



Rekomendacja nr 12/2026

z dnia 27 stycznia 2026 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Krazati (adagrazyb)
w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca
(ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Krazati w programie lekowym B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)”.

Uzasadnienie

Ocena dotyczy włączenia produktu leczniczego Krazati (adagrazyb) do programu lekowego B.6 w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją G12C w genie KRAS i progresją choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej (tj. immunoterapia lub immunochemioterapia lub chemioterapia z zastosowaniem związków platyny). Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów w IV stopniu zaawansowania klinicznego (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego.

Aktualnie w analizowanym wskazaniu w ramach programu lekowego B.6 finansowana jest alternatywna terapia celowana ukierunkowana na mutację KRAS G12C – sotorasib (SOT)¹. W ramach katalogu chemioterapii finansowany są inne opcje tj. m.in. docetaksel (DOC) i pemetreksed.

Zgodnie z wytycznymi, we wnioskowanym wskazaniu zalecane jest przede wszystkim stosowanie sotorasibu oraz adagrazybu (ADA), przy czym sotorasib posiada wyższy poziom rekomendacji niż adagrazyb. Polskie wytyczne dodatkowo wskazują możliwość zastosowania chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), a także DOC w skojarzeniu z nintedanibem – niezależnie od obecności mutacji KRAS G12C. Z kolei według wytycznych europejskich, w przypadku progresji po pierwszej linii leczenia inhibitorami punktów kontrolnych stosowanych w monoterapii, możliwe jest zastosowanie dwulekowej chemioterapii opartej na związkach platyny.

Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej technologii z alternatywną terapią celowaną tj. sotorasibem. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii ADA oparto na wynikach porównania pośredniego (vs SOT) oraz wynikach trwającego badania z randomizacją – KRYSTAL-12 (vs DOC). Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA a SOT w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Istotną statystycznie przewagę ADA w zakresie ww. punktów końcowych wykazano natomiast dla porównania z DOC. Dostępne dane nie pozwalają na ocenę wpływu adagrazybu na długość przeżycia całkowitego w porównaniu z komparatorami.

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa wskazują na brak różnic pomiędzy ADA a komparatorami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o ≥ 3 . stopniu nasilenia, TRAE prowadzących do przerwania leczenia i TRAE prowadzących do śmierci. Istotne statystycznie różnice na niekorzyść ADA względem obu komparatorów odnotowano natomiast w zakresie TRAE prowadzących do zmniejszenia dawki. Dodatkowo, w porównaniu z DOC odnotowano także istotne różnice w zakresie częstości występowania TRAE ogółem i TRAE prowadzących do przerwania

¹ Sotorasib stosowany doustnie raz dziennie, adagrazyb doustnie dwa razy dziennie.

dawkowania – w pierwszym przypadku częściej występowały one podczas terapii ADA, natomiast w drugim korzystniej wypadła oceniana interwencja.

W ocenie ekonomicznej wykazano, że stosowanie leku Krazati względem sotorasibu i docetakselu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [] w I roku refundacji i [] w II roku refundacji w wariancie z RSS.

Mając na uwadze wyniki przeprowadzonych analiz – przede wszystkim niepewność danych klinicznych (krótki okres obserwacji, brak bezpośredniego porównania z sotorasibem) i brak wykazania przewagi skuteczności adagrazybu nad alternatywną terapią celowaną (SOT), przy równoczesnym wzroście wydatków płatnika publicznego i braku opłacalności kosztowej tej technologii, a także negatywną opinię Rady Przejrzystości i brak niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Krazati na zaproponowanych warunkach.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Krazati (adagrazyb), tabletki powlekane, 200 mg, 180 tabl., GTIN: 08027950801718, proponowana cena zbytu netto: [], wydawanego bezpłatnie w programie lekowym B.6, w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Rak płuca (ICD-10: C34) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych dróg oddechowych. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi ok. 80-85% wszystkich nowo rozpoznanych przypadków raka płuca. Dane literaturowe wskazują, że mutacja KRAS G12C występuje u 13-16% pacjentów i jest związana z gorszym rokowaniem względem chorych bez tej mutacji.

Choroba zwykle rozpoznawana jest w późnym stadium (III-IV), kiedy leczenie radykalne nie jest możliwe, a celem terapii jest wydłużenie życia i poprawa jego jakości. W Polsce rak płuca pozostaje główną przyczyną zgonów onkologicznych, z około 21 tys. nowych zachorowań rocznie. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniu IIIB wynosi ok. 10%. Wśród chorych z NDRP w stadium IV mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości. Szacuje się, że ok. 50% nowo zdiagnozowanych pacjentów to osoby w wieku ≥ 65 lat.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca, jako komparatory dla ocenianej technologii, wskazał sotorasib (alternatywna terapia celowana na mutację KRAS G12C) oraz docetaksel.

