹⁸ prowadzonej przez WHO, w dniu 14.01.2025 r. odnotowano 778 przypadków działań niepożądanych leku Krazati i obejmowały one:

- Zaburzenia ogólnych i w miejscu podania (25%, 385),
- Zaburzenia żołądkowo-jelitowych (14%, 220),
- Zaburzenia badań laboratoryjnych (7%, 106).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Wnioski z oceny skuteczności

Dowody na skuteczność produktu leczniczego Krazati w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją KRAS G12C, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię systemową, są ograniczone

¹⁵ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 13.01.2025].

¹⁶ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 13.01.2025].

¹⁷ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 13.01.2025].

¹⁸ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 14.01.2025].

i pochodzą z niekontrolowanego badania jednoramiennego (KRYSTAL-1). W obu punktach odcięcia danych u 48 ze 116 leczonych pacjentów potwierdzono odpowiedź na leczenie w niezależnej ocenie, co oznacza ORR na poziomie 41,4% (95% CI: 32,3; 50,9). Mediana czasu trwania odpowiedzi (mDOR) została oszacowana na 8,5 miesiąca (95% CI: 6,2; 13,8). Długoterminowe korzyści ze stosowania leku Krazati są niejasne, ponieważ jego wpływ na punkty końcowe, tj. PFS i OS, nie może być wiarygodnie oszacowany w kontekście braku komparatora. Mediana PFS w badaniu wg BICR wyniosła 6,0 miesięcy (95% CI: 4,7; 8,4), a mediana przeżycia całkowitego, dla punktu odcięcia danych z 15.01.2022 r., wyniosła 12,6 miesiąca (95% CI: 9,2; 19,2) – przy niemal połowie pacjentów ocenianych w tej analizie.

Warto dodać, że analiza w podgrupach wykazała, że pacjenci aktualnie palący papierosy uzyskali najniższy ogólny wskaźnik odpowiedzi 10% (1/11) (95%CI: 0,2; 41,3), palący w przeszłości 44% (44/100) (95%CI: 34,1; 54,3), a nigdy nie palący 60% (3/5) (95%CI: 14,7; 94,7).

Z uwagi na brak komparatora w badaniu rejestracyjnym brak jest podstaw do wnioskowania o skuteczności leczenia.

Wnioski z oceny bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia dotyczyły wszystkich pacjentów, a niemal 82% tych zdarzeń było co najmniej 3. stopnia., z czego 44,8% było związane z leczeniem. Ponad 82% TEAE prowadziło do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia. 15,5% TEAE prowadziło do dyskontynuacji leczenia.

W zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), które wystąpiły u 62,1% pacjentów, niemal 15% z nich prowadziło do dyskontynuacji leczenia. 17,2% SAE zakończonych było zgonem w ciągu 28 dni od ostatniej dawki leku.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w grupie NDRP to m.in.: infekcje płuc (13,8%), duszność (8,5%), progresja nowotworu złośliwego (6,9%), natomiast spośród SAE związanych z leczeniem były to: zmniejszona frakcja wyrzutowa (3,2%), niewydolność nerek (3,2%), biegunka, hiponatremia i nudności (2,1%).

Zdarzenia niepożądane skutkujące śmiercią w ciągu 28 dni od ostatniej dawki to najczęściej progresja nowotworu złośliwego (6,4%), niewydolność oddechowa (3,2%), ostra niewydolność oddechowa i infekcja płuc (1,1%).

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego dotyczyły niemal 90% pacjentów, a hepatotoksyczność niemal 40%.

Najczęstsze działania niepożądane to: biegunka (71,5%), nudności (68,1%), wymioty (57,7%), zmęczenie (57,3%), niedokrwistość (33,5%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (31,5%), zmniejszenie apetytu (30,0%), obrzęk obwodowy (30,0%), zwiększenie aktywności AspAT (28,5%), zwiększenie aktywności AlAT (27,7%), zawroty głowy (21,5%), hiponatremia (21,2%) i zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (20,0%).

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane (stopień NCI CTCAE ≥ 3) to: niedokrwistość (11,2%), zmęczenie (8,8%), hiponatremia (6,2%), zwiększenie aktywności lipazy (5,8%), zmniejszenie liczby limfocytów (5,0%), wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (5,0%), zwiększenie aktywności AlAT (5,0%) i zwiększenie aktywności AspAT (5,0%).

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane to: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (2,7%), hiponatremia (2,7%) i nudności (2,3%). Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia to: zapalenie płuc (<1%), nudności (<1%), zmęczenie (<1%), zwiększenie aktywności AlAT (<1%) i zwiększenie aktywności AspAT (<1%). Najczęstsze działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia to: nudności (20,4%), zmęczenie (14,6%), biegunka (14,2%), wymioty (13,5%), zwiększenie aktywności AlAT (11,2%), zwiększenie aktywności AspAT (9,2%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (6,2%), wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (5,8%) i niedokrwistość (5,0%).

Spśród komunikatów związanych z bezpieczeństwem w międzynarodowych, amerykańskich i europejskich bazach najczęstsze działania niepożądane dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych i zaburzeń ogólnych i w miejscu podania. Jedynie baza FDA podaje informacje o zgonach, gdzie stanowiły one ok. 53% zgłoszonych ciężkich działań niepożądanych (44% wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych).

Uwagi analityków:

Ogólne wyniki skuteczności adagrasibu w badaniu KRYSTAL-1 można zestawić z wynikami uzyskanymi w podobnej populacji (n=124) leczonej sotorasibem (substancja o podobnym mechanizmie działania) w badaniu CodeBreak 100: ORR 37,1%, mDOR 11,1 miesiąca, mPFS 6,8 miesiąca i mOS 12,5 miesiąca¹⁹.

Profil bezpieczeństwa Lumykrasu:

TEAE dotyczyło 98,5% pacjentów, TEAE prowadziło do dyskontynuacji leczenia u 9% pacjentów, u 17,8% pacjentów TEAE prowadziło do zgonu. Najczęstsze TEAE to: biegunka 43,5%, nudności 28%, zmęczenie 24,5%, wzrost AST 20,0%.

SAE dotyczyło 52,5% pacjentów. Najczęściej występujące SAE to zapalenie płuc 8%, NDRP 4,5%, wysięk opłucnowy 4%, niewydolność oddechowa 4%. 7% SAE było uznanych za związane z produktem leczniczym - sotorasibem.

Należy jednak pamiętać, że jest to jedynie proste zestawienie wyników - nie są dostępne wyniki RCT.

¹⁹ EPAR Lumykras, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lumykras-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 25.04.2024].

