MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ADAGRASIBUM

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

Data depunerii dosarului	**09.04.2026**
Numărul dosarului	**26559**

NEINCLUDERE ÎN LISTĂ

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ADAGRASIBUM

1.2. DC: KRAZATI 200 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01XX77

1.4. Data eliberării APP: 6 ianuarie 2024

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

1.6. Tip DCI: DCI nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	*Comprimate filmate*
Concentrație	*200 mg*
Calea de administrare	*orală*
Mărimea ambalajului	*Cutie x 180 comprimate filmate*

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

Mărimea ambalajului	*Cutie x 180 comprimate filmate*
Concentrație	*200 mg*
Preţul cu amănuntul pe ambalaj	*41.867,22 lei*
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	*232,60 lei*

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

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

Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu KRAZATI trebuie inițiat de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antitumorale.

Prezența unei mutații *KRAS* G12C trebuie confirmată cu ajutorul unui test validat înainte de inițierea terapiei cu KRAZATI.

Doze

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

Durata tratamentului

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

Grupe speciale de pacienți
Vârstnici
Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în rândul pacienților cu vârsta mai mare și mai mică de 65 ani. Datele privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârsta de 75 ani și peste sunt limitate. Nu se recomandă ajustarea dozei.
Insuficiență hepatică
Nu se preconizează diferențe semnificative din punct de vedere clinic în farmacocinetica adagrasibului la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă (clasa A-C Child-Pugh). Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă.
Insuficiență renală
Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.
Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea adagrasibului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

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

Administrarea la pacienții care prezintă dificultăți de înghițire a solidelor

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

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Bristol-Myers Squibb, a depus o solicitare de evaluare a medicamentului cu DCI ADAGRASIBUM, KRAZATI 200 mg comprimate filmate, în indicația terapeutică:

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

Solicitarea a fost analizată conform criteriilor prevăzute în Tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Subliniem că pentru aceeași indicație de tratament în monoterapie al NSCLC avansat cu mutaţie KRAS G12C, după cel puţin o linie anterioară de tratament, ANMDMR a emis Decizia nr. 640/27.07.2023 de includere condiționată în Listă, pentru medicamentul Lumykras (Sotorasib), în urma evaluării efectuate conform criteriilor aplicabile Tabelului nr. 4.

La data prezentei evaluări, Lumykras nu este compensat în sistemul de asigurări sociale de sănătate pentru indicația autorizată.

Recomandările ghidurilor ESMO 2023 pentru tratamentul NSCLC avansat/metastatic cu mutație KRAS G12C

Conform ghidurilor ESMO 2023, identificarea mutației KRAS G12C nu modifică strategia terapeutică standard de primă linie în NSCLC metastatic, pacienții urmând inițial algoritmul terapeutic aplicabil NSCLC fără driver oncogenic dominant. Terapiile țintite anti-KRAS G12C sunt poziționate ulterior progresiei bolii după terapiile sistemice standard.

În cazul progresiei după terapia sistemică de primă linie, alegerea tratamentului ulterior depinde de tratamentele administrate anterior, histologia și statusul de performanță. Pentru pacienții tratați anterior cu imunoterapie asociată chimioterapiei sunt menționate, între opțiunile terapeutice, chimioterapia în monoterapie cu docetaxel sau pemetrexed pentru histologia non-scuamoasă, precum și combinațiile nintedanib-docetaxel și ramucirumab-docetaxel.

În România, pentru același stadiu evolutiv al NSCLC, respectiv pentru tratamentul mNSCLC după progresia bolii sub terapia sistemică de primă linie, sunt disponibile în regim compensat opţiunile terapeutice reprezentate de: docetaxel şi pemetrexed (NSCLC non-scuamos) în monoterapie, combinaţia ramucirumab + docetaxel (după progresia bolii în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină), combinaţia docetaxel + cisplatin (la pacienţii care nu au primit anterior chimioterapie) şi imunoterapiile nivolumab sau atezolizumab în monoterapie (după eșecul chimioterapiei anterioare).

