



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

Wniosek o objęcie refundacją  
leku **Krazati (adagrazyb)**

we wskazaniu:

w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych  
na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej  
(ICD-10: C45)

Analiza weryfikacyjna

OTAD.423.2.4.2025

Data ukończenia: 15.01.2026 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)<sup>2</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)<sup>2</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)<sup>2</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

<sup>1</sup> podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

<sup>2</sup> podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>ASBI</b>	średni wskaźnik obciążenia objawami (ang. <i>average symptom burden index</i> )
<b>ASCO</b>	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWTTC</b>	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
<b>BIA</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BICR</b>	zaślepiąca niezależna ocena centralna (ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> )
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ChT</b>	chemioterapia
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>ECOG</b>	skala oceny ogólnego stanu zdrowia chorych z nowotworem (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EGFR</b>	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO</b>	<i>European Society for Medical Oncology</i>
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>ICIs</b>	inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. <i>immune checkpoint inhibitors</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i> )
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRAS</b>	ang. <i>Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog</i>
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NMA</b>	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i> )
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PD-L1</b>	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death receptor ligand 1</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>RECIST</b>	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> )

<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TRAE</b>	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i> )
<b>TTP</b>	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i> )
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	5
1. Informacje o wniosku .....	7
2. Kluczowe informacje i wnioski .....	8
3. Problem decyzyjny .....	11
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	12
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	15
4. Ocena analizy klinicznej .....	16
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	16
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	16
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	17
4.1.1.2. Ocena badań .....	18
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników .....	19
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	19
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności .....	19
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	21
5. Ocena analizy ekonomicznej .....	23
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	23
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	23
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	24
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	25
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	25
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	25
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości .....	25
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	26
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej .....	27
5.3.2. Obliczenia własne Agencji .....	28
6. Ocena analizy wpływu na budżet .....	29
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet .....	29
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	29
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	29
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet .....	30
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	30
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości .....	30
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	31
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet .....	31
6.3.2. Obliczenia własne Agencji .....	31

---

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego .....	32
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	33
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	35
10.	Źródła .....	36

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.10.2025 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1897.2025.17.MKO

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Krazati, *adagrasibum*, tabletki powlekane, 200 mg, 180 tabl., GTIN: 08027950801718
  - Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa
- 

Proponowana cena zbytu netto:

–            PLN

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- Analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- 

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867, Irlandia

---

Wnioskodawca

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Al. Armii Ludowej 26,

00-609 Warszawa

---

## 2. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Krazati (adagrazyb) we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *KRAS G12C* i progresją choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Krazati jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowano mechanizm dzielenia ryzyka polegający na

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

**Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Krazati**

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	tabletki powlekane, 200 mg, 180 sztuk					bezpłatny	nd
Z RSS						bezpłatny	nd

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

### Problem zdrowotny

Rak płuca to nowotwór pochodzący z komórek nabłonkowych wyściełających drogi oddechowe<sup>3</sup>. Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi ok. 85% wszystkich nowo rozpoznanych przypadków raka płuca<sup>4</sup>. Dane literaturowe wskazują, że mutacja *KRAS G12C* występuje u 13-16% pacjentów<sup>5, 6</sup>.

Rak płuca jest w Polsce najczęstszym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych<sup>4</sup>. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w 2023 r. wyniosła ponad 21 tys., a liczba zgonów ponad 22 tys.<sup>7</sup>

### Alternatywne technologie medyczne

W analizowanej populacji jako komparatory dla wnioskowanej interwencji przyjęto sotorasib, który jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” oraz docetaksel, refundowany w ramach chemioterapii.

Ponadto, w ramach katalogu chemioterapii, we wskazaniu obejmującym przedmiotową populację pacjentów, finansowane ze środków publicznych są: karboplatyna, cisplatyna, pemetreksed, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreatyd, paklitaksel, topotekan, winkrystyna oraz winorelbina.

Należy również zaznaczyć, że zgodnie z najnowszymi wytycznymi PTOK w drugiej linii leczenia można rozważyć CHT (docetaksel **lub** pemetreksed) oraz docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, refundowane aktualnie w PL B.6. Ponadto, wytyczne ESMO we wnioskowanej populacji jako terapię alternatywną poza monoterapią inhibitorami *KRAS* rekomendują chemioterapię dwulekową opartą na pochodnych platyny jeżeli w pierwszej linii leczenia zastosowano monoterapię z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych.

### Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie: Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, prof. dr hab. n. med. Pawła Krawczyka oraz Pani Elżbiety Kozik, Prezes Stowarzyszenia Ruch Onkologiczny PARS. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego technologiami alternatywnymi są: sotorasib, docetaksel oraz leczenie objawowe. Podkreślono, że wykrywanie raka płuca w stadium wczesnego zaawansowania i postępowanie

<sup>3</sup> <https://onkologia.pacjent.gov.pl/pl/kompendium-chorob-nowotworowych/pluco> [dostęp: 06.11.2025 r.]

<sup>4</sup> PTOK 2025

<sup>5</sup> Barlesi 2025

<sup>6</sup> de Lagnen 2023

<sup>7</sup> <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 04.11.2025 r.]

diagnostyczno-terapeutyczne mogłyby poprawić sytuację pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Wskazano, że subpopulacją, która bardziej skorzysta ze stosowania ocenianej technologii jest populacja pacjentów bez przerzutów w mózgu i z ekspresją PD-L1 < 50%.

W opinii prof. dr hab. n. med. Pawła Krawczyka aktualnie we wnioskowanym wskazaniu stosowane są: sotorasib, pemetreksed, chemioterapia dwulekowa oparta o związki platyny i pemetreksed lub inny cytostatyk oraz obserwacja (BSC). Ekspert wskazuje na problemy z diagnostyką mutacji *KRAS* oraz potrzebę poprawy dostępności badań genetycznych, aby skrócić czas kwalifikacji do leczenia.

Obaj Eksperti wskazują na zasadność finansowania wnioskowanej technologii.

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż jako technologie alternatywne dla wnioskowanej technologii wskazała: docetaksel, pemetreksed oraz sotorasib. W przekazanej opinii zwróciła również uwagę na niedostateczną dostępność badań genetycznych i molekularnych.

Pani Elżbieta Kozik zwraca szczególną uwagę na problem związany z późnym diagnozowaniem nowotworów płuca. Podkreśla, że dla pacjentów istotne jest zapewnienie faktycznego dostępu do terapii objętej finansowaniem ze środków publicznych oraz zwiększenia dostępności do nowych terapii.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność adagrazybu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *KRAS* G12C oceniono na podstawie badania KRYSTAL-12, w którym porównywano adagrazyb z docetakselem. Dodatkowo, skuteczność względem sotorasibu oceniono pośrednio, wykorzystując wyniki badań KRYSTAL-12 (adagrazyb) oraz CodeBreak200 (sotorasib).

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy adagrasibem a sotorasibem w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). W zakresie PFS oraz ORR wykazano istotną przewagę zarówno adagrazybu, jak i sotorasibu względem docetakselu. Nie dostarczono wyników na skuteczność adagrazybu względem docetakselu w zakresie przeżycia całkowitego (OS).

- **PFS:** adagrazyb vs docetaksel (HR = 0,58; 95% CI: 0,45; 0,76); adagrazyb vs sotorasib (HR = 0,88; 95% CI: 0,61; 1,26).
- **ORR:** adagrazyb vs docetaksel (OR = 4,68; 95% CI: 2,56; 8,56); adagrazyb vs sotorasib (RR = 1,35; 95% CI: 0,63; 2,88).

Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy to niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego oraz brak bezpośrednich badań porównujących adagrazyb z sotorasibem.

### Analiza bezpieczeństwa

Spśród punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa analizowanych w porównaniu pośrednim wykazano istotną różnicę w zakresie działań niepożądanych związanych z leczeniem ogółem w porównaniu adagryzabu z sotorasibem na niekorzyść adagryzabu.

### Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca zastosował technikę użyteczności kosztów, porównując adagrazyb z sotorasibem oraz docetakselem.

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy, stosowanie adagrazybu w miejsce zarówno sotorasibu, jak i docetakselu jest droższe i skuteczniejsze w wariancie bez RSS oraz ██████████ w wariancie z RSS. Oszacowany ICUR dla porównania adagrazyb vs sotorasib wyniósł ok. ██████████ PLN/QALY w wariancie z RSS oraz ok. 4,2 mln PLN/QALY w wariancie bez RSS. Z kolei oszacowany ICUR dla porównania adagrazyb vs docetaksel wyniósł ok. ██████████ PLN/QALY w wariancie z RSS oraz ok. 1,7 mln PLN/QALY w wariancie bez RSS.

Zgodnie z oszacowaniami własnymi Agencji, uwzględniającymi alternatywne metody modelowania OS i PFS, ICUR waha się od ok. ██████████ PLN/QALY do ok. ██████████ PLN/QALY w przypadku porównania wnioskowanej technologii z sotorasibem oraz od ok. ██████████ PLN/QALY do ok. ██████████ PLN/QALY w porównaniu z docetakselem.

### Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, populacja docelowa leczona wnioskowaną technologią wyniesie ██████████ pacjentów w pierwszym oraz ██████████ pacjentów w drugim roku refundacji.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu adagrazybu ze środków publicznych oraz z uwzględnieniem zasad umowy podziału ryzyka nastąpi [ ] wydatków płatnika publicznego. Prognozowany wzrost wydatków całkowitych, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniesie około [ ] PLN w 1. roku oraz [ ] PLN w 2. roku. Z kolei w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wydatki płatnika publicznego wzrosną o około 9,6 mln PLN w 1. roku oraz około 22,5 mln PLN w 2. roku w stosunku do scenariusza istniejącego.

W wariacie maksymalnym analizy, uwzględniając RSS, prognozowane wydatki płatnika publicznego [ ] [ ] odpowiednio w I i II roku refundacji. Z kolei w wariacie minimalnym [ ] w II roku.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność związana z oszacowaną liczebnością populacji docelowej.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Zgodnie z opiniami Ekspertów klinicznych tj. Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz prof. dr hab. n. med. Pawła Krawczyka zapisy PL dot. harmonogramu wykonywania badań EKG są właściwe.

Należy również zaznaczyć, że Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej wskazał, że do leczenia adagrazybem powinni być kwalifikowani chorzy w stopniach sprawności 0 lub 1.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną oraz 1 negatywną decyzję ws. wcześniejszego dostępu. Ponadto, AWTTTC wycofał ocenę ze względu na trwającą ocenę NICE, a NICE zakończył ocenę informując, że nie jest w stanie wydać rekomendacji.

W rekomendacji pozytywnej zwrócono uwagę na m.in. powagę choroby oraz niski stosunek skuteczności do działań niepożądanych. W negatywnej decyzji dot. wcześniejszego dostępu do technologii podkreślono, że istnieje odpowiednie leczenie w rozpatrywanym wskazaniu, a w badaniu klinicznym nie wykazano korzyści w zakresie przeżycia całkowitego ani jakości życia.

#### **Uwagi dodatkowe**

Nie dotyczy.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Krazati (adagrazyb), tabletki powlekane, 200 mg, 180 tabl., GTIN: 08027950801718
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: <b>L01XX77</b>
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Adagrazyb jest selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem KRAS (ang. <i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i> ) 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 mutacje KRAS G12C i powoduje regresję w nieklinicznych modelach nowotworów KRAS G12C-dodatnich przy minimalnym działaniu poza celem.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>W ramach programu lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45).</p> <p><b>Kryteria kwalifikacji dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego (immunoterapia lub immunochemioterapia lub chemioterapia z zastosowaniem związków platyny) z mutacją G12C w genie KRAS z zastosowaniem sotorasibu albo adagrazybu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ raka gruczołowego lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego,</li> <li>○ raka wielkokomórkowego;</li> </ul> </li> <li>• obecność mutacji G12C w genie KRAS (ang. <i>Kirsten rat sarcoma virus</i> – KRAS) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</li> <li>• stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</li> <li>• obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</li> <li>• nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</li> <li>• wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>• stan sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</li> <li>• nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</li> <li>• czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>• czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>• nieobecność przeciwwskazań do stosowania sotorasibu albo adagrazybu określonych w aktualnej ChPL;</li> <li>• wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</li> <li>• wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</li> </ul> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia z użyciem inhibitora KRAS. Nie dotyczy to sytuacji zamiany jednego inhibitora na drugi w przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności - utrzymującej się po zredukowaniu dawki inhibitora KRAS zgodnie z zapisami ChPL - przy utrzymującej się efektywności terapeutycznej udokumentowanej na podstawie odpowiedniego badania obrazowego.</p>
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	05 stycznia 2024 r.; numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/23/1744/001 oraz EU/1/23/1744/002.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy KRAZATI w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu 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.

<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>, PSURs) tego produktu co 6 miesięcy. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu leczniczego w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <p>Po wprowadzeniu do obrotu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przedstawienie raportu z badania klinicznego fazy III KRYSTAL-12 (III kwartał 2024 r.)</li> </ul>

Źródło: ChPL Krazati [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/krazati-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/krazati-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 13.11.2025 r.] oraz projekt programu lekowego B.6.