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Dane wejściowe do modelu

Z uwagi na dostępność alternatywnych substancji stosowanych w ocenianym wskazaniu o takim samym celu terapeutycznym oraz braku dowodów na wyższość którejkolwiek z technologii, wykonano jedynie analizę minimalizacji kosztów; nie oszacowano różnicy efektów zdrowotnych.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

- Lek przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: „Zalecana dawka produktu leczniczego Krazati to 600 mg (trzy tabletki 200 mg) dwa razy na dobę. Leczenie produktem leczniczym Krazati jest zalecane do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.”
- Lek podawany jest w monoterapii.
- Na czas pobierania danych (17.04.2024 r.) dostępna była jedynie cena leku Krazati na portalu drugs.com: 23 332,66 USD za opakowanie 180 tabletek (200 mg), czyli 1 tabletka 200 mg kosztuje 129,63 USD. Założono, że jest to cena detaliczna brutto.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli dolara amerykańskiego, na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 16.04.2024 r.
- Oszacowano roczny koszt terapii produktem leczniczym Krazati, jak również koszt terapii w oczekiwanym czasie wolnym od progresji.
- Oczekiwany czas wolny od progresji wynosi 9,87 miesiąca, czyli 0,82 roku.
- Jako komparator przyjęto substancję sotorasib o podobnym mechanizmie działania.
- Sotorasib, jako terapia alternatywna do ocenianej technologii, przyjmowany jest zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Lumykras: „Zalecana dawka sotorasibu wynosi 960 mg (osiem tabletek 120 mg) raz na dobę, przyjmowanego każdego dnia o tej samej porze. Czas trwania leczenia Leczenie produktem leczniczym LUMYKRAS jest zalecane do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.”
- Poniższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka, tzw. RSS.

7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 19. Założenia dla określenia kosztów interwencji - adagrazybu

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	4,0687	Tabela nr 075/A/NBP/2024 z dnia 2024-04-16
Cena Krazati (adagrazyb) za 180 tabletek 200 mg [USD]	23 332,66	Drugs.com/price-guide
Cena Krazati (adagrazyb) za 1 tabletkę 200 mg [USD]	129,63	Drugs.com/price-guide
Cena za 1 mg adagrazybu [USD]	0,65	Przeliczone na podstawie drugs.com/price-guide
Cena za 1 mg adagrazybu [PLN]	2,64	Przeliczone na podstawie drugs.com/price-guide oraz kursu walut NBP

Tabela 20. Dane wejściowe do oszacowania kosztów komparatora

Nazwa	Postać	Dawka [j.m.]	Opakowanie	Koszt [PLN]
Lumykras (sotorasib)	Tabletki powlekane	120 mg	240 szt.	55 477,44

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia²⁰ z dnia 18.12.2024 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

7.2.3. Wyniki

Tabela 21. Oszacowanie rocznych kosztów terapii produktem leczniczym Krazati

Substancja	Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena 1 mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
Adagrazyb	600	1	2	365	2,64	1 155 025,39

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 22. Oszacowanie kosztów terapii produktem leczniczym Krazati w oczekiwanym czasie PFS

Substancja	Oczekiwany PFS [lata]	Roczny koszt leczenia [PLN]	Koszt terapii w oczekiwanym PFS [PLN]
Adagrazyb	0,82	1 155 025,39	947 120,82

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Szacowany roczny koszt leku w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi ok. 1 155 tys. PLN, a koszt terapii w oczekiwanym czasie PFS wynosi ok. 950 tys. PLN. Z uwagi na fakt, iż pozyskane dane cenowe są cenami detalicznymi z rynku amerykańskiego, należy spodziewać się, że są one zawyżone.

Tabela 23. Oszacowanie rocznych kosztów terapii komparatorem – Lumykras (sotorasib)

Substancja	Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
Sotorasib	960	1	1	365	1,93	674 975,52

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Szacowany roczny koszt komparatora w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi ok. 675 tys. PLN.

Tabela 24. Szacunkowe porównanie rocznych kosztów terapii dla interwencji – Krazati (adagrazyb) i komparatora - Lumykras (sotorasib)

Wariant	Interwencja [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny)	924 020	674 976	249 045
Średni	1 155 025	674 976	480 050
Maksymalny (+20% ceny)	1 386 030	674 976	711 055

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

PODSUMOWANIE

Szacowany roczny koszt leku w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi ok. 1 155 000 PLN, a szacowany roczny koszt komparatora, czyli sotorasibu, wybranego przez analityków jako najbardziej odpowiedniego w terapii alternatywnej, w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi ok. 675 000 zł. Różnica w rocznych kosztach leczenia wynosi zatem ok. 480 tys. PLN – terapia aktualnie stosowaną technologią jest tańsza.

Należy mieć na uwadze, że koszty te są zawyżone z uwagi na cenę leku Krazati, która na dzień wyszukiwania pochodziła z rynku amerykańskiego i była ceną detaliczną. W wariantcie minimalnym roczny koszt terapii produktem leczniczym Krazati wyniósł ok. 924 000 PLN, a w wariantcie maksymalnym ok. 1 386 000 PLN.

²⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 14.01.2025 r.].

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Krazati we wskazaniu: zaawansowany NDRP z mutacją KRAS G12C z progresją, u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 wcześniejszą terapię systemową, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 19.04.2024/ zaktualizowano 14.01.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Krazati, adagrasib, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada - <https://www.cda-amc.ca/>
- Ontario – <https://www.canada.ca/en/services/health.html>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

WNIOSKI:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Krazati.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Krazati (adagrazyb) we wskazaniu: zaawansowany NDRP z mutacją KRAS G12C z progresją u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 wcześniejszą terapię systemową, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.02.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Krazati i adagrasib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację negatywną oraz informacje o trwającej ocenie w brytyjskim NICE z szacowaną datą publikacji na lipiec br. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2024 Wlk. Brytania link	Zaawansowany NDRP z mutacją KRAS G12C z progresją u dorosłych osób po co najmniej 1 wcześniejszej terapii systemowej	W trakcie – oczekiwanie na opracowanie	Szacowana data publikacji: 02.07.2025
Has Autorite de Sante, HAS 2025 Francja link	Zaawansowany NDRP z mutacją KRAS G12C z progresją u dorosłych osób po co najmniej 1 wcześniejszej terapii systemowej	Odmowa wczesnego dostępu.	Rady Przejrzystości uznała, że oceniane wskazanie stanowi poważną, wyniszczającą chorobę, będącą główną przyczyną zgonów związanych z rakiem we Francji (znormalizowany 5-letni wskaźnik przeżycia we wszystkich stadiach wynosi 20%) oraz wiąże się z pogorszeniem jakości życia, jak w przypadku wszystkich nowotworów, jednak wydała odmowną decyzję z uwagi na: - istniejące odpowiednie leczenie dla przedmiotowego wskazania (w porównaniu z docetakselem uzyskane wyniki nie wykazują utraty szansy, pomimo istotności statystycznej Rada Przejrzystości uważa, że wielkość efektu PFS nie ma znaczenia klinicznego w kontekście zaawansowanego raka z niekorzystnym rokowaniem krótkoterminowym; w badaniu nie wykazano korzyści w zakresie OS i jakości życia; bezpieczeństwo również nie uległo poprawie) - możliwość odroczenia leczenia w miarę dostępności odpowiedniej terapii; - produkt nie jest innowacyjny, chociaż jest to nowa metoda leczenia doustnego; w porównaniu ze standardem francuskiej opieki - docetakselem, wyniki dotyczące adagrazybu nie pozwoliły stwierdzić istotnego wpływu na zdrowie (różnica w medianie OS: 5,49 vs. 3,84 miesiąca, SAE: 50% vs. 35,7%), brak danych dotyczących jakości życia.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