Obiectul solicitării companiei și cadrul legal

Solicitarea companiei vizează evaluarea medicamentului Krazati (adagrasib) pentru indicaţia de tratament al NSCLC avansat, cu mutație KRAS G12C și progresie a bolii, la pacienţii adulţi cărora li s-a administrat anterior cel puțin o linie de tratament sistemic, în baza criteriilor de evaluare prevăzute de Tabelul nr.7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică şi pentru care nu există comparator relevant în Listă.

De asemenea, Bristol a solicitat în mod specific aplicarea prevederilor criteriului 3.5 lit. (i), în susținerea solicitării depunând la dosar autorizația nr. 1311E/16.01.2023, emisă de ANMDMR pentru desfășurarea în România a studiului clinic intitulat „A Randomized Phase 3 Study of MRTX849 versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation”, Protocol nr. 849-012, versiunea 5.0/31.05.2022, precum și cele două autorizații emise ulterior de ANMDMR pentru modificarea condițiilor de desfășurare a studiului, respectiv pentru adăugarea unui loc de desfășurare și pentru tranziția studiului la cadrul de reglementare prevăzut de Regulamentul (UE) nr. 536/2014, precum și raportul intermediar al studiului (data cut-off: 31.12.2023).

În susținerea solicitării, compania prezintă următoarele argumente:

Bristol invocă recomandările ghidurilor ESMO 2023 și NCCN v3.2026 pentru tratamentul NSCLC avansat/metastatic cu mutație KRAS G12C, potrivit cărora inhibitorii selectivi ai KRAS G12C, respectiv sotorasib și adagrasib, sunt recomandați ca terapii ulterioare, de linia a 2-a și/sau ulterioare, la pacienții cu NSCLC avansat cu mutație KRAS G12C la care boala a progresat după tratamentul sistemic de primă linie, pe bază de săruri de platină și/sau imunoterapie cu inhibitori ai punctelor de control imun (ICI).

Compania susține că singurul comparator terapeutic relevant din aceeași clasă, respectiv sotorasib, inhibitor selectiv KRAS G12C, nu este rambursat în România și nu se regăsește în Lista aprobată prin HG nr. 720/2008, republicată, inclusiv pentru indicația vizată.

Totodată, Bristol susține că celelalte opțiuni terapeutice menționate în ghiduri pentru linia a 2-a, respectiv docetaxelul și chimioterapia pe bază de platină, deși pot fi incluse în Listă, nu se adresează aceluiași subgrup populațional țintit molecular, respectiv pacienților cu NSCLC avansat cu mutație KRAS G12C testată și confirmată, și nu constituie terapii țintite specifice acestei alterații moleculare oncogenice.

În opinia companiei, aceste terapii nu reprezintă, prin urmare, comparatori relevanți în sensul art. 1 lit. c) din O.M.S. nr. 1353/2020, iar Krazati reprezintă **singura alternativă terapeutică** pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu mutație KRAS G12C și progresie a bolii, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o linie de tratament sistemic.

Bristol susține, de asemenea, că, în cazul progresiei bolii sub terapia sistemică de primă linie, este recomandată terapia țintită cu sotorasib sau adagrasib. Potrivit companiei, ghidurile ESMO nu recomandă o anumită terapie țintită în detrimentul celeilalte, alegerea tratamentului revenind medicului.

Ca alternativă la sotorasib sau adagrasib, în situația în care pacienții au primit imunoterapie cu inhibitori ai punctelor de control imun (ICI) în monoterapie în prima linie, Bristol menționează posibilitatea administrării chimioterapiei pe bază de platină în linia a 2-a.

Motivația SETS

În vederea stabilirii încadrării solicitării pentru medicamentul Krazati (adagrasib) în criteriile de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7, este necesară analiza existenței unei alternative terapeutice pentru stadiul evolutiv al bolii vizat de indicația autorizată, precum și a existenței unui comparator relevant disponibil în sistemul de compensare din România.

Conform indicației autorizate, Krazati este administrat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu mutație KRAS G12C și progresie a bolii, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o linie de tratament sistemic.