## 3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

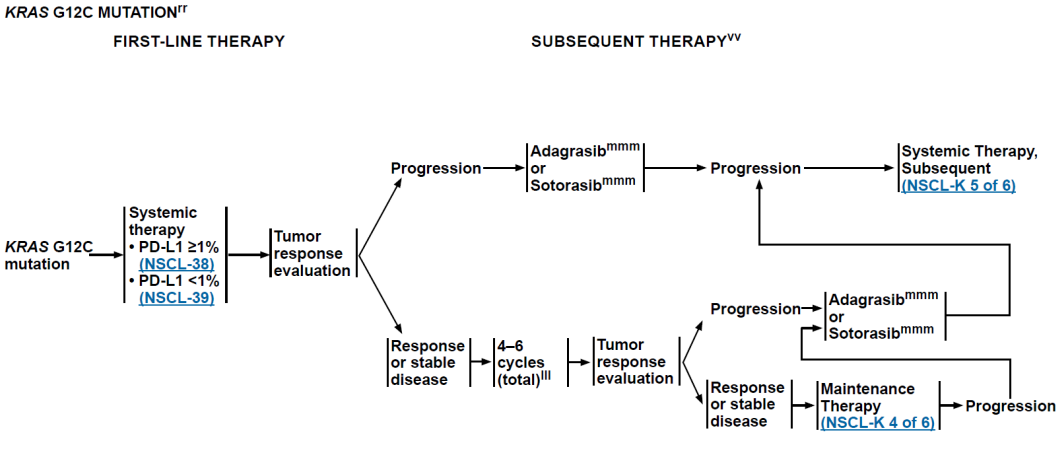
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.11.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 05.01.2024 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2025 (Polska)	<p><b>Niedrobnokomórkowy rak płuca - leczenie w stopniu IV</b></p> <p><b>Rekomendacje</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych na uogólnionego NDRP wybór leczenia zależy od charakterystyki klinicznej, patomorfologicznej i molekularnej nowotworu oraz stanu chorego (I, A).</li> <li>• Chorzy z obecnością mutacji w genie EGFR w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać ozymertynib w monoterapii lub skojarzeniu z CHT wielolekową z udziałem pochodnej platyny (I, A).</li> <li>• Chorzy z rearanżacją genu ALK w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej ALK drugiej lub trzeciej generacji (I, A).</li> <li>• Chorzy z rearanżacją genu ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej ROS1 (II, A).</li> <li>• Chorzy z rearanżacją genu NTRK w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać larotrektytib lub entrektytib (II, A).</li> <li>• Chorzy z obecnością ekspresji PD-L1 <math>\geq 50\%</math>, bez mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać monoterapię pembrolizumabem, atezolizumabem lub cemiplimabem. Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> można rozważać w przypadku dużej masy lub dynamiki nowotworu (I, A).</li> <li>• Chorzy z ekspresją PD-L1 <math>&lt; 50\%</math>, bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab, niwolumab z ipilimumambem, cemiplimab lub durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z CHT lub CHT (schematy dwulekowe z cisplatyną), lub – w uzasadnionych sytuacjach - z karboplatyną, lub CHT jednolekową (I, A).</li> <li>• W drugiej linii leczenia można rozważyć CHT (docetaksel lub pemetrekسد), docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitory EGFR u chorych, którzy nie otrzymali wymienionych leków w pierwszej linii lub ozymertynib u chorych wcześniej leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji (konieczne potwierdzenie mutacji T790M), inhibitory ALK przy rearanżacji genu <i>ALK</i>, immunoterapię (niwolumab lub atezolizumab), sotorasib przy mutacji G12C w genie <i>KRAS</i>, paliatywną RT albo leczenie objawowe (I, A).</li> <li>• U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B).</li> <li>• W przypadku progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu pod wpływem inhibitorów EGFR, ALK, ROS1, KRAS i NTRK oraz IT lub ICHT, można rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (resekcja lub RT) (III, B).</li> <li>• U chorych z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B).</li> <li>• U chorych z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub spowodowanych przerzutami w innych narządach należy rozważyć paliatywną RT (I, A).</li> <li>• U chorych z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej celowe jest wykonanie pleurodezy z użyciem talku (II, A).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>1. Jakość dowodów naukowych:</p> <p>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją;</p> <p>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru);</p> <p>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych;</p> <p>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub opiniach ekspertów.</p> <p>2. Kategorie rekomendacji:</p> <p>A — Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej;</p> <p>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej;</p> <p>C — Wskazania określone indywidualnie.</p>
<p><b>ESMO 2023 (Europa)</b></p>	<p><b>Zaawansowany, przerzutowy nie drobnokomórkowy rak płuca w IV stadium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chemioterapia dwulekowa oparta na związkach platyny może być stosowana u pacjentów z NDRP, u których obecna jest mutacja <i>KRAS</i> G12C, i u których doszło do progresji po pierwszej linii leczenia inhibitorami punktów kontrolnych w monoterapii (ang. <i>immune checkpoint inhibitors</i>, ICIs) [III, A].</li> <li>Sotorasib jest rekomendowany u pacjentów z NDRP z mutacją <i>KRAS</i> G12C, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie [I, B; ESMO-MCBS v1.1: 3; ESCAT: I-B].</li> <li><b>Adagrazyb</b> jest rekomendowany u pacjentów z NDRP z mutacją <i>KRAS</i> G12C, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie [III, B; ESMO-MCBS v1.1: 2; ESCAT: I-B; zarejestrowany przez FDA, niezarejestrowany przez EMA].</li> </ul> <p><i>Poziomy dowodów naukowych</i></p> <p>I – Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez istotnej heterogeniczności.</p> <p>II – Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów metodologicznych (niższa jakość) albo metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność wyników.</p> <p>III – Prospektywne badania kohortowe.</p> <p>IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania typu przypadek–kontrola.</p> <p>V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><i>Stopnie zaleceń</i></p> <p>A – Mocne dowody skuteczności oraz istotna korzyść kliniczna – zdecydowanie zalecane.</p> <p>B – Mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną – ogólnie zalecane.</p> <p>C – Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka albo niekorzyści (działania niepożądane, koszty itp.) – stosowanie opcjonalne.</p> <p>D – Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystny wynik – generalnie niezalecane.</p> <p>E – Mocne dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystny wynik – zdecydowanie niezalecane.</p>
<p><b>ESMO 2025 (Europa)</b></p>	<p>Poniższe wytyczne stanowią tzw. „living guidelines” – stanowiące optymalizację procesu opracowywania wytycznych, aby umożliwić aktualizację poszczególnych zaleceń, gdy tylko pojawią się nowe istotne informacje/wyniki badań klinicznych. Oryginalne wytyczne pochodzą z 2023 roku.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Mutacja KRAS G12C</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sotorasib [ocena ESMO-MCBS v1.1: 3] lub <b>adagrazyb</b> [ocena ESMO-MCBS v1.1: 2] są ogólnie rekomendowane do leczenia po progresji choroby po wcześniejszej terapii [I, B].</li> </ul> <p><i>Poziomy dowodów naukowych</i></p> <p><i>I – Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez istotnej heterogeniczności.</i></p> <p><i>II – Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów metodologicznych (niższa jakość) albo metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność wyników.</i></p> <p><i>III – Prospektywne badania kohortowe.</i></p> <p><i>IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania typu przypadek–kontrola.</i></p> <p><i>V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Stopnie zaleceń</i></p> <p><i>A – Mocne dowody skuteczności oraz istotna korzyść kliniczna – zdecydowanie zalecane.</i></p> <p><i>B – Mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną – ogólnie zalecane.</i></p> <p><i>C – Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka albo niekorzyści (działania niepożądane, koszty itp.) – stosowanie opcjonalne.</i></p> <p><i>D – Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystny wynik – generalnie niezalecane.</i></p> <p><i>E – Mocne dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystny wynik – zdecydowanie niezalecane.</i></p>
<p><b>NCCN 2025 (USA)</b></p>	 <p><b>KRAS G12C MUTATION<sup>††</sup></b></p> <p><b>FIRST-LINE THERAPY</b></p> <p>Systemic therapy • PD-L1 ≥1% (NSCL-38) • PD-L1 &lt;1% (NSCL-39)</p> <p>Tumor response evaluation</p> <p>Progression → Adagrasib<sup>mmm</sup> or Sotorasib<sup>mmm</sup></p> <p>Response or stable disease → 4–6 cycles (total)<sup>‡‡</sup> → Tumor response evaluation</p> <p>Progression → Adagrasib<sup>mmm</sup> or Sotorasib<sup>mmm</sup></p> <p>Response or stable disease → Maintenance Therapy (NSCL-K 4 of 6)</p> <p>Progression → Systemic Therapy, Subsequent (NSCL-K 5 of 6)</p> <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <p><i>1 – Dowody wysokiej jakości (≥1 randomizowane badanie fazy III lub wysokiej jakości metaanalizy), jednogłośnie konsensus NCCN (≥85% poparcia) co do zasadności stosowania interwencji.</i></p> <p><i>2A – Dowody niższej jakości, jednogłośnie konsensus NCCN (≥85% poparcia) co do zasadności stosowania interwencji.</i></p> <p><i>2B – Dowody niższej jakości, konsensus NCCN (≥50%, ale &lt;85% poparcia) co do zasadności stosowania interwencji.</i></p> <p><i>3 – Dowody dowolnej jakości, znaczna rozbieżność opinii NCCN co do zasadności stosowania interwencji.</i></p> <p><i>Wszystkie rekomendacje są kategorii 2A, chyba że zaznaczono inaczej.</i></p>
<p><b>ASCO 2024 (USA)</b></p>	<p><b>Mutacja KRAS G12C</b></p> <p><b>Rekomendacje:</b></p> <p>2.18. Klinicyści mogą zaoferować leczenie sotorasibem (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: wysoka).</p> <p>2.19. Klinicyści mogą zaoferować leczenie <b>adagrazybem</b> (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: wysoka).</p> <p><u>Oświadczenie uzupełniające:</u> Należy zauważyć, że adagrazyb i sotorasib są zatwierdzone dla pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię lub terapię anty-PD-(L)1 w przypadku zaawansowanego NDRP z mutacją KRAS G12C. W leczeniu pierwszej linii tym pacjentom należy zaoferować standardowe leczenie pierwszej linii z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych lub chemioterapię, zgodnie z wytycznymi dla zmian niezwiązanych ze zmianami niekierującymi (ang. <i>non-driver alteration</i>).</p> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wysoka - pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego.</li> <li>Umiarkowana - umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że znacząco się różni.</li> <li>Niska - ograniczona pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt może być znacząco różny;</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bardzo niska – brak pewności co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji:</i>  <i>Silna, umiarkowana lub słaba: ocena ta odzwierciedla stopień, w jakim panel jest przekonany, że: pożądane efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi lub odwrotnie, w obrębie całej populacji pacjentów, dla których przeznaczone jest zalecenie. Czynniki decydującymi o sile rekomendacji jest równowaga: korzyści i szkody, pewność dowodów, zaufanie do wartości i preferencji oraz wykorzystanie zasobów.</i></p>

### 3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
sotorasib	Tak	Wnioskodawca w uzasadnieniu wyboru sotorasibu jako komparatora wskazuje na uwzględnienie go w większości wytycznych klinicznych jako opcję leczenia pacjentów z NDRP z mutacją <i>KRAS G12C</i> , u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego. Bierze pod uwagę także obecną sytuację refundacyjną w warunkach polskich. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.1 APD wnioskodawcy.	Wybór zasadny.
docetaksel	Tak	Wnioskodawca uzasadnił wybór komparatora uwzględniając m.in. wyniki przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych ankiety. Wskazuje także, że docetaksel został zaakceptowany przez NICE jako komparator dla sotorasibu. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.1 APD wnioskodawcy.	Wybór zasadny.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz obecną sytuację refundacyjną w warunkach polskich, w opinii Analityków Agencji, w przedmiotowej populacji pacjentów, możliwe do zastosowania są również: chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny, pemetreksed oraz docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem.

Eksperci jako technologie alternatywne wskazali: sotorasib, docetaksel, pemetreksed, chemioterapię dwulekową opartą na pochodnych platyny, leczenie objawowe oraz obserwację.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. <i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) z mutacją KRAS G12C i progresją choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej.	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.
Interwencja	Krazati (adagrazyb) w monoterapii, stosowany zgodnie z zapisami ChPL	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.
Komparatory	Zgodnie z badaniem klinicznym KRYSTAL-12: • docetaksel. Zgodnie z zapisami programu lekowego B.6: • sotorasib.	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.
Punkty końcowe	Skuteczność: • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> ), • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> ), • wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i> ), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i> ), • jakość życia.  Bezpieczeństwo: • raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia.	Brak uwag.
Typ badań	Opracowania pierwotne: • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, • badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, • badania obserwacyjne, • analizy post hoc oraz abstrakty i plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych. Badania efektywności praktycznej: • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.	• badania <i>in vitro</i> , • badania na zwierzętach, • opisy przypadków, • serie przypadków dotyczące <10 pacjentów, • artykuły przeglądowe i poglądowe.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Stan publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>raporty badań klinicznych,</li> <li>listy do redakcji.</li> </ul>	Brak uwag.
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim.	Publikacje w innych językach niż angielski i polski.	Brak uwag.