WNIOSKI:

Na dzień 05.02.2025 r. francuska organizacja HAS wydała rekomendację refundacyjną dotyczącą produktu leczniczego Krazati (adagrazyb) – odmowę wczesnego dostępu, a brytyjski NICE planuje publikację decyzji na lipiec 2025 r. Głównym argumentem HAS był fakt istniejącego leczenia alternatywnego w ocenianym wskazaniu, brak innowacyjności produktu leczniczego oraz możliwość odroczenia leczenia w miarę dostępności odpowiedniej terapii.

7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Szacowane koszty

Z uwagi na dostępność alternatywnych substancji stosowanych w ocenianym wskazaniu o takim samym celu terapeutycznym oraz braku dowodów na wyższość którejkolwiek z technologii, wykonano jedynie analizę minimalizacji kosztów; nie oszacowano różnicy efektów zdrowotnych.

Szacowany roczny koszt leku w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi ok. 1 155 000 PLN, a szacowany roczny koszt komparatora, czyli sotorasibu, wybranego przez analityków jako najbardziej odpowiedniego w terapii

alternatywnej, w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi ok. 675 000 PLN. Różnica w rocznych kosztach leczenia wynosi zatem ok. 480 tys. PLN.

Należy mieć na uwadze, że koszty te są zawyżone z uwagi na cenę leku Krazati, która na dzień wyszukiwania pochodziła z rynku amerykańskiego i była ceną detaliczną. W wariantcie minimalnym roczny koszt terapii produktem leczniczym Krazati wyniósł ok. 924 000 PLN, a w wariantcie maksymalnym ok. 1 386 000 PLN.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Krazati. Na dzień 05.02.2025 r. tylko francuska organizacja HAS wydała rekomendację refundacyjną (odmowa wczesnego dostępu), a brytyjski NICE jest w trakcie oceny z przybliżoną datą publikacji na lipiec 2025 roku. Głównymi argumentami HAS na odmowę wczesnego dostępu dla produktu leczniczego Krazati był fakt istniejącego leczenia alternatywnego w ocenianym wskazaniu, brak innowacyjności produktu leczniczego (brak udowodnionych korzyści w zakresie przeżycia, jakości życia czy bezpieczeństwa w porównaniu do docetakselu) oraz możliwość odroczenia leczenia w miarę dostępności odpowiedniej terapii.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie II fazy.
- Badanie jednoramienne – brak komparatora pomimo dostępnych substancji o podobnym mechanizmie działania.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 12,9 miesiąca, i 15,6 miesiąca dla OS) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Brak danych dotyczących jakości życia.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich – wszystkie ośrodki badawcze znajdowały się w USA.
- 83,6% procent populacji stanowiła rasa biała.
- Brak zastosowania komparatora nie pozwala na oszacowanie wielkości efektu w stosunku do preferowanych schematów leczenia dla wskazanej grupy pacjentów.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (1095) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.
- W analizie przeżycia całkowitego niemal połowa pacjentów została oceniana, co utrudnia interpretację uzyskanego wyniku.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Badanie rejestracyjne KRYSTAL-1 jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Roczny koszt terapii lekiem Krazati oszacowano na ok. 1 155 000 PLN.
- Ze względu na dostępność w Polsce refundowanego leczenia substancjami z tej samej grupy farmakoterapeutycznej o takim samym mechanizmie działania, oraz braku dowodów na wyższość którejkolwiek z technologii, zdecydowano o przeprowadzeniu jedynie analizy minimalizacji kosztów. W związku z powyższym nie szacowano efektów zdrowotnych.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- Z uwagi na dostępność alternatywnej substancji o takim samym mechanizmie działania, refundowanej w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się jedynie na przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów i nie szacowano różnicy efektów zdrowotnych.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie jednoramienne badanie rejestracyjne) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją KRAS G12C z progresją po otrzymaniu co najmniej 1 wcześniejszej terapii systemowej.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – drugorzędowy punkt końcowy, definiowany jako czas od daty przyjęcia pierwszej dawki leczenia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) – drugorzędowy punkt końcowy, definiowany jako czas od daty przyjęcia pierwszej dawki leczenia do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności o tego, co nastąpi wcześniej.
- Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) – pierwszorzędowy punkt końcowy, definiowany jako odsetek pacjentów z najlepszą potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR).
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR) – drugorzędowy punkt końcowy, definiowany jako czas od daty pierwszej udokumentowanej, potwierdzonej odpowiedzi (CR lub PR) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, oczekiwana mediana OS [miesiące]: 13;
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji, oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 6;
- Ogólny odsetek odpowiedzi, oczekiwany ORR [%]: nie mniej niż 40;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie, oczekiwana mediana DOR [miesiące]: 8,5;