Ghidurile ESMO 2023 poziționează inhibitorii KRAS G12C, respectiv sotorasib și adagrasib, ca opțiuni terapeutice țintite ulterior progresiei bolii după administrarea terapiei sistemice de primă linie. Totodată, în funcție de tratamentul administrat anterior, ghidurile menționează și opțiuni terapeutice sistemice nespecifice biomarkerului. În mod particular, la pacienții cărora li s-a administrat imunoterapie cu inhibitori ai punctelor de control imun (ICI) în monoterapie în prima linie, este menționată posibilitatea administrării unei chimioterapii pe bază de săruri de platină în linia a doua. **Această posibilitate este menționată inclusiv de companie în documentația depusă pentru Krazati**.

În România, în funcție de tratamentul administrat anterior, histologie și caracteristicile clinice ale pacientului, sunt disponibile în regim compensat mai multe opțiuni terapeutice utilizabile în cadrul secvenței terapeutice ulterioare progresiei sub terapiile sistemice standard, între care docetaxelul și pemetrexedul în monoterapie, precum și combinația ramucirumab + docetaxel. De asemenea, combinația docetaxel + cisplatin reprezintă o opțiune terapeutică disponibilă pentru pacienții cu NSCLC avansat/metastazat nerezecabil care nu au primit anterior chimioterapie. Aceste opțiuni terapeutice au fost analizate și în evaluarea anterioară a sotorasibului.

În ceea ce privește **docetaxelul**, acesta este în continuare inclus în P3 – Programul Național de Oncologie și compensat pentru tratamentul NSCLC avansat loco-regional sau metastazat, conform indicației autorizate. Faptul că indicația autorizată a docetaxelului nu menționează în mod expres subgrupul molecular KRAS G12C nu constituie, în sine, un argument pentru excluderea docetaxelului din analiza alternativelor terapeutice relevante pentru această populație, atât timp cât pacienții se încadrează în indicația autorizată a docetaxelului.

Relevanța docetaxelului pentru populația vizată de evaluarea Krazati este susținută suplimentar de datele clinice. Studiul de fază III KRYSTAL-12 a evaluat direct adagrasib comparativ cu docetaxel la pacienți cu NSCLC local avansat sau metastatic, cu mutație KRAS G12C, care progresaseră după cel puțin o linie de tratament sistemic. Pacienții incluși trebuiau să fi primit anterior chimioterapie pe bază de platină și imunoterapie, iar docetaxelul a constituit brațul comparator al studiului.

Prin urmare, docetaxelul nu poate fi considerat nerelevant pentru populația cu mutație KRAS G12C exclusiv pe motivul că este o terapie nespecifică biomarkerului. Dimpotrivă, acesta reprezintă o terapie utilizată în practica terapeutică pentru NSCLC avansat și a constituit comparatorul direct al adagrasibului în studiul clinic randomizat de fază III KRYSTAL-12, desfășurat chiar în populația cu mutație KRAS G12C.

În acest context, trebuie menținută distincția dintre noțiunea de alternativă terapeutică și cea de comparator relevant. Existența unei alternative terapeutice nu presupune ca aceasta să aibă același mecanism de acțiune sau aceeași țintă moleculară ca DCI-ul evaluat, în timp ce relevanța comparatorului trebuie analizată în raport cu indicația și populația pentru care se efectuează evaluarea.

Această poziționare este susținută și de evaluarea realizată de HAS. În evaluarea KRAZATI din martie 2025, HAS a identificat, în cadrul comparatorilor clinic relevanţi pentru indicația evaluată, mai multe chimioterapii, inclusiv cisplatin, carboplatin, docetaxel și pemetrexed, precum și alte terapii utilizate în această populație. În același timp, sotorasibul a fost inclus între terapiile țintite considerate comparatori clinic relevanţi.

Mai mult, HAS a evaluat KRAZATI în raport direct cu docetaxelul și a concluzionat că adagrasib nu aduce o îmbunătățire a serviciului medical (ASMR V) față de docetaxel; în cadrul acestei evaluări au fost analizate rezultatele privind supraviețuirea fără progresie și rata de răspuns obiectiv.

Prin urmare, afirmația companiei potrivit căreia docetaxelul nu ar reprezenta un comparator relevant deoarece nu este o terapie țintită specifică mutației KRAS G12C nu este concordantă cu datele clinice și cu evaluarea HTA realizată pentru adagrasib în aceeași indicație.