#### 4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 2 pierwotne badania z randomizacją, w tym jedno badanie porównujące adagrazyb z docetakselem (KRYSTAL-12) i jedno badanie porównujące sotorasib z docetakselem (CodeBreak200);
- 1 badanie wtórne.

W ramach przeglądu wnioskodawca zidentyfikował także badanie KRYSTAL-1, tj. wielośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie fazy I/II i II dotyczące adagrazybu w leczeniu pacjentów z NDRP KRAS G12C leczonych wcześniej chemioterapią opartą na platynie oraz terapią anty-PD-1/PD-L1.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, Embase (via Ovid) oraz Cochrane, z zastosowaniem haseł dotyczących leku Krazati we wnioskowanym wskazaniu. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 18.11.2025 r.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
KRYSTAL-12 (NCT04685135) Publikacja <i>Barlesi 2025</i>  <u>Źródło finansowania:</u> Mirati Therapeutics Inc.	- wielośrodkowe, - fazy III, - dwuramienne, - randomizowane (2:1), - otwarte, - hipoteza: <i>superiority</i> , - okres obserwacji: Mediana czasu obserwacji dla pierwszej analizy okresowej: 7,2 miesiąca dla PFS.	<u>Grupa A:</u> adagrazyb w dawce 600 mg dwa razy dziennie. <u>Grupa B:</u> docetaksel w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie.  <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 301. Grupa B: 152.	<u>Wybrane kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥ 18 lat,</li> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją KRAS G12C,</li> <li>rak nieresekcyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy,</li> <li>wcześniejsze leczenie schematem opartym na platynie (cisplatyna lub karboplatyna) i terapii ICIs (tj. inhibitorem PD-(L)1),</li> <li>stan sprawności według ECOG 0-1.</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) w ocenie BICR, zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS);</li> <li>odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR);</li> <li>czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DOR);</li> <li>roczny wskaźnik przeżycia.</li> </ul>
CodeBreak200  Publikacja <i>de Langen 2023</i>  <u>Źródło finansowania:</u> Amgen	- wielośrodkowe, - fazy III, - dwuramienne, - randomizowane (1:1), - otwarte, - hipoteza: <i>superiority</i> , - okres obserwacji: Mediana czasu obserwacji: 17,7 miesiąca	<u>Grupa A:</u> sotorasib w dawce 960 mg raz na dobę. <u>Grupa B:</u> docetaksel w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie.  <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 171 pacjentów. Grupa B: 174 pacjentów.	<u>Wybrane kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥ 18 lat,</li> <li>potwierdzony histologicznie lub cytologicznie, miejscowo zaawansowany i nieresekcyjny lub przerzutowy nie drobnokomórkowy rak płuca,</li> <li>potwierdzona mutacja KRAS G12C,</li> <li>co najmniej jedna wcześniejsza terapia systemowa w leczeniu</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) w ocenie BICR, zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS);</li> <li>odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR);</li> </ul>

			<p>zaawansowanej choroby, w tym: chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny oraz terapia ICIs (w jednej linii lub jako osobne linie terapii, w przypadku braku przeciwwskazań).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stan sprawności według ECOG <math>\leq 1</math>.</li> </ul>	<p><i>objective response rate</i>, ORR);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcome</i>, PRO).</li> </ul>
--	--	--	--	--

BICR – zaślepiiony niezależny przegląd centralny (ang. *blinded independent central review*), ECOG – (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), ICIs – inhibitory punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*), RECIST – kryteria oceny odpowiedzi w nowotworach litych (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji wymienionych w tabeli oraz protokołów badań: [https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/35/NCT04685135/Prot\\_SAP\\_000.pdf](https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/35/NCT04685135/Prot_SAP_000.pdf) [dostęp: 01.12.2025 r.] oraz [https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/80/NCT04303780/Prot\\_000.pdf](https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/80/NCT04303780/Prot_000.pdf) [dostęp: 01.12.2025 r.].

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2.1 oraz 8.13.3 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4.1 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.1.2. Ocena badań

##### Poprawność przeglądu systematycznego

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w bazach Medline, Embase, Cochrane Library. Korzystano także m.in. z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Zakres jest zgodny z wytycznymi Agencji.

W strategii wyszukiwania zastosowano odpowiednią kombinację słów kluczowych i deskryptorów MeSH/Emtree. Połączenia logiczne były prawidłowe. Należy zaznaczyć, że wyszukiwanie badań pierwotnych dla sotorasibu przeprowadzono odrębnie.

##### Ocena jakości badań

Wnioskodawca zastosował narzędzie Cochrane Risk of Bias 2.0 dla badań RCT. Porównanie oceny ryzyka błędu systematycznego Agencji z oceną wnioskodawcy dla badań pierwotnych włączonych do analizy przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 – badanie KRYSTAL-12**

Oceniana domena	Wnioskodawca	AOTMiT
	<b>Ryzyko oceniono jako</b>	
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Niskie
<b>Ogólne ryzyko błędu</b>	Niskie	Niskie

Źródło: opracowanie własne Agencji, AKL wnioskodawcy s. 29.

**Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 – badanie CodeBreak200**

Oceniana domena	Wnioskodawca	AOTMiT
	<b>Ryzyko oceniono jako</b>	
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Niskie

Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Niskie
<b>Ogólne ryzyko błędu</b>	Niskie	Niskie

Źródło: opracowanie własne Agencji, AKL wnioskodawcy s. 111.

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdział 5. AKL):

- *Ograniczeniem niniejszej analizy jest niedojrzałość danych do oceny przeżycia całkowitego (OS), będącego drugorzędowym punktem końcowym w badaniu KRYSTAL-12 (...) Jako istotne badanie w celu określenia skuteczności terapii adagrazybem w zakresie OS zostało uznane badanie KRYSTAL-1.*
- *Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie adagrazybu z sotorasibem w populacji pacjentów określonej w PICO.*
- *(...) Oba badania różniły się okresem obserwacji. W badaniu głównym dotyczącym adagrazybu dostępne są dane z medianą okresu obserwacji wynoszącej 7,2 miesiąca. W badaniu sotorasibu dane dostępne są dla mediany czasu trwania obserwacji wynoszącej 17,7 miesięcy (IQR: 16,4; 20,1).*

#### 4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Porównanie z docetakselem oparto o wyniki badania KRYSTAL-12. Porównanie z sotorasibem oparto o wyniki przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego. Wnioskodawca deklaruje przeprowadzenie porównania w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji,
- wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie,
- czasu trwania odpowiedzi na leczenie,
- profilu bezpieczeństwa,

jednakże w analizie klinicznej wnioskodawca nie przedstawia wyników dla czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

Charakterystyka badań włączonych do porównania pośredniego różniła się istotnie w zakresie:

- statusu PD-L1:
  - <1% (KRYSTAL-12: 20%/22%; CodeBreak200: 33%/32%),
  - 1-49% (KRYSTAL-12: 42%/45%; CodeBreak200: 27%/40%),
  - ≥50% (KRYSTAL-12: 24%/19%; CodeBreak200: 35%/23%),
- przerzutów do mózgu (KRYSTAL-12: 24-26%; CodeBreak200: 34%).

Badania włączone do porównania pośredniego można uznać za wystarczająco homogeniczne metodologicznie.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność adagrazybu w porównaniu z docetakselem oceniono na podstawie badania KRYSTAL-12. Ze względu na niedojrzałe dane dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu KRYSTAL-12 dane dotyczące tego punktu końcowego pozyskano z badania fazy II KRYSTAL-1. Z kolei w celu porównania skuteczności adagrazybu z sotorasibem przeprowadzono porównanie pośrednie wykorzystując dane z dwóch badań: KRYSTAL-12 (adagrazyb) oraz CodeBreak200 (sotorasib).

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między adagrazybem oraz sotorasibem w zakresie przeżycia wolnego od progresji (w ocenie niezależnej komisji) oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

W zakresie PFS oraz ORR wykazano istotną przewagę adagrazybu (jak również sotorasibu) względem docetakselu.