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Janne 2022	Janne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRAS G12C mutation; N Engl J Med 2022; 387:120-31 https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2204619 [dostęp: 26.03.2024]
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASCO 2024	Jaiyesimi IA, Leighl NB, Ismaila N, et al., Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.3., J Clin Oncol. 2024; 10;42(11):e1-e22, https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.02744 [dostęp: 19.03.2024].
ESMO 2023	Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al., ESMO Guidelines Committee, Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol. 2023 Apr;34(4):339-357, https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04781-0/fulltext , [dostęp: 19.03.2024].
HAS 2025	Haute Autorite de Sante, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-01/krazati_decision_et_avisct-ap434.pdf
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-small cell lung cancer, Version 5.2024 — April 23, 2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp: 19.03.2024].
PTOK 2021	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. Oncol Clin Pract. 2022; 18. DOI: 10.5603/OC.P.2021.0022, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf [dostęp: 19.03.2024].
Pozostałe publikacje	
AWA Lumykras	Analiza Weryfikacyjna dla leku Lumykras (sotorasib) https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/137/AWA/2023_03_30_OT_AWA_Lumykras_raport_dokre_slone_REOPTR.pdf [dostęp: 19.11.2024]
ChPL Krazati	Charakterystyka Produktu Leczniczego Krazati, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/krazati-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 18.03.2024]
EPAR Krazati	European Public Assessment Report Krazati, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/krazati-epar-public-assessment-report_en.pdf , [dostęp: 18.03.2024]
EPAR Lumykras	European Public Assessment Report Lumykras, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lumykras-epar-public-assessment-report_en.pdf , [dostęp: 25.04.2024]
EudraVigilance	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 13.01.2025]
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System, https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 13.01.2025].
NCT05673187	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05673187?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=1&page=1&limit=10&tab=table [dostęp: 22.03.2024]
NCT04613596	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04613596?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=3&page=1&limit=10&tab=table [dostęp: 22.03.2024]
NCT05853575	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05853575?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=4&page=1&limit=10&tab=table [dostęp: 22.03.2024]
NCT05840510	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05840510?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=7&page=1&limit=10&tab=table [dostęp: 22.03.2024]
NCT05609578	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05609578?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=8&page=1&limit=10&tab=table [dostęp: 22.03.2024]
NCT04685135	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04685135?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=10&page=1&limit=10&tab=table [dostęp: 22.03.2024]
NCT04330664	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04330664?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=11&page=1&limit=10 [dostęp: 22.03.2024]
NCT05578092	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05578092?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=12&page=1&limit=10&tab=table [dostęp: 22.03.2024]
NCT06024174	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06024174?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=13&page=1&limit=10&tab=table [dostęp: 22.03.2024]
NCT04975256	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04975256?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=14&page=1&limit=10&tab=table [dostęp: 22.03.2024]
NCT03785249	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03785249?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=15&page=1&limit=10&tab=table [dostęp: 22.03.2024]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r [dostęp: 14.01.2025].

Raport Rak Płuca 2021	Słomska E., Niemczyk-Szechowska P., Ryś P., Niewada M., Wrona W., Rak Płuca- 2021. Leczenie farmakologiczne., https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf [dostęp: 18.03.2024]
Study Protocol	Protokół badania KRYSTAL-1; Suplement do publikacji Janne 2022; https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2204619/suppl_file/nejmoa2204619_protocol.pdf [dostęp: 26.03.2024]
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa [dostęp: 13.01.2025].
VigiAccess	WHO VigiAccess Database, https://vigiaccess.org/ [dostęp: 13.01.2025]
Załącznik Zarządzenie 1/2022/DSOZ	do Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r.

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

The applicant seeks a conditional marketing authorisation (CMA) for the medicinal product Krazati (adagrasib) with the following therapeutic indication: Krazati as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with KRAS G12C mutation, who have received at least one prior systemic therapy.

Epidemiology and risk factors

Lung cancer remains the leading cause of cancer-related death in Europe. Approximately 477,534 new cases of lung cancer were estimated to have been diagnosed in Europe in 2020, and 384,176 deaths were attributed to lung cancer (Ferlay, 2020). NSCLC accounts for 80% to 90% of lung cancers, while small-cell lung cancer has been decreasing in frequency in many countries over the past two decades (Planchard, 2018). KRAS G12C mutation occurs in approximately 13% to 14% of NSCLC, and almost exclusively in lung adenocarcinoma.

Biologic features

The RAS family of genes comprises 3 members, KRAS, NRAS, and HRAS, which are mutated in nearly 25% of all human cancers. KRAS is the most frequently mutated gene of the RAS family, with KRAS mutations occurring in approximately 30% of lung adenocarcinomas, 50% of colorectal carcinomas, and 90% of pancreatic ductal adenocarcinomas. The majority of KRAS mutations are missense mutations affecting residues (codons) 12, 13, and 61. Functional genomics studies have demonstrated that NSCLC cell lines exhibiting KRAS mutations are highly dependent on KRAS function for cell growth and survival (McDonald, 2017).

Mutations in KRAS occur in approximately one-third of cases and represent the most frequent driver mutation in lung adenocarcinoma, with KRAS G12C comprising nearly half of all KRAS mutations (Simanshu, 2017). Although most of KRAS-mutant NSCLC are diagnosed in former or active smokers, KRAS mutations can also be detected in never smoker patients with early onset of cancer, thus its mutational state cannot be predicted on the basis of smoking history alone (Riely, 2008). Remarkably, smokers and never smokers have a different spectrum of mutations and codon variants in KRAS. Thus, transition mutations (G12D) are more common in never smokers, whereas transversion mutations (G12C and G12V) are more common in former or current smokers. Moreover, KRAS-mutant NSCLC in smoker patients is genomically more complex, with a higher mutational burden and higher frequency of additional mutations in TP53 or STK11 genes compared to never smoker tumours, as result of antigenic exposure and oxidative stress in epithelial cells (Grazia, 2021).

Clinical presentation, diagnosis and prognosis

The natural history of lung cancer is one of progressive disease that is rapidly fatal (Detterbeck, 2008), and despite the significant advances of chemotherapy and immunotherapy for NSCLC, most patients ultimately develop progressive disease. The 5-year survival of metastatic NSCLC remains at approximately 6% (Howlader, 2019), indicating that NSCLC is a serious and life-threatening condition with an unmet medical need.

From a clinical point of view, KRAS-mutant cancers have generally been associated with poorer overall survival (OS) compared to KRAS wild type tumours, especially in the advanced stages; however, other studies in early (where the benefit of adjuvant chemotherapy is minimal) or advanced stage of KRAS-mutant lung cancer have provided conflicting results, thus the prognostic value of KRAS alteration is still debated (Grazia, 2021). A systematic review and meta-analysis including 3,620 patients has shown that KRAS mutations confers a significantly worse prognosis in patients with lung adenocarcinoma (Mascaux, 2005).

Management

In the absence of a targeted treatment option, the preferred initial treatment of advanced/metastatic NSCLC is a combination of platinum-based chemotherapy and immune checkpoint inhibitor therapy. Immune checkpoint inhibitors (ICIs), including nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab, were first proven to be effective in the treatment of advanced NSCLC in the second-line setting (Borghaei, 2015; Garon, 2015; Herbst, 2016; Rittmeyer, 2017), followed by studies in the first-line setting demonstrating a survival advantage as monotherapy in patients with untreated, advanced NSCLC characterized by $\geq 50\%$ tumour PD-L1 expression (Reck, 2016; Herbst, 2020), and in combination with a platinum-based chemotherapy regimen in the first-line, advanced disease treatment setting for patients with NSCLC regardless of PD L1 status (Gandhi, 2018; Socinski, 2018).