În acest context, existența unui comparator relevant este susținută atât de cadrul terapeutic și de opțiunile disponibile în România, cât și de evaluările HTA internaționale și, în mod particular, de existența unei comparații clinice directe între adagrasib și docetaxel în populația cu NSCLC avansat/metastatic și mutație KRAS G12C.

De asemenea, trebuie avut în vedere faptul că există deja o decizie administrativă definitivă, emisă în anul 2023, de includere condiționată în compensare a sotorasibului pentru aceeași indicație autorizată, decizie emisă în urma evaluării **conform criteriilor aplicabile Tabelului nr. 4, în cadrul căreia docetaxelul a fost propus de companie și validat de SETS drept comparator relevant pentru evaluarea respectivă**. Docetaxelul este în continuare disponibil în sistemul de compensare pentru indicațiile autorizate. **Această decizie constituie un element suplimentar în analiza caracterului relevant al docetaxelului pentru aceeași populație și același stadiu evolutiv al bolii.**

Prin urmare, deși adagrasib reprezintă o terapie țintită asupra mutației KRAS G12C, iar în România sotorasibul nu este în prezent rambursat pentru această indicație, această situație nu echivalează cu inexistența unei alternative terapeutice pentru pacienții cu NSCLC avansat cu mutație KRAS G12C și progresie după cel puțin o linie anterioară de tratament sistemic. **Existența unei terapii țintite asupra aceluiași biomarker nu constituie, în sine, condiția prevăzută de Tabelul nr. 7 pentru calificarea DCI-ului evaluat drept „singura alternativă terapeutică”.**

În acest sens, criteriile de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7 nu condiționează noțiunea de „singură alternativă terapeutică” de existența unei alte terapii care să aibă același mecanism de acțiune, aceeași țintă moleculară sau același biomarker. Analiza trebuie realizată în raport cu **stadiul evolutiv al bolii pentru care este**

solicitată includerea și cu existența unui comparator relevant în Listă. Aceeași interpretare a fost reținută și în evaluarea anterioară a sotorasibului.

Prin urmare, faptul că adagrasib este o terapie țintită anti-KRAS G12C, iar sotorasibul reprezintă o altă terapie țintită asupra aceleiași mutații, nu este suficient pentru a demonstra că adagrasib reprezintă singura alternativă terapeutică în sensul criteriilor Tabelului nr. 7.

În condițiile existenței comparatorului relevant reprezentat de docetaxel, precum și a unor alternative terapeutice compensate disponibile în România pentru tratamentul NSCLC avansat/metastatic ulterior progresiei după terapiile sistemice standard, nu este îndeplinită condiția ca adagrasib să reprezinte singura alternativă terapeutică pentru stadiul evolutiv vizat de indicația supusă evaluării.

În consecință, nu sunt îndeplinite cumulativ condițiile necesare pentru încadrarea Krazati în criteriile de evaluare aferente Tabelului nr. 7.

În conformitate cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, pentru medicamentul cu DCI ADAGRASIBUM, DC KRAZATI 200 mg comprimate filmate, în indicația:

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

nu sunt îndeplinite condițiile de aplicare a criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7, context în care nu este posibilă acordarea unui punctaj de includere în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

Analiza din prezentul raport de evaluare a fost realizată pe baza datelor disponibile la data finalizării acestuia.

Raport finalizat în data de: 21.09.2026

Referinţe bibliografice:

1. *RCP KRAZATI: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20251117167687/anx_167687_ro.pdf*
2. *KRYSTAL-12: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04685135?cond=NSCLC&intr=ADAGRASIB&viewType=Card&page=2&rank=11&tab=study*
3. *AVIS HAS: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21134_KRAZATI_PIC_INS_AvisDef_CT21134.pdf*
4. *ESMO Non-oncogene-addicted mNSCLC 2023: Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆*
5. *ESMO Oncogene-addicted mNSCLC 2023: Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆*
6. *RCP DOCETAXEL:https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260511169856/anx_169856_ro.pdf.*

Șef Serviciu SETS
Farm. Sp. Octavian Matei