Nie dostarczono wyników na skuteczność adagrazybu względem docetakselu w zakresie przeżycia całkowitego. W porównaniu sotorasibu z docetakselem w badaniu CodeBreak200 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między interwencjami w zakresie przeżycia całkowitego (HR = 1,01; 95% CI: 0,77; 1,33). Ze względu na niedojrzałe dane dot. przeżycia całkowitego w badaniu KRYSTAL-12 nie dostarczono wyników porównania pośredniego względem sotorasibu w zakresie tego punktu końcowego. Mediana przeżycia całkowitego w badaniu KRYSTAL-1 wyniosła 14,1 miesiąca (95% CI: 9,2 do 18,7; mediana okresu obserwacji: 26,9 miesiąca) przy 10,6

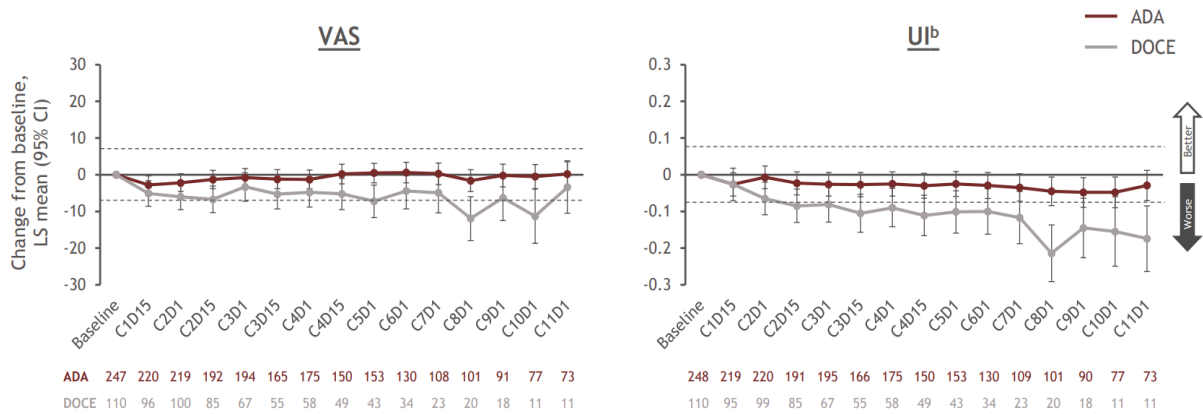
miesiącach (95% CI: 8,9 do 14,0; mediana okresu obserwacji: 17,7 miesiąca) w ramieniu sotorasibu w badaniu CodeBreak200.

**Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności wnioskodawcy**

Porównanie	Badanie (źródło)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Komparator		Iloraz HR/OR/RR (95% CI)
			n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	
<b>Przeżycie wolne od progresji wg oceny BICR</b>							
adagrazyb vs docetaksel	KRYSTAL-12 (Barlesi 2025)	7,2	164/301 (55,0)	5,49 (4,5; 6,7)	93/152 (61,0)	3,84 (2,73; 4,73)	<b>HR = 0,58 (0,45; 0,76)</b>
sotorasib vs docetaksel	CodeBreak200 (de Langen 2023)	17,7	122/171* (71,3)	5,6 (4,3; 7,8)	101/174* (58,0)	4,5 (3,0; 5,7)	<b>HR = 0,66 (0,51; 0,86)</b>
adagrazyb vs sotorasib	Porównanie pośrednie						HR = 0,88 (0,61; 1,26)
<b>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie</b>							
adagrazyb vs docetaksel	KRYSTAL-12 (Barlesi 2025)	7,2	96/301 (31,9)	-	14/152 (9,2)	-	<b>RR = 3,46 (2,05-5,85)</b>
sotorasib vs docetaksel	CodeBreak200 (de Langen 2023)	17,7	(28,1)	-	(13,2)	-	<b>RR = 2,56 (1,48; 4,45)</b>
adagrazyb vs sotorasib	Porównanie pośrednie						RR = 1,35 (0,63; 2,88)
<b>Przeżycie całkowite</b>							
adagrazyb vs docetaksel	KRYSTAL-1 (Gadgeel 2023)	26,9	-	14,1 (9,2; 18,7)	-	-	-
sotorasib vs docetaksel	CodeBreak200 (de Langen 2023)	17,7	-	10,6 (8,9; 14,0)	-	11,3 (9,0; 14,9)	HR=1,01 (0,77; 1,33)
adagrazyb vs sotorasib	Porównanie pośrednie						-
<b>Czas trwania odpowiedzi</b>							
adagrazyb vs docetaksel	KRYSTAL-12 (Barlesi 2025)	7,2	-	8,31 (6,05;10,35)	-	5,36 (2,86; 8,54)	-
sotorasib vs docetaksel	CodeBreak200 (de Langen 2023)	17,7	-	8,6 (7,1; 18,0)	-	6,8 (4,3; 8,3)	-
adagrazyb vs sotorasib	Porównanie pośrednie						-
<b>Wskaźnik kontroli choroby</b>							
adagrazyb vs docetaksel	KRYSTAL-12 (Barlesi 2025)	7,2	236/301 (78,0)	-	89/152 (59,0)	-	-
sotorasib vs docetaksel	CodeBreak200 (de Langen 2023)	17,7	(82,5)*	-	(60,3)*	-	<b>OR = 3,09 (1,88; 5,08)*</b>
adagrazyb vs sotorasib	Porównanie pośrednie						-

Źródło: AKL wnioskodawcy, s. 42-44, \* - na podstawie publikacji

Całkowita średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej oceniona za pomocą skali ASBI (ang. *average symptom burden index*) wynosiła -4,8 (95% CI: -6,3; -3,3) u pacjentów otrzymujących adagrazyb i 4,8 (95% CI: 2,5; 7,2) u pacjentów leczonych docetakselem, ze średnią różnicą -9,6 (95% CI: -12,3; -7,0). Mediana czasu do pogorszenia wyniku w Skali Objawów Choroby Płuc (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*, LCSS) w badaniu KRYSTAL-12 wyniosła 3,0 miesiące (95% CI: 2,7-4,1) i 1,5 miesiąca (95% CI: 1,3-1,9) odpowiednio w ramieniu adagrazybu oraz docetakselu (HR=0,57; 95% CI: 0,45-0,74).



**Rysunek 1. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L, różnica od wartości początkowej (dane Wnioskodawcy)**

Źródło: AKL wnioskodawcy s. 48.

#### 4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo adagrazybu w porównaniu z docetaksellem oceniono na podstawie badania KRYSTAL-12. Z kolei w celu porównania bezpieczeństwa adagrazybu z sotorasibem przeprowadzono porównanie pośrednie wykorzystując dane z dwóch badań: KRYSTAL-12 (adagrazyb) oraz CodeBreak200 (sotorasib).

**Tabela 10. Wyniki analizy bezpieczeństwa**

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja	Komparator	RR (95% CI)
<b>TRAE, n (%)</b>				
adagrazyb vs docetaksel	KRYSTAL-12 (Barlesi 2025)	280/298 (94,0%)	121/140 (86,4%)	1,09 (1,01-1,17)
sotorasib vs docetaksel	CodeBreak200 (de Langen 2023)	116/169 (98%)	144/151 (98%)	1,00 (0,97-1,03)
adagrazyb vs sotorasib	Porównanie pośrednie			1,09 (1,00-1,18)
<b>TRAE o ≥3. stopniu nasilenia, n (%)</b>				
adagrazyb vs docetaksel	KRYSTAL-12 (Barlesi 2025)	140/298 (47,0%)	64/140 (45,7%)	1,03 (0,83-1,28)
sotorasib vs docetaksel	CodeBreak200 (de Langen 2023)	-	-	0,82 (0,61-1,09)
adagrazyb vs sotorasib	Porównanie pośrednie			1,26 (0,87-1,81)
<b>TRAE prowadzące do zmniejszenia dawki, n (%)</b>				
adagrazyb vs docetaksel	KRYSTAL-12 (Barlesi 2025)	143/298 (48,0%)	33/140 (24,0%)	2,04 (1,48-2,81)
sotorasib vs docetaksel	CodeBreak200 (de Langen 2023)	26/169 (15,4%)	40/151 (26,5%)	0,58 (0,37; 0,90)
adagrazyb vs sotorasib	Porównanie pośrednie			3,52 (2,03; 6,08)
<b>TRAE prowadzące do przerwania dawkowania, n (%)</b>				
adagrazyb vs docetaksel	KRYSTAL-12 (Barlesi 2025)	177/298 (59,0%)	26/140 (19,0%)	3,20 (2,23-4,58)
sotorasib vs docetaksel	CodeBreak200 (de Langen 2023)	60/169 (35,5%)	23/151 (15,2%)	2,33 (1,52; 3,57)

adagrazyb vs sotorasib	Porównanie pośrednie			1,37 (0,79; 2,40)
<b>TRAE prowadzące do przerwania leczenia, n (%)</b>				
adagrazyb vs docetaksel	KRYSTAL-12 (Barlesi 2025)	23/298 (8,0%)	20/140 (14%,0)	0,54 (0,31-0,95)
sotorasib vs docetaksel	CodeBreak200 (de Langen 2023)	16/169 (9,5%)	17/151 (11,3%)	0,84 (0,44; 1,61)
adagrazyb vs sotorasib	Porównanie pośrednie			0,64 (0,27; 1,51)
<b>TRAE prowadzące do śmierci, n (%)</b>				
adagrazyb vs docetaksel	KRYSTAL-12 (Barlesi 2025)	4/298 (1%)	1/140 (1%)	1,88 (0,21-16,66)
sotorasib vs docetaksel	CodeBreak200 (de Langen 2023)	1/169 (0,6%)	2/151 (1,3%)	0,45 (0,04; 4,88)
adagrazyb vs sotorasib	Porównanie pośrednie			4,18 (0,16; 107,56)

TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*), RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*)

Źródło: opracowanie własne Agencji.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

##### Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Krazati (adagrazyb) w monoterapii porównano z monoterapią sotorasibem oraz terapią z zastosowaniem docetakselu.

##### Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją *KRAS G12C* i progresją choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej, obejmującej chemioterapię opartą na platynie i terapią anty-PD1/anty-PDL1, podawane jednocześnie lub sekwencyjnie.

##### Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

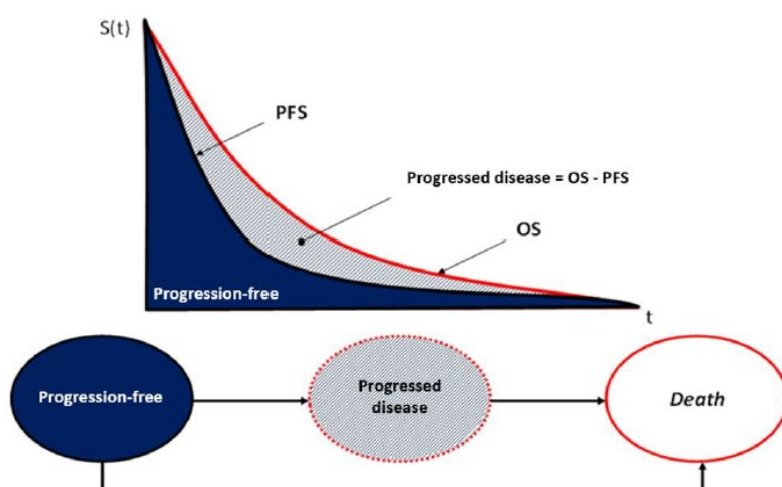
W analizie przyjęto 36-letni horyzont czasowy (dożywni).

##### Model

W analizie wykorzystano model czasu podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM), który dostosowano do warunków polskich. W modelu uwzględniono trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia:

- stan przed progresją (ang. *progression-free*, PF),
- stan po progresji (ang. *progressed-disease*, PD),
- zgon.

Strukturę modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 2. Struktura modelu wnioskodawcy

Źródło: AE wnioskodawcy s. 13.

Model ekonomiczny został opracowany w programie MS Excel.

W modelu przyjęto 1-tygodniowy cykl oraz uwzględniono korektę połowy cyklu.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

Głównym źródłem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa adagrazybu i docetakselu było badanie KRYSTAL-12. Wykorzystano dane w zakresie przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), czasu do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*, TTD) oraz dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Ze względu na brak danych dotyczących przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) w badaniu KRYSTAL-12, wykorzystano także dane z badania KRYSTAL-1 (adagrazyb) oraz badań SELECT-1 lub SAPPHIRE (docetaksel). Dane dotyczące sotorasibu pochodziły z badania CodeBreak200.

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty opieki terminalnej.

### Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia w modelu wnioskodawcy określono w oparciu o wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L z badania KRYSTAL-12, które analizowano z wykorzystaniem modeli mieszanych dla powtarzających się pomiarów (ang. *mixed models with repeated measures*, MMRM). W tabeli poniżej przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie podstawowej modelu wnioskodawcy.

Tabela 11. Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie podstawowej modelu wnioskodawcy

Stan zdrowia	Użyteczność
Przed progresją, adagrazyb lub sotorasib	0,708
Przed progresją, inne interwencje	0,640
Progresja choroby, adagrazyb lub sotorasib	0,590
Progresja choroby, inne interwencje	0,529

Źródło: AE wnioskodawcy, s. 46.

W analizie uwzględniono również spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych oraz korektę użyteczności o wiek pacjentów. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.9 AE wnioskodawcy.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	adagrazyb	sotorasib	docetaksel
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
<b>Bez RSS</b>			
Koszt leczenia [PLN]			
Koszt inkrementalny [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]		4 193 081,58	1 669 180,32
<b>RSS</b>			
Koszt leczenia [PLN]			
Koszt inkrementalny [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]			

Źródło: AE wnioskodawcy, s. 52.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie adagrazybu w miejsce zarówno sotorasibu, jak i docetakselu jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania adagrazyb vs sotorasib wyniósł ok. [redacted] PLN/QALY w wariancie z RSS oraz ok. 4,2 mln PLN/QALY w wariancie bez RSS. Z kolei oszacowany ICUR dla porównania adagrazyb vs docetaksel wyniósł ok. [redacted] PLN/QALY w wariancie z RSS oraz ok. 1,7 mln PLN/QALY w wariancie bez RSS. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności<sup>8</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem badania RCT w którym wykazano wyższość nad refundowanym komparatorem (tj. docetakselem) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>9</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] PLN oraz [redacted] PLN odpowiednio dla porównania z sotorasibem oraz docetakselem. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Tabela 13. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy dla porównania z sotorasibem oraz docetakselem

	sotorasib	docetaksel
Cena zbytu netto [PLN]	[redacted]	[redacted]

Źródło: Uzupełnienie analiz wnioskodawcy, s. 28, model elektroniczny wnioskodawcy.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Scenariuszowa analiza wrażliwości

Zgodnie z analizą wrażliwości przeprowadzoną przez wnioskodawcę największy wpływ na wyniki analiz miały:

- Modelowanie krzywej PFS (model NMA z czasowo zmiennym efektem, rozkład log-normalny),
- Modelowania odsetka pacjentów u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.

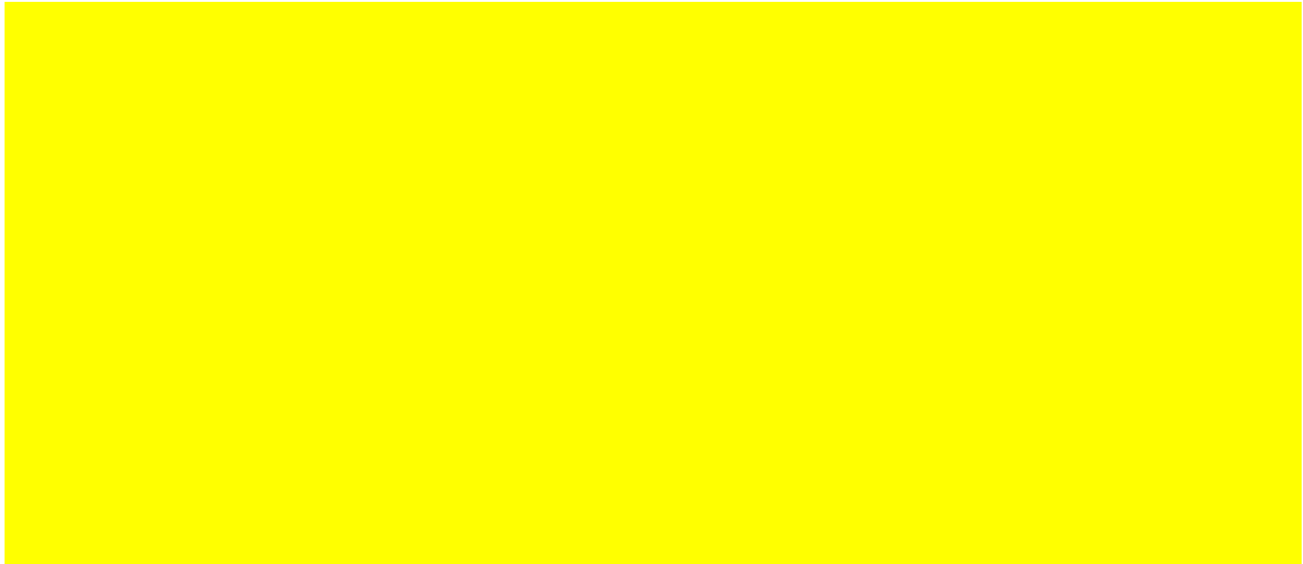
<sup>8</sup> 244 821 PLN/QALY

<sup>9</sup> 244 821 PLN/QALY

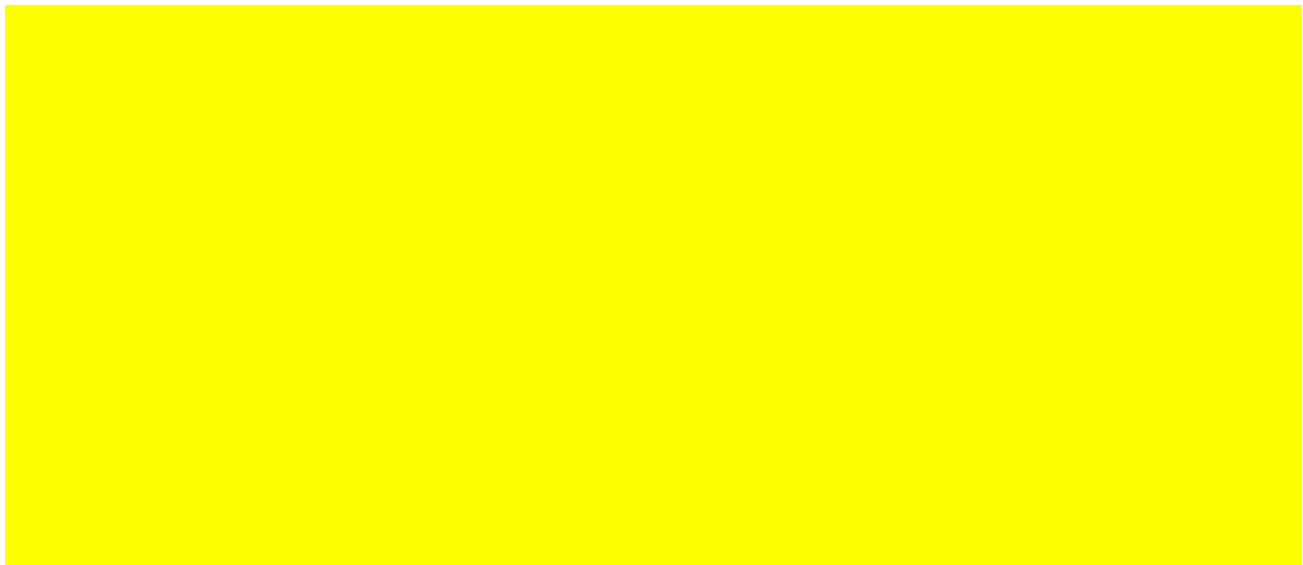
### Probabilistyczna analiza wrażliwości