Docetaxel, alone or in combination with ramucirumab or nintedanib, and pemetrexed remain approved chemotherapy options in patients previously treated with platinum-based chemotherapy and a checkpoint

inhibitor. Pemetrexed is much less common as an option in this setting due to earlier administration as part of first-line or maintenance settings (Gandhi, 2018; Planchard, 2018) and histology (Planchard, 2018).

Despite therapeutic advances, treatment for patients with advanced NSCLC and KRAS G12C mutation remains palliative, and there remains an unmet medical need with additional treatment options warranted.

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 26. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją KRAS G12C i progresją choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK, 2022, Polska http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersi_owej_20210831.pdf	Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniu IV <i>Druga linia leczenia systemowego - Chemioterapia</i> <i>Leczenie ukierunkowane molekularnie</i> (Brak jest zalecanych terapii dla chorych z mutacją genu KRAS.) Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej nowotworu. W tej grupie można rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, lub ozymertynybu u chorych wcześniej leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów ALK w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK, immunoterapii (niwolumab lub atezolizumab), radioterapii paliatywnej lub postępowania objawowego (I, A). 1. Jakość dowodów naukowych I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego) III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów 2. Kategorie rekomendacji A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej C — Wskazania określone indywidualnie
European Society for Medical Oncology, ESMO, 2023, Europa https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(22)04781-0/fulltext	Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. <i>2nd line of treatment</i> - Platinum-doublet ChT can be given to patients with KRAS G12C-mutated NSCLC and progression on first-line monotherapy ICI [III, A]. - Sotorasib is recommended for treatment of KRAS G12C-mutated NSCLC failing prior therapy [I, B]. Adagrasib is recommended for treatment of KRAS G12C-mutated NSCLC failing prior therapy [III, B; FDA approved, not EMA approved]. Levels of evidence I Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity II Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity III Prospective cohort studies IV Retrospective cohort studies or case-control studies V Studies without control group, case reports, expert opinions Grades of recommendation A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.), optional D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended E Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2024, Ameryka https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.02744	Clinical question 2: What are the most effective second-line and subsequent treatment options for patients based on the driver alterations: NOTE: Due to development of potentially targetable resistance mechanisms, every effort should be made to assess for presence of new mutation by tissue and/or blood NGS testing. If patients have received all targeted options, or if no targeted options are available, clinicians may offer standard therapy following the non-driver alteration guideline. 2.18. Clinicians may offer treatment with sotorasib (QE: Moderate, SR: Strong) 2.19. Clinicians may offer treatment with adagrasib (QE: Low, SR: Strong) <u>Qualifying statement:</u> Note that adagrasib and sotorasib are approved for patients who have received prior chemotherapy and/or anti-PD-(L)1 for patients with advanced KRAS G12C mutant NSCLC. In the first-line setting, these patients should be offered standard first-line treatment with immune checkpoint inhibitor therapy and/or chemotherapy following the non-driver alteration guideline. <u>Quality of evidence (QE)</u> High – We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate – We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low – Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low – We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect. <u>Strength of recommendation (SR)</u> Strong – In recommendations for an intervention, the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects. In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects. All or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention. Weak – In recommendations for an intervention, the desirable effects probably outweigh the undesirable effects, but appreciable uncertainty exists. In recommendations against an intervention, the undesirable effects probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists. Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not.
National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2024, Ameryka https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf	Non-small cel lung cancer: KRAS G12C mutation Subsequent therapy (progression of disease): • Sotorasib^a • Adagrasib^a Further progression: • PS 0-2: systematic therapy, subsequent^b (NSCLC-K 4 of 5^c) • PS 3-4: best supportive care (NCCN Guidelines for Palliative Care^d) ^a Sotorasib or adagrasib may be used after at least one line of therapy (or second-line and beyond), if no previous KRAS G12C-targeted therapy. ^b Monitoring During Subsequent Therapy or Maintenance Therapy: Response assessment with CT of known or high-risk sites of disease with or without contrast every 6–12 weeks. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision. ^c odniesienie do strony w opisywanym dokumencie wytycznych ^d https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf <u>NCCN Categories of Evidence and Consensus</u> Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate. All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

11.3.1 Opinie ekspertów klinicznych

Uprzejmie proszę o uzupełnienie informacji w poniższych tabelach.

1. Epidemiologia

Lp.	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
1.	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. <i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) z mutacją KRAS G12C i progresją choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej	Obecna liczba chorych na zaawansowanego NDRP w mutacją G12C w genie KRAS – około 800	Roczna liczba zachorowań na zaawansowanego NDRP z mutacją G12C w genie KRAS – około 1000	50%	Oszacowanie własne

2. Technologie opcjonalne

UWAGA: Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia lub technologie nierefundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/lub odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. <i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) z mutacją KRAS G12C i progresją choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej	Docetaksel	30%	20%	☒	☐	
	pemetreksed	10%	5%	☒	☐	
	leczenie objawowe	40%	20%	☒	☐	
	sotorasyb	20%	25%	☐	☐	
				☐	☐	

Uprzejmie proszę o odpowiedzi na poniższe pytania. Odpowiedzi powinny zostać poprzedzone zapoznaniem się z załącznikiem – dokumentem EPAR (European Public Assessment Report Krazati, s. 67-139. W wymienionym dokumencie znajdują się szczegóły dotyczące badania (badań) klinicznego, na podstawie którego zarejestrowano oceniany produkt leczniczy. Celem kierowanych do Pani/Pana poniżej pytań jest sformułowanie schematu PICO (ang. Population, Intervention, Comparator(s), Outcomes), pozwalającego na zdefiniowanie pytania badawczego, stanowiącego punkt wyjścia dla dalszych etapów oceny technologii.

Populacja

1. Proszę zdefiniować populację, która wg Pani/Pana opinii powinna zostać włączona do badania klinicznego w celu zmierzenia skuteczności ocenianej interwencji w ocenianym wskazaniu.

Stopień sprawności 0-1 według klasyfikacji ECOG, wiek poniżej 70. roku życia, prawidłowe wyniki badań czynności nerek i wątroby oraz morfologii krwi, nieobecność istotnych chorób współwystępujących, nieobecność przetrwałych powikłań wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego.

2. Czy można spodziewać się różnic między populacją objętą badaniem klinicznym a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji? Jeśli tak, jaki jest potencjalny wpływ tych różnic na skuteczność leczenia?

Nie.

3. Czy pacjenci byli diagnozowani lub leczeni inaczej w badaniu w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną? Jeśli tak, proszę o wyjaśnienie.

Nie.

4. Proszę podać istotne cechy socjodemograficzne pacjentów (np. wiek, pochodzenie etniczne) oraz kliniczne cechy wyjściowe (np. ciężkość stanu, choroby współistniejące), które mogą powodować różnice w wynikach leczenia.

Czynniki z punktu nr 1.