Wybór uznaje się za zasadny, chociaż niepełny ze względu na możliwość zastosowania w tym wskazaniu również innych opcji (w zależności od leczenia we wcześniejszej linii) tj. chemioterapia (CHT) dwulekowa oparta na pochodnych platyny, pemetreksed oraz DOC w skojarzeniu z nintedanibem.

Opis wnioskowanego świadczenia

Adagrazyb jest selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) G12C, który kowalencyjnie wiąże się ze zmutowaną cysteiną w KRAS G12C i blokuje zmutowane białko KRAS w jego nieaktywnej, związanej z GDP konformacji, co zapobiega zależnemu od KRAS dokomórkowemu przekazywaniu sygnałów. Adagrazyb hamuje wzrost i żywotność komórek nowotworowych zawierających mutację KRAS G12C i powoduje regresję w nieklinicznych modelach nowotworów KRAS G12C-dodatnich przy minimalnym działaniu poza celem.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Krazati jest wskazany w monoterapii do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją KRAS G12C i progresją choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej. Lek przeznaczony jest do podawania doustnego.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Skuteczność i bezpieczeństwo ADA we wnioskowanym wskazaniu oceniono na podstawie badania KRYSTAL-12 (RCT III fazy, otwarte, mediana okresu obserwacji (OB): 7,2 mies.; porównanie z DOC), jak również porównania pośredniego (porównanie z SOT), wykorzystując wyniki badań KRYSTAL-12 oraz CodeBreak200 (RCT III fazy, otwarte, mediana OB: 17,7 mies.; SOT vs DOC). W obu ww. badaniach pierwotnych testowano hipotezę *superiority*, a pierwszorzędnym punktem końcowym było PFS.

Skuteczność

ADA vs SOT

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie (IS) różnic pomiędzy ADA a SOT w zakresie analizowanych punktów końcowych tj. PFS (HR = 0,88; 95% CI: 0,61; 1,26) oraz wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR; RR = 1,35; 95% CI: 0,63; 2,88).

ADA vs DOC

W RCT KRYSTAL-12, dla porównania z DOC wykazano IS przewagę adagazybu w przypadku:

- PFS: 55% vs 61%, mediana 5,5 mies. vs 3,8 mies. (HR = 0,58; 95% CI: 0,45; 0,76);
- ORR: 32% vs 9% (OR = 4,68; 95% CI: 2,56; 8,56);
- całkowitej średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej oceniona za pomocą skali ASBI (ang. *average symptom burden index*): -4,8 (95% CI: -6,3; -3,3) vs 4,8 (95% CI: 2,5; 7,2), średnia różnica -9,6 (95% CI: -12,3; -7,0);
- mediany czasu do pogorszenia wyniku w skali LCSS (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*): 3 mies. vs 1,5 mies. (HR=0,57; 95% CI: 0,45; 0,74).

Bezpieczeństwo

Wyniki w zakresie TRAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia, TRAE prowadzących do przerwania leczenia, TRAE prowadzące do śmierci nie różniły się IS pomiędzy ADA a komparatorami. W badaniu KRYSTAL-12 dla porównania ADA z DOC, jak i w porównaniu pośrednim z SOT wykazano IS różnice w TRAE prowadzących do zmniejszenia dawki na niekorzyść adagazybu. Dodatkowo, w badaniu KRYSTAL-12 istotne różnice na niekorzyść ocenianej interwencji odnotowano także dla TRAE ogółem. W przypadku TRAE prowadzących do przerwania dawkowania zaobserwowano natomiast IS różnice na korzyść ADA.

Ograniczenia

Do głównych ograniczeń analizy należy zaliczyć brak możliwości oceny wpływu ADA na OS (co wynika z niedojrzałości dostępnych danych – badanie w toku), jak również brak badań bezpośrednio porównujących ADA z SOT. Dodatkowo, mediana czasu obserwacji w badaniu KRYSTAL-12 była ok. 10 miesięcy krótsza niż w badaniu dla SOT (7,2 vs 17,8 mies.). Należy również zauważyć, że w badaniu KRYSTAL-12 uczestniczyli wyłącznie pacjenci z oceną sprawności ECOG 0 lub 1, natomiast kryteria programu lekowego obejmują również chorych z ECOG 2. Tym samym obecne dane nie pozwalają na ocenę efektywności ADA u osób z gorszym stanem ogólnym (ECOG 2).