PSA nie została opisana w raporcie z analizy ekonomicznej dostarczonym przez wnioskodawcę. Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości na podstawie implementacji zawartej w modelu dostarczonym przez wnioskodawcę.

PSA przeprowadzono dla wariantu podstawowego analizy wnioskodawcy wraz z uwzględnieniem RSS. Prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej wyniosło [redacted] względem sotorasibu oraz [redacted] względem docetakselu.



Rysunek 3. CEAC



Rysunek 4. Wykres rozrzutu dla probabilistycznej analizy wrażliwości

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 14. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Poruszono w rozdziale 3.3 niniejszego opracowania.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Część danych wykorzystanych w modelowaniu efektów zdrowotnych pochodzi z badań nie odnalezionych w przeglądzie systematycznym. Szczegóły poruszono w rozdziale 5.3.1.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 36-letni horyzont czasowy (dożywni).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Użyteczności stanów zdrowia w modelu przyjęto za wynikami EQ-5D-5L przyjmując taryfy z Wielkiej Brytanii. Wartości jakości życia z ramienia adagryzabu przyjęto również w ramieniu sotorasibu. Użyteczności nie zostały dopasowane do polskiej taryfy, jednakże wartości użyteczności związane z wiekiem i płcią przyjęto z polskiej populacji.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wykonano deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Model analizy ekonomicznej oparto o wyniki badania KRYSTAL-12 oraz przeprowadzoną metaanalizę-sieciową.

Wyniki przeżycia całkowitego (OS) nie były dostępne dla pierwszego okresu odcięcia danych badania KRYSTAL-12 (marzec 2024). Z tego względu przeprowadzono modelowanie OS oparte o zależność z TTP badania KRYSTAL-12 oraz o wyniki badań KRYSTAL-1 (dla adagryzabu) i SELECT-1 lub SAPPHIRE (dla docetakselu). Symulowany OS został następnie wykorzystany do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej (z czasowo zmiennym efektem). W analizie podstawowej wnioskodawca wykorzystał modelowanie oparte o NMA z czasowo zmiennym efektem.

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, że przyjęta metoda modelowania PFS ma duży wpływ na wyniki z analizy (od 7 do 33%) jednakże alternatywne metody modelowania OS nie zostały przetestowane.

Niezależnie od przyjętej metody, symulowanie przeżycia całkowitego obarczone jest dużą niepewnością i stanowi krytyczne ograniczenie wnioskowania z analizy ekonomicznej.

Użyteczności stanów zdrowia w modelu przyjęto za wynikami EQ-5D-5L przyjmując taryfy z Wielkiej Brytanii. Wartości jakości życia z ramienia adagryzabu przyjęto również w ramieniu sotorasibu. Użyteczności nie zostały dopasowane do polskiej taryfy, jednakże wartości użyteczności związane z wiekiem i płcią przyjęto z polskiej populacji (Golicki 2021).

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W dostarczonym modelu ekonomicznym dostępne były trzy metody szacowania PFS oraz OS:

- niezależne (w obrębie badania);
- zależne (w obrębie badania);
- NMA z efektami zmiennymi w czasie.

W analizie podstawowej wykorzystano modelowanie oparte o NMA z efektami zmiennymi w czasie. Celem oceny wpływu przyjętej metody na wyniki analizy poniżej przedstawiono wyniki modelowania z wykorzystaniem pozostałych metod.

Tabela 15. Opis scenariuszy analizy krokowej Agencji

Scenariusz analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie AOTMiT
1		<b>PFS</b> Model zależny oparty o KRYSTAL-12, rozkład lognormalny <b>OS</b> Model zależny oparty o KRYSTAL-12, rozkład lognormalny
2	<b>PFS</b> Model NMA z czasowo zmiennym efektem, rozkład gamma <b>OS</b> Model NMA z czasowo zmiennym efektem, rozkład gamma	<b>PFS</b> Modele niezależne oparte o KRYSTAL-12 Docetaksel: rozkład lognormalny Adagrazyb: rozkład log-logistyczny <b>OS</b> Modele niezależne oparte o KRYSTAL-12 Docetaksel: rozkład Weibulla Adagrazyb: rozkład log-logistyczny
3		<b>PFS</b> Modele niezależne oparte o KRYSTAL-1 Docetaksel: rozkład lognormalny Adagrazyb: rozkład log-logistyczny <b>OS</b> Modele niezależne oparte o SELECT-1 Docetaksel: rozkład lognormalny Adagrazyb: rozkład lognormalny

Źródło: Opracowanie własne Agencji.

Tabela 16. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej – wyniki farmakoekonomiczne, z uwzględnieniem RSS (oszacowania Agencji)

Scenariusz analizy	sotorasib			docetaksel		
	$\Delta$ Koszt [PLN]	$\Delta$ QALY	ICUR [PLN/QALY]	$\Delta$ Koszt [PLN]	$\Delta$ QALY	ICUR [PLN/QALY]
BC wnioskodawcy						
1						
2						
3						

Źródło: Opracowanie własne Agencji z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

##### Struktura modelu

Model oparto o założenia i strukturę modelu ekonomicznego, które przedstawiono w rozdziale 5.1.1. AWA.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *KRAS* G12C i progresją choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym.

Populację docelową oszacowano na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, danych literaturowych oraz ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

##### Udziały w rynku

Udziały w rynku poszczególnych substancji czynnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Udziały w rynku poszczególnych substancji czynnych we wnioskowanym wskazaniu przyjęte w analizach wnioskodawcy

Substancja czynna	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Adagrazyb	■	■	■	■
Sotorasib	■	■	■	■
Docetaksel	■	■	■	■

Źródło: BIA wnioskodawcy, s. 19.

##### Uwzględnione koszty

W ramach analizy uwzględniono koszty: leków, podania, monitorowania leczenia, kolejnych linii leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki terminalnej.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

### 6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Źródło: BIA wnioskodawcy, s. 19.

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	9 639 199,51	22 522 851,11		

Źródło: BIA wnioskodawcy, s. 38-39.

### 6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy wartości skrajnych. Szczegóły dotyczące wydatków inkrementalnych w wariantach minimalnym oraz maksymalnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach minimalnym oraz maksymalnym

Wariant	Koszty inkrementalne [PLN]			
	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Minimalny	8 642 465,26	20 193 892,47		
Maksymalny	10 603 119,46	24 775 136,23		

Źródło: BIA wnioskodawcy, s. 40-45.

Przeprowadzono także jednokierunkowe analizy wrażliwości.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wartości skrajnych oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak jest danych umożliwiających weryfikację)

#### 6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Należy zaznaczyć, że analizę wpływu na budżet oparto o założenia i strukturę modelu ekonomicznego. W konsekwencji, wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność związana z oszacowaną liczebnością populacji docelowej.

#### 6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Tabela 22. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
<p><b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• elektrokardiografia (EKG);</li> </ul> <p><b>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EKG;</li> </ul> <p>W przypadku stosowania inhibitorów EGFR, ALK, ROS1 oraz i KRAS wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.</p>	<p><b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p> <p><u>Wydłużenie odstępu QT</u></p> <p>U pacjentów leczonych adagrazybem może wystąpić wydłużenie odstępu QTc. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów wykonać wyjściowy elektrokardiogram (EKG) i powtarzać go w czasie leczenia.</p>	<p>Zgodnie z opiniami Ekspertów klinicznych tj. Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz prof. dr hab. n. med. Pawła Krawczyka <b>harmonogram wykonywania badania EKG jest właściwy</b>. Konsultant wojewódzki dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż również nie zgłosiła uwag do zapisów programu lekowego.</p>

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie projektu programu lekowego B.6. oraz ChPL Krazati.