5. Jakie kryteria powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia ocenianą interwencją?

Czynniki z punktu nr 1.

Interwencja

1. Czy istnieją czynniki towarzyszące, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność ocenianej interwencji (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie, szkolenie w zakresie podawania leku itp.)?

Niezadowalająca tolerancja wcześniejszego leczenia z obecnością powikłań przetrwałych (np. mielosupresja lub neuropatia).

2. Czy zawodowe doświadczenie lekarza lub personelu medycznego odgrywa istotną rolę w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji?

Tak.

3. Czy na decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji w praktyce klinicznej może mieć wpływ jej droga lub częstotliwość podawania?

Nie.

4. Jakie mogą być istotne kryteria przerwania leczenia? Czy istnieje określony punkt czasowy, w którym sprawdza się efekt terapeutyczny?

Nasilone działania niepożądane, gwałtowna progresja choroby z objawami.

5. Proszę oszacować najbardziej prawdopodobny średni czas trwania leczenia ocenianą technologią. Do jakiego momentu powinna być prowadzona terapia (np. progresja choroby)?

Długość leczenia – średnio około 5 miesięcy (leczenie do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności).

6. Jak oceniana technologia wpisuje się w aktualne postępowanie w ocenianym wskazaniu (np. zastąpienie aktualnie dostępnej opcji leczenia lub ewentualny podział rynku)?

Obecnie refundowany jest - w przedmiotowym wskazaniu – sotorasyb. Wartość obu inhibitorów KRAS jest niemal identyczna.

7. Proszę wskazać, jakie problemy mogą wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii.

Nie.

Komparatory (alternatywne opcje leczenia)

1. Czy istnieją różne opcje leczenia dla różnych grup pacjentów zgodnie z ocenianym wskazaniem, w zależności od stopnia zaawansowania, wcześniejszego leczenia, poziomów biomarkerów itp.?

Sotorasyb.

2. Jakie są cele obecnego sposobu leczenia?

Wydłużenie życia i poprawienie jakości życia.

3. Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?

Niedostateczny stopień wykorzystania diagnostyki zaburzeń genetycznych.

4. Czy istnieją czynniki, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność komparatorów (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie)?

Nie.

5. Czy na decyzję o zastosowaniu komparatorów w praktyce klinicznej ma wpływ ich droga lub częstotliwość ich podawania?

Nie.

Wyniki

1. Jakie punkty końcowe (efekty zdrowotne) powinny być monitorowane w polskim systemie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem ocenianej technologii?

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby i jakość życia chorych.

2. Jeśli w podanym wskazaniu w ocenie skuteczności ujęte są zastępcze punkty końcowe takie jak parametry laboratoryjne, czy uważa je Pan/Pani za istotne z klinicznego punktu widzenia?

Nie.

Pozostałe pytania

1. Jaki minimalny czas trwania badania byłby odpowiedni dla przedmiotowego wskazania i jakie okresy obserwacji (ang. *follow-up*) są istotne? Należy wziąć pod uwagę zarówno wyniki długookresowe jak i krótkoterminowe. Proszę uzasadnić.

Długość badania – przynajmniej 12 miesięcy, długość obserwacji – przynajmniej 12 miesięcy.

2. Proszę wskazać ewentualne uwagi dotyczące badań niezbędnych przy kwalifikacji do leczenia ocenianą technologią i jego monitorowania.

Badania czynności nerek i wątroby oraz morfologii krwi, badania biochemiczne, obecność zmian umożliwiających określenie obiektywnych korzyści.

3. Proszę podać ewentualne uwagi dotyczące dawkowania ocenianej technologii i komparatorów w badaniu klinicznym.

Dawkowanie zgodne z ChPL.

4. Proszę odnieść się do warunków podawania ocenianej technologii w Polsce – jakie utrudnienia mogą wystąpić i w jaki sposób ewentualnie należałoby je rozwiązać.

Niedostateczne wykorzystanie diagnostyki genetycznej i molekularnej.

5. Inne uwagi.

11.3.2 Opinie organizacji pacjenckich

Nie dotyczy – nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 27. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących adagrazybu

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data między-okresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
A Multicentre, Single-arm Phase II Trial of Adagrasib in Patients With KRASG12C-mutant NSCLC, Including the Elderly (≥70 Years) or Patients With Poor Performance Status NCT05673187	II	Rekrutuje	2 lub kolejna	12.06.2023	01.10.2025	01.03.2026	68	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05673187?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=1&page=1&limit=10&tab=table	z momentem zakończenia badania przewidywanym na 01.03.2026
A Phase 2 Trial of Adagrasib Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab and a Phase 3 Trial of Adagrasib in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS G12C Mutation NTC04613596	II/III	Rekrutuje	1	02.12.2020	31.10.2028	31.10.2029	806	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04613596?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=3&page=1&limit=10&tab=table	z momentem zakończenia badania przewidywanym na 31.10.2029
A Randomized Study of Two Dosing Regimens of Adagrasib in Patients With Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS G12C Mutation NCT05853575	II	Rekrutuje	2 lub kolejna	05.04.2023	03-2025	09-2025	200	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05853575?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=4&page=1&limit=10&tab=table	z momentem zakończenia badania przewidywanym na 09-2025

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data między-okresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
A Phase 1/2 Trial of Adagrasib in Combination With Nab-Sirolimus in Patients With Advanced Solid Tumors and Non-Small Cell Lung Cancer With a KRAS G12C Mutation NTC05840510	I/II	Rekrutuje	1	07.08.2023	31.12.2025	30.06.2026	79	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05840510?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=7&page=1&limit=10&tab=table	z momentem zakończenia badania przewidywanym na 30.06.2026
A Phase 2 Trial of Combination Therapies With Adagrasib in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS G12C Mutation NCT05609578	II	Rekrutuje	1	29.07.2022	01.06.2026	01.12.2026	90	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05609578?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=8&page=1&limit=10&tab=table	z momentem zakończenia badania przewidywanym na 01.12.2026
A Randomized Phase 3 Study of MRTX849 Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS G12C Mutation NCT04685135	III	Aktywne, nie rekrutuje	2 lub kolejna	01.04.2021	03-2024	12-2024	453	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04685135?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=10&page=1&limit=10&tab=table	z momentem zakończenia badania przewidywanym na 12-2024
A Phase 1/2 Trial of MRTX849 in Combination With TNO155 in Patients With Advanced Solid Tumors With KRAS G12C Mutation KRYSTAL 2 NCT04330664	I/II	Aktywne, nie rekrutuje	1	22.04.2022	03-2-24	03-2024	148	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04330664?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=11&page=1&limit=10	z momentem zakończenia badania przewidywanym na 03-2024