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS) polegający

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) porównując adagazyb z sotorasibem i docetakselem. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (36-letni).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ADA w miejsce SOT oraz DOC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS wynosi:

- PLN/QALY dla porównania z SOT,
- PLN/QALY dla porównania z DOC.

Wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności (244 821 zł/QALY).

Ceny progowe produktu leczniczego Krazati wynoszą:

- [REDAKTOWANO] dla porównania z SOT,
- [REDAKTOWANO] dla porównania z DOC.

Ograniczenia

Za kluczowe ograniczenie procesu wnioskowania należy uznać konieczność modelowania przeżycia całkowitego poza okres obserwacji z badań klinicznych. Z uwagi na brak wystarczających danych z badania KRYSTAL-12, do modelowania OS wykorzystano dane z wielu źródeł, w tym badania inne niż odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Należy ponadto zaznaczyć, że chociaż wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, że przyjęta metoda modelowania PFS ma duży wpływ na wyniki z analizy (od 7 do 33%), to alternatywne metody modelowania OS nie zostały przez wnioskodawcę przetestowane.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

Obliczenia własne Agencji

W celu oceny niepewności związanej z modelowaniem OS, wykorzystano model ekonomiczny Wnioskodawcy i przeprowadzono dodatkowe analizy obejmujące alternatywne metody szacowania PFS, i OS. Zgodnie z wynikami scenariuszowej analizy krokowej Agencji ICUR (w wariancie z RSS) wyniósł, w zależności od scenariusza:

- dla porównania z sotorasibem: [REDAKTOWANO],
- dla porównania z docetakselem: [REDAKTOWANO]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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, z późn. zm.);

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ (tożsamej ze wspólną).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [REDAKTOWANO] pacjentów w I roku oraz [REDAKTOWANO] pacjentów w II roku refundacji.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Krazati spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS o:

- [REDAKTOWANO] w I roku refundacji;
- [REDAKTOWANO] w II roku refundacji.

Bez uwzględnienia RSS wzrost wydatków wyniesie 9,6 mln PLN w I roku i 22,5 mln PLN w II roku.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Krazati w wariancie z RSS wynosi [REDAKTOWANO] w I roku i [REDAKTOWANO] w II roku analizy.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z oszacowaną liczebnością populacji docelowej. Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowane warunki RSS są niewystarczające do zachowania neutralności budżetu płatnika, która biorąc pod uwagę zidentyfikowane niepewności oraz ograniczenia analiz, powinna zostać zachowana.

Uwagi do programu lekowego

Uwagi do programu lekowego zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania (PTOK 2025, ESMO 2023/2025, NCCN 2025, ASCO 2024), z czego dwie dot. IV stadium zaawansowania NDRP (PTOK 2025, ESMO 2023/2025). Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją KRAS G12C i progresją po co najmniej jednej wcześniejszej terapii, zaleca się przede wszystkim stosowanie sotorasibu (PTOK 2024, ESMO 2023/2025, NCCN 2025, ASCO 2024) i adagrazybu (ESMO 2023/2025, NCCN 2025, ASCO 2024), przy czym SOT posiada wyższy poziom rekomendacji niż ADA. Ponadto, w wytycznych ESMO 2023/2025, w przypadku progresji po pierwszej linii leczenia inhibitorami punktów kontrolnych w monoterapii, wymienia się także CHT dwulekową opartą na związkach platyny. Wytyczne PTOK 2025, niezależnie od obecności mutacji w genie KRAS G12C, wymieniają również jako opcję chemioterapię (DOC lub pemetreksed) oraz DOC w skojarzeniu z nintedanibem.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (HAS 2025) oraz 1 negatywną decyzję ws. wcześniejszego dostępu (HAS 2025). Ponadto, odnaleziono informację, że NICE zakończył ocenę informując, że nie jest w stanie wydać rekomendacji z uwagi na niedojrzałość danych dot. przeżycia całkowitego z badania KRYSTAL-12 skutkującą brakiem możliwości uwzględnienia ich w modelu ekonomicznym.

W rekomendacji pozytywnej HAS 2025 zwrócono uwagę na m.in. powagę choroby, niski stosunek skuteczności do działań niepożądanych. Wskazano jednocześnie, że korzyści kliniczne wynikające ze stosowania Krazati są niewielkie i brak jest dodatkowej wartości klinicznej w porównaniu z DOC. 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 OS ani jakości życia. Ponadto nie uznano leku za innowacyjny.

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21 października 2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1897.2025.17.MKO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego produktu Krazati, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 8/2026.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2026.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Krazati 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 stycznia 2026 r.