Należy również zaznaczyć, że Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej wskazał, że do leczenia adagrazybem powinni być kwalifikowani chorzy w stopniach sprawności 0 lub 1 (w badaniu KRYSTAL-12 nie uczestniczyli chorzy w stopniu sprawności 2 - skuteczność oraz bezpieczeństwo leczenia adagrazybem chorych w tym stopniu sprawności nie została określona).

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Krazati (adagrazyb) we wskazaniu: w monoterapii, 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.11.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Krazati, *adagrasib*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną oraz 1 negatywną decyzję ws. wcześniejszego dostępu. Ponadto, AWTTTC wycofał ocenę ze względu na trwającą ocenę NICE, a NICE zakończył ocenę informując, że nie jest w stanie wydać rekomendacji.

W rekomendacji pozytywnej zwrócono uwagę na m.in. powagę choroby oraz niski stosunek skuteczności do działań niepożądanych. W negatywnej decyzji dot. wcześniejszego dostępu do technologii podkreślono, że istnieje odpowiednie leczenie w rozpatrywanym wskazaniu, a w badaniu klinicznym nie wykazano korzyści w zakresie przeżycia całkowitego ani jakości życia. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23. Rekomendacje refundacyjne dla Krazati (adagrazyb)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2025	W leczeniu uprzednio leczonego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>KRAS G12C</i> .	<b>Zakończona</b> <b>NICE nie jest w stanie wydać rekomendacji dotyczące stosowania adagrazybu u dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją <i>KRAS G12C</i>.</b> Po pierwszym posiedzeniu komitetu ds. oceny technologii medycznych, preferowane założenia komitetu obejmowały wykorzystanie w modelu ekonomicznym danych dotyczących przeżycia całkowitego z badania KYRSTAL-12. Ponieważ dane te są jeszcze niedojrzałe, firma Bristol Myers Squibb rozważy wznowienie tej oceny, gdy końcowa analiza przeżycia całkowitego będzie mogła zostać uwzględniona w modelu ekonomicznym.
AWTTC 2025	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją <i>KRAS G12C</i> , u których choroba postępuje po wcześniejszym leczeniu chemioterapią opartą na platynie i/lub immunoterapią anty-PD-1/PD-L1 lub nietolerancją tych terapii.	Wycofany z oceny ze względu na trwającą ocenę NICE.
HAS 2025a	W monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją <i>KRAS G12C</i> , z progresją choroby po co najmniej jednym wcześniejszym leczeniu systemowym.	<b>Decyzja ws. wcześniejszego dostępu do technologii.</b> <b>Negatywna</b> <u>Uzasadnienie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Istnieje odpowiednie leczenie w rozpatrywanym wskazaniu. Ponadto wielkość efektu w zakresie przeżycia wolnego od progresji nie ma znaczenia klinicznego w kontekście zaawansowanego stadium nowotworu. Badanie nie wykazało korzyści w zakresie przeżycia całkowitego ani jakości życia.</li> <li>• Produkt nie jest uznawany za innowacyjny.</li> </ul>
HAS 2025b*	W monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją <i>KRAS G12C</i> , z progresją choroby po co najmniej jednym wcześniejszym leczeniu systemowym.	<b>Pozytywna</b> <u>Uzasadnienie:</u> Korzyści kliniczne:

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca z mutacją KRAS G12C jest poważną, zagrażającą życiu chorobą.</li> <li>• Niski stosunek skuteczności do działań niepożądanych.</li> <li>• Opcja terapeutyczna u pacjentów, u których nastąpiła progresja po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego, biorąc pod uwagę dostępne terapie.</li> <li>• W zakresie korzyści dla zdrowia publicznego: Biorąc pod uwagę: <ul style="list-style-type: none"> <li>· powagę choroby.</li> <li>· częściowo zaspokojoną potrzebę medyczną,</li> <li>· brak dowodów na wpływ na chorobowość i śmiertelność (niewielka bezwzględna różnica w zakresie przeżycia bez progresji choroby, bez znaczenia klinicznego, przy braku wykazanej poprawy w zakresie całkowitego przeżycia) lub na jakość życia,</li> <li>· brak danych potwierdzających potencjalny dodatkowy wpływ na opiekę lub przebieg życia,</li> </ul> </li> </ul> <p>Rada Przejrzystości uznała, że korzyści kliniczne wynikające ze stosowania Krazati są niewielkie.</p> <p>Ponadto uznano, że lek Krazati nie zapewnia dodatkowej wartości klinicznej w porównaniu z docetakselem.</p> <p>Rekomendowany poziom refundacji: 100%.</p>

AWTTC – *All Wales Therapeutics and Toxicology Centre*, HAS – *Haute Autorité de Santé*, NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*

\* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 24. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. <i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) z mutacją KRAS G12C.		
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Cypr	Tak	Tak	W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. <i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) z mutacją KRAS G12C.		
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Krazati jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy	
APD	Adagrazyb (Krazati) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją KRAS G12C, Analiza problemu decyzyjnego, [redacted], Warszawa 2025.
AKL	Adagrazyb (Krazati) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją KRAS G12C, Analiza kliniczna, [redacted], Warszawa 2025.
AE	Adagrazyb (Krazati) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją KRAS G12C, Analiza ekonomiczna, [redacted], Warszawa 2025.
BIA	Adagrazyb (Krazati) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją KRAS G12C, Analiza wpływu na budżet, [redacted], Warszawa 2025.
Uzupełnienie analiz	Adagrazyb (Krazati) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją KRAS G12C, Aneks 1, [redacted], Warszawa 2026.
Badania pierwotne i wtórne	
Barlesi 2025	F. Barlesi et al., Adagrasib versus docetaxel in KRAS <sup>G12C</sup> -mutated non-small-cell lung cancer (KRISTAL-12): a randomised, open-label, phase 3 trial, Lancet 2025, 406, 615-626. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00866-9">10.1016/S0140-6736(25)00866-9</a>
de Lagnen 2023	A.J. de Langen et al., Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRAS <sup>G12C</sup> mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial, Lancet 2023, 401, 733-746. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00221-0">10.1016/S0140-6736(23)00221-0</a>
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASCO 2024	H. Dwight et al., Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2024.3, J Clin Oncol 43, e2-e16(2025). DOI: <a href="https://doi.org/10.1200/JCO-24-02785">10.1200/JCO-24-02785</a>
AWTTC 2025	Medicine recommendations adagrasib (Krazati®) <a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/adagrasib-krazati/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/adagrasib-krazati/</a> [dostęp: 13.11.2025 r.]
ESMO 2023	L.E. Hendriks et al., Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 34, Issue 4, 339 – 357. <a href="https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009">https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009</a>
ESMO 2025	Living guidelines <a href="https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/management-of-advanced-and-metastatic-disease/ret-translocation-ntrk-her2-egfr-ex20ins-met-ex14-skipping-mutation-or-kras-g12c-mutation">https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/management-of-advanced-and-metastatic-disease/ret-translocation-ntrk-her2-egfr-ex20ins-met-ex14-skipping-mutation-or-kras-g12c-mutation</a> [dostęp: 13.11.2025 r.]
HAS 2025a	L.E. Hendriks et al., Updated treatment recommendations for systemic treatment: from the ESMO oncogene-addicted metastatic NSCLC living guideline, Annals of Oncology, Volume 36, Issue 10, 1227 – 1231. <a href="https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(25)00813-0/fulltext">https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(25)00813-0/fulltext</a>
HAS 2025b	Décision n° 2025.0025/DC/SEM du 23 janvier 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité KRAZATI (adagrasib) <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-01/krazati_decision_et_avisct-ap434.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-01/krazati_decision_et_avisct-ap434.pdf</a> [dostęp: 13.11.2025 r.]
NCCN 2025	<a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21134_KRAZATI_PIC_INS_AvisDef_CT21134.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21134_KRAZATI_PIC_INS_AvisDef_CT21134.pdf</a> [dostęp: 13.11.2025 r.]
NICE 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2026 — November 6, 2025 <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf</a> [dostęp: 13.11.2025 r.]
PTOK 2025	National Institute for Health and Care Excellence, Adagrasib for previously treated KRAS G12C mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (terminated appraisal), Technology appraisal guidance, Published: 2 July 2025. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta1076/resources/adagrasib-for-previously-treated-kras-g12c-mutation-positive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-terminated-appraisal-pdf-2973528639918277">https://www.nice.org.uk/guidance/ta1076/resources/adagrasib-for-previously-treated-kras-g12c-mutation-positive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-terminated-appraisal-pdf-2973528639918277</a> [dostęp: 13.11.2025 r.]
	M. Krzakowski i wsp., Nowotwory klatki piersiowej, Onkol. Prakt. Klin. Edu. 2025;11(5):317-358. DOI: 10.5603/owpk_edu.107249.

**Pozostałe publikacje**

**ChPL Krazati** ChPL Krazati [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/krazati-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/krazati-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu: 13.11.2025 r.]