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data między-okresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
A Phase 1/2 Multiple Expansion Cohort Trial of the SOS1 Inhibitor MRTX0902 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring Mutations in the KRAS MAPK Pathway NCT05578092	I/II	Rekrutuje	1	04.11.2022	30.06.2026	30.07.2026	228	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05578092?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=12&page=1&limit=10&tab=table	z momentem zakończenia badania przewidywanym na 30.07.2026
Phase 1/2 Open-label Study of BMS-986466 in Combination With Adagrasib With or Without Cetuximab in Participants With KRAS G12C-mutant Advanced Solid Tumors NCT06024174	I/II	Rekrutuje	2 lub kolejna	09.11.2023	05.08.2027	25.07.2029	410	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06024174?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=13&page=1&limit=10&tab=table	z momentem zakończenia badania przewidywanym na 25.07.2029
A Phase 1/1b Trial of MRTX849 in Combination With BI 1701963 in Patients With Advanced Solid Tumors With KRAS G12C Mutation NCT04975256	I	Zakończone	1	12.08.2021	02.11.2022	15.11.2022	7	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04975256?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=14&page=1&limit=10&tab=table	brak
A Phase 1/2 Multiple Expansion Cohort Trial of MRTX849 in Patients With Advanced Solid Tumors With KRAS G12C Mutation KRYSTAL-1 NCT03785249	I/II	Rekrutuje	1, 2 lub kolejna*	15.01.2019	12-2023	09-2024	822	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03785249?cond=NSCLC&intr=adagrasib&viewType=Table&rank=15&page=1&limit=10&tab=table	Janne ²¹ 2022, Sabari ²² 2022, Olu ²³ 2022, Awad ²⁴ 2021

²¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35658005>

²² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35404402>

²³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35167329>

²⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161704>

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data między- okresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
A Phase III, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Divarasib Versus Sotorasib or Adagrasib in Patients With Previously Treated KRAS G12C-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer NCT06497556	III	rekrutuje	2 i kolejna	23.09.2024	31.07.2026	30.09.2029	320	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06497556?cond=NSCLC&intr=adagrasib&rank=14	brak
Phase 1, First-in-Human, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Antitumor Activity of KO-2806 When Administered as Monotherapy and in Combination Therapy in Adult Patients With Advanced Solid Tumors NCT06026410	I	rekrutuje	2 i kolejna	18.10.2023	01.2027	04.2027	270	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06026410?cond=NSCLC&intr=adagrasib&rank=10&tab=table	brak
A Phase 1 Study of INCB099280 in Combination With Adagrasib in Adults With Advanced Solid Tumors Harboring a KRASG12C Mutation NCT06039384	I	Aktywne, nie rekrutuje	2 i kolejna	28.12.2023	03.11.2025	03.11.2025	6	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06039384?cond=NSCLC&intr=adagrasib&rank=9&tab=table	brak

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data między-okresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
A Phase 1/2 Study of Avutometinib (VS-6766) in Combination With Adagrasib in Patients With KRAS G12C Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (RAMP 204) NCT05375994	I/II	rekrutuje	kolejna	01.08.2022	24.07.2024	01.01.2025	85	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05375994?cond=NSCLC&intr=adagrasib&rank=6	brak
Phase 2 Trial of Neoadjuvant KRAS G12C Directed Therapy With Adagrasib (MRTX849) With or Without Nivolumab in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (Neo-KAN) NCT05472623	II	rekrutuje	1	21.03.2023	01.11.2025	01.02.2029	42	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05472623?cond=NSCLC&intr=adagrasib&rank=5	brak
Phase II Study of Adagrasib + Stereotactic Radiosurgery (SRS) for Patients With Metastatic KRAS G12C-mutated NSCLC With Untreated Brain Metastases NCT06248606	II	rekrutuje	kolejna	06.08.2024	03.2026	08.2028	30	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06248606?cond=NSCLC&intr=adagrasib&rank=2	brak

* W zależności od kohorty badania.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 22.03.2024, aktualizacja: 08.11.2024].

11.5. Strategie wyszukiwania

Tabela 28. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Krazati w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 232 922
#2	adagrasib OR MRTX849	262
#3	„Krazati”	6
#4	non-small cell lung cancer OR non small cell lung cancer OR NSCLC	125 353
#5	KRAS G12C mutation OR KRAS G12C OR KRAS G12C mutation-positive	1 363
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	2

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 29. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Krazati w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 855 479
#2	adagrasib OR MRTX849	26
#3	„Krazati”	0
#4	non-small cell lung cancer OR non small cell lung cancer OR NSCLC	19 146
#5	KRAS G12C mutation OR KRAS G12C OR KRAS G12C mutation-positive	113
#6	#1 AND #2 AND #4 AND #5	17

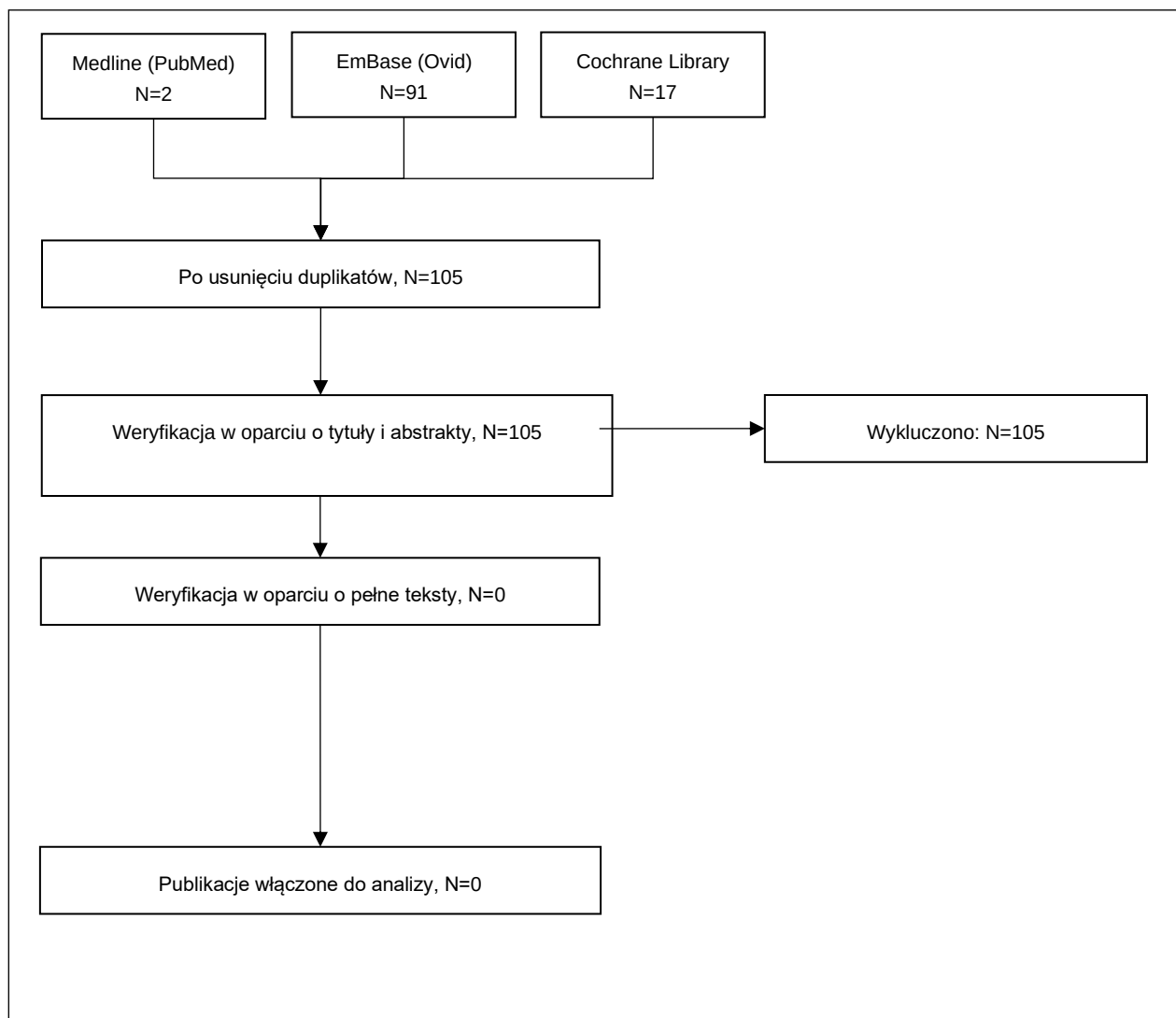
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Krazati w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af	2 284 769
#2	randomized controlled trial.af	1 111 890
#3	controlled clinical trial.af	435 911
#4	placebo.af	473 265
#5	clinical trials.af	534 209
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	2 941 328
#7	adagrasib or MRTX849.af	848
#8	Krazati.af	16
#9	#7 or #8	848
#10	(non-small cell lung cancer) OR (non small cell lung cancer) OR (NSCLC).af	202 320
#11	(KRAS G12C mutation) OR (KRAS G12C) OR (KRAS G12C mutation-positive).af	2 191
#12	#6 and #9 and #10 and #11	91

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 5. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Krazati

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

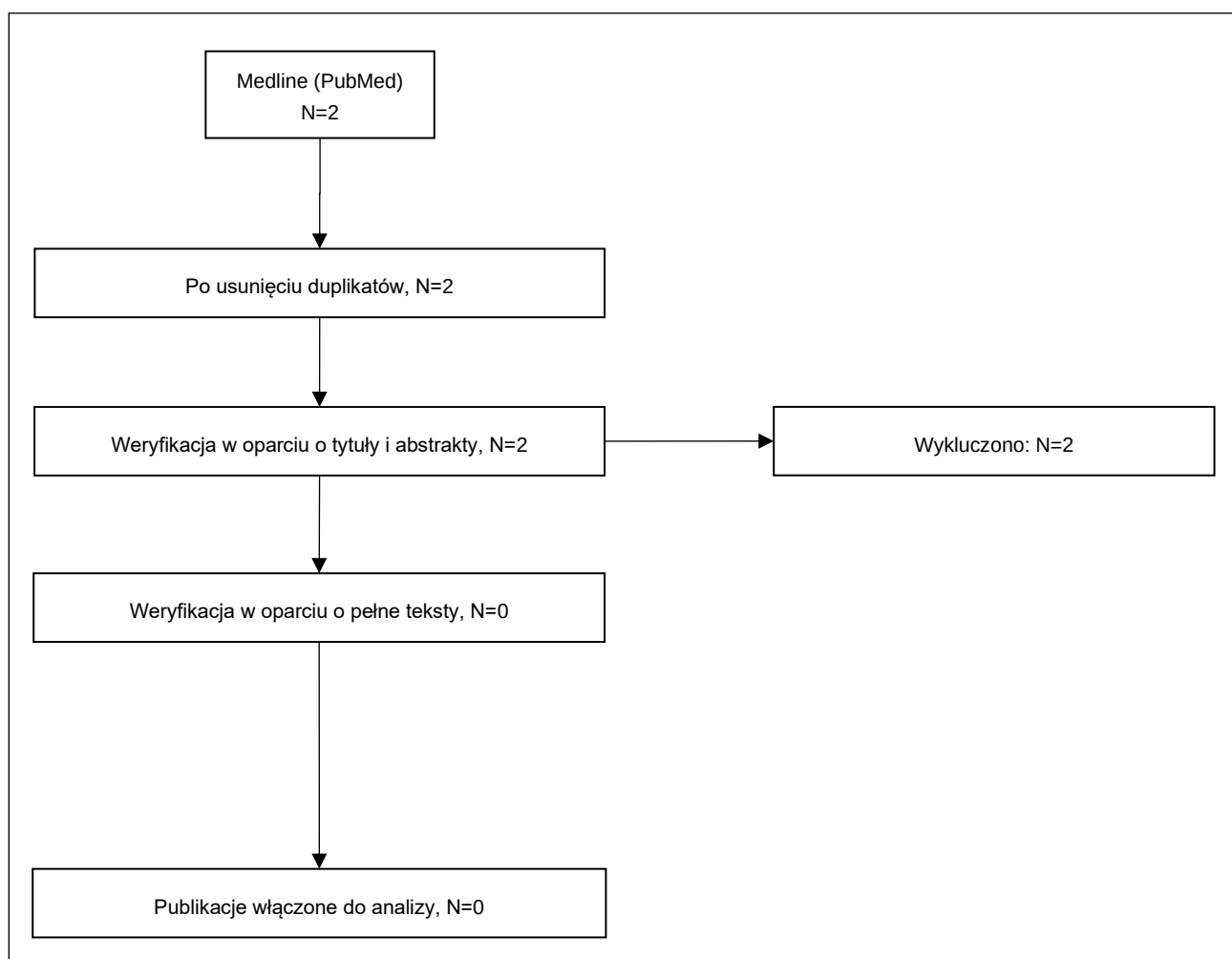
11.7. Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Krazati [data ostatniego wyszukiwania: 14.01.2025]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 864 643
#2	(Krazati) OR (adagrasib)	232
#3	(non-small cell lung cancer) OR (non small cell lung cancer) OR (NSCLC)	124 856
#4	(KRAS G12C mutation) OR (KRAS G12C) OR (KRAS G12C mutation-positive)	1 355
#5	(#1) AND (#2) AND (#3) AND (#4)	2

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.8. Diagram selekcji analiz HTA



Rysunek 6. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Krazati

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT