



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Rybrevant (amiwantamab)**
we wskazaniu:
**niedrobnokomórkowy rak płuca z mutacjami w genie
EGFR**

Analiza weryfikacyjna

OT.423.1.45.2025

Data ukończenia: 17.09.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag 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)¹ 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)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag 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: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 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)¹ 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)².

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: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 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)¹ 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)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

¹ 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)

² 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

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AMI IV	amiwantamab w formie podskórnej
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (duration of response)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KAR	karboplatyna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAZ	lazertynib
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	ogólna/całkowita odpowiedź na leczenie (overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
OZM	ozymertynib
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency

PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PMX	pemetreksedam
PO	poziom odpłatności
PRO	Wyniki zgłaszane przez pacjenta (patient-reported outcome)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. periodic safety update report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	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
TTD	czas do przerwania leczenia (time to treatment discontinuation)
TTSP	czas do objawowej progresji choroby (time to symptomatic progression)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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	6
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.1.2. Ocena syntezy wyników	24
4.1.1.3. Ocena badań	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	25
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
5. Ocena analizy ekonomicznej	32
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	32
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	32
6. Ocena analizy wpływu na budżet	38
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	38
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	38
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	38
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	39
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	39
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	40
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	41
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	41
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	42
7. Uwagi do zapisu programu lekowego	43
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	44
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	45
10. Źródła	47

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

24.06.2025 r.
PLR.4500.961.2025.14.MKO
PLR.4500.962.2025.14.MKO
PLR.4500.963.2025.14.MKO
PLR.4500.964.2025.14.MKO
PLR.4500.965.2025.14.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Rybrewant, *amivantamab*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol. 7 ml., kod GTIN: 05413868120646;
- Wnioskowane wskazanie:

B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45) – 1.1 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20. EGFR do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem amiwantamabu (w postaci do podawania dożylnego) w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem; 1.2 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z delecjami w eksonie 19. lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR do leczenia z wykorzystaniem amiwantamabu (w postaci do podawania dożylnego) w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem w drugiej i kolejnych liniach leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji).

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:

- Rybrewant, *amivantamab*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol. 7 ml., kod GTIN: 05413868120646:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgia

Wnioskodawca

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24

02-135 Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Rybrewant, (amiwantamab) we wskazaniu leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20. EGFR do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem amiwantamabu (w postaci do podawania dożylnego) w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem oraz leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z delecjami w eksonie 19. lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR do leczenia z wykorzystaniem amiwantamabu (w postaci do podawania dożylnego) w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem w drugiej i kolejnych liniach leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Rybrewant, (amivantamabum) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka obejmuje:



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 Rybrewant

Opakowanie	Wariant	CZN [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]
350 mg, 1 fiol. 7 ml	Bez RSS			
	Z RSS			

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34)

Definicja

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

Nowotwory płuca wywodzą się z komórek wyściełających drogi oddechowe i są również nazywane nowotworami oskrzelopochodnymi. Ich miejscem powstawania są oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych. Gdy chodzi o nowotwory pochodzące z dużych oskrzeli, mówimy o nowotworach zlokalizowanych centralnie (położonych w pobliżu śródpiersia), natomiast guzy pochodzące z drobnych oskrzelików mają zazwyczaj położenie „obwodowe”, czyli zlokalizowane na obwodzie płuca. Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

Głównym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka płuca stanowiącym 80% - 90% wszystkich przyczyn, jest palenie papierosów, zarówno czynne (20x większe ryzyko niż u osób niepalących) jak i bierne np. dzieci i współmałżonkowie palaczy (3x większe zagrożenie).

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdz. 2 APD Wnioskodawcy.

Alternatywne technologie medyczne

W analizowanej populacji chorych (EGFR⁺ 1L oraz cEGFR 2L+) jako komparatory dla ocenianej interwencji przyjęto następujące opcje terapeutyczne: chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny (P-CTH), która składa się z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i jednego z leków obejmujących pemetreksed, paklitaksel, docetaksel, gemcytabinę, winorelbinę lub etopozyd.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano 3 opinie eksperckie. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Według ekspertów oceniane technologie medyczne są rekomendowane, aczkolwiek mogą nieść za sobą wiele zdarzeń niepożądanych. Eksperci wskazują na brak wystarczającej wiedzy na temat działań niepożądanych związanych ze stosowaniem amiwantamabu i lazertynibu, w tym sposobów łagodzenia ich nasilenia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

EGFR²⁰ 1L (badanie PAPILON)

AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX

- **Punkty końcowe:**
 - PFS (BICR)
 - PFS (badacz)
 - OS
 - TTD
 - Jakość życia
- **PFS (BICR):**
 - Redukcja ryzyka progresji choroby o 60%
 - [HR=0,40 (95%CI: 0,30; 0,53), p<0,001]
 - Cross-over z grupy KAR + PMX; monoterapia AMI: 66% spośród 107 pacjentów z progresją
- **PFS (badacz):**
 - Redukcja ryzyka progresji choroby o 62%
 - [HR=0,38 (95%CI: 0,29; 0,51), p<0,001]
- **OS (z dostosowaniem do cross-over i bez):**
 - Mediana obserwacji: 14,9 msc. oraz 20,9 msc.; wyniki nieistotne statystycznie
 - HR (95% CI):
 - IPCW: 0,52 (0,28–0,94), p=0,031
 - TSE: 0,55 (0,31–0,92), p=0,032
 - RPSFT: 0,60 (0,32–1,12)
- **TTD:**
 - Redukcja ryzyka dyskontynuacji leczenia o 62,2%
 - [HR=0,378 (95%CI: 0,283; 0,505), p<0,0001]
- **Jakość życia:**
 - Globalna ocena stanu zdrowia (12 msc.): [RR=2,79 (95%CI: 1,76; 4,42), p<0,0001]
 - Funkcjonowanie fizyczne:
 - 6 msc.: [RR=1,36 (95%CI: 1,08; 1,71), p=0,008]
 - 12 msc.: [RR=1,98 (95%CI: 1,25; 3,14), p=0,014]

cEGFR 2L+ (badanie MARIPOSA-2)

AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX

- **Punkty końcowe:**
 - PFS (BICR)

- PFS (badacz)
- OS
- TTD (brak wyników w analizie klinicznej)
- Jakość życia
- **PFS (BICR):**
 - Redukcja ryzyka progresji choroby o 52%
 - [HR=0,48 (95% CI: 0,36; 0,64), p<0,001]
- **PFS (badacz):**
 - Redukcja ryzyka progresji choroby o 59%
 - [HR=0,41 (95%CI: 0,30; 0,54), p<0,0001]
- **TTD:**
 - W analizie (Passaro 2024, EMA 2024) nie przedstawiono wyników
- **Jakość życia:**
 - Globalna ocena stanu zdrowia (6 msc.): [RR=1,89 (95%CI: 1,44; 2,47), p<0,0001]
 - Funkcjonowanie fizyczne (6 msc.): [RR=2,58 (95%CI: 1,86; 3,56), p=0,006]

Analiza bezpieczeństwa

EGFRex20 1L (badanie PAPILON)

AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX

Wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonego porównania wskazują na istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia w grupie AMI IV + KAR + PMX zdarzeń niepożądanych takich jak: PFS w ocenie BICR, PFS w ocenie badacza, OS, TTD, jakość życia.

- AE ≥3. st. (RR: 1,41; 95% CI: od 1,19 do 1,68);
- AE prowadzące do przerwania leczenia (RR: 1,91; 95% CI: od 1,51; 2,41);
- AE prowadzące do zmniejszenia dawkowania (RR=2,31 95%CI: 1,34; 3,98);
- TEAE (RR=1,06 (95%CI: 1,02; 1,11);
- TRAE ≥3. st. (RR=1,80 (95%CI: 1,42; 2,28);
- TRSAE (RR=2,31 (95%CI: 1,34; 3,98).

cEGFR 2L+ (badanie MARIPOSA-2)

AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX

- AE ogółem (RR=1,07; 95% CI: 1,03; 1,11);
- AE ≥3. st. (RR=1,50; 95% CI: 1,27; 1,78);
- AE prowadzące do przerwania leczenia (RR=1,94; 95% CI: 1,56; 2,41);
- AE prowadzące do zmniejszenia dawkowania (RR=2,68; 95% CI: 1,86; 3,84);
- TEAE (RR=1,06; 95% CI: 1,02; 1,11);
- TRAE ≥3. st. (RR=1,80; 95% CI: 1,42; 2,28);
- TRSAE (RR=2,67; 95% CI: 1,59; 4,47)].

Analiza ekonomiczna

EGFRex20 1L

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie amiwantanabu w skojarzeniu z karboplatiną i premetreksedem komparatora jest droższe i skuteczniejsze [redacted]. W wariantcie bez RSS

oszacowany ICUR wyniósł 345 254 PLN/QALY. W wariancie uwzględniającym RSS ICUR wyniósł [REDACTED].

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [REDACTED] PLN.

cEGFR 2L+

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie amiwantanabu w skojarzeniu z karboplatiną i premetreksedem komparatora jest droższe i skuteczniejsze [REDACTED]. W wariancie bez RSS oszacowany ICUR wyniósł 1 886 851 PLN/QALY. W wariancie uwzględniającym RSS ICUR wyniósł [REDACTED].

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [REDACTED] PLN.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet wnioskodawcy przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów. W analizie przyjęto objęcie refundacją w ramach programu lekowego B.6 produktu leczniczego Rybrevant (350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem

- u dorosłych pacjentów z NDRP z obecną aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. w genie EGFR w pierwszej linii leczenia oraz
- u dorosłych pacjentów z NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie EGFR tj. z obecną delecją w eksonie 19. genu kodującego EGFR lub substytucji p.L858R w eksonie 21. genu kodującego EGFR, będących po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej TKI trzeciej generacji.

AWB wykazała wzrost wydatków inkrementalnych związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Rybrevant. Refundacja wnioskowanej interwencji:

- w populacji EGFRex20 1L w wariancie z RSS wiązać będzie się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o odpowiednio: [REDACTED] w pierwszym oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji.
- w populacji cEGFR 2L+ w wariancie z RSS wiązać będzie się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o odpowiednio: [REDACTED] w pierwszym oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS) i 2 rekomendacje pozytywne warunkowo (CDA-AMC). W rekomendacjach jako argument wskazywano wykazaną skuteczność kliniczną interwencji. W rekomendacjach kanadyjskich jako warunek refundacji wskazano obniżenie ceny oraz spełnienie kryteriów włączenia do terapii.

³ 217 641 PLN

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	Rybrewant, amivantamabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol. 7 ml., kod GTIN: 05413868120646,
Kod ATC	L01FX18
Droga podania	<i>i.v.</i>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Amiwantamab to w pełni ludzkie dwuswoiste przeciwciało na bazie IgG1 przeciwko EGFR-MET, o niskiej zawartości fukozy, o działaniu ukierunkowującym komórki odpornościowe na guzy z aktywującymi mutacjami EGFR, takimi jak delecje w eksonie 19, substytucja L858R w eksonie 21 i mutacje insercyjne eksonu 20. Amiwantamab wiąże się z domenami zewnątrzkomórkowymi EGFR i MET. Amiwantamab zakłóca funkcje sygnalizacyjne EGFR i MET poprzez blokowanie wiązania ligandu i wzmocnienie degradacji EGFR i MET, zapobiegając w ten sposób wzrostowi i progresji nowotworu. Obecność EGFR i MET na powierzchni komórek nowotworowych umożliwia również nakierowywanie na te komórki w celu ich zniszczenia przez komórki efektorowe układu immunologicznego, takie jak komórki NK (ang. natural killer) czy makrofagi, odpowiednio, poprzez zależną od przeciwciał cytotoksyczność komórkową (ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) i mechanizmy trogocytozy.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. Kryteria kwalifikacji 1.1. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20. EGFR do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem amiwantamabu (w postaci do podawania dożylnego) w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: - raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, - raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, - raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS); 2) obecność aktywującej insercji w eksonie 20. w genie EGFR potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 4) 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; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL); 10) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania amiwantamabu, karboplatyny, pemetreksedu określonych w odpowiednich ChPL; 12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.2. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z delecjami w eksonie 19. lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR do leczenia z wykorzystaniem: – amiwantamabu (w postaci do podawania dożylnego) w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem w drugiej i kolejnych liniach leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji) 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: - raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, - raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, - raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS);

	2) obecność mutacji aktywującej, delecji w eksonie 19. lub substytucji p.L858R w eksonie 21. EGFR potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL); 10) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania amiwantamabu, lazertynibu karboplatyny, pemetreksedu określonych w odpowiednich ChPL; 12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	09/12/2021
Zarejestrowane wskazania do stosowania	- w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NSCLC z delecjami w eksonie 19 genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub mutacje substytucyjną eksonu 21 L858R po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR (ang. tyrosine kinase inhibitor, TKI). - w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem w pierwszej linii leczenia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NSCLC z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 EGFR.
Status leku sierocego	Nie

Źródło: ChPL Rybrewant, uzgodniony PL 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/>);
- Polska Grupa Raka Płuca (PGRP) (<https://polgrp.org.pl/>);
- Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>);
- National Cancer Institute (NCI)
- <https://www.tripdatabase.com>;
- bazę danych medycznych PubMed.

Wyszukiwanie przeprowadzono 12.09.2025 r. Wyszukiwanie dotyczyło 2 populacji pacjentów z NDRP:

- z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20. EGFR do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem amiwantamabu (w postaci do podawania dożylnego) w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem oraz
- z delecjami w eksonie 19. lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR do leczenia z wykorzystaniem amiwantamabu (w postaci do podawania dożylnego) w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem w drugiej i kolejnych liniach leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji).

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty dla każdej z analizowanych populacji: NCCN 2025, ESMO 2025 oraz PTOK 2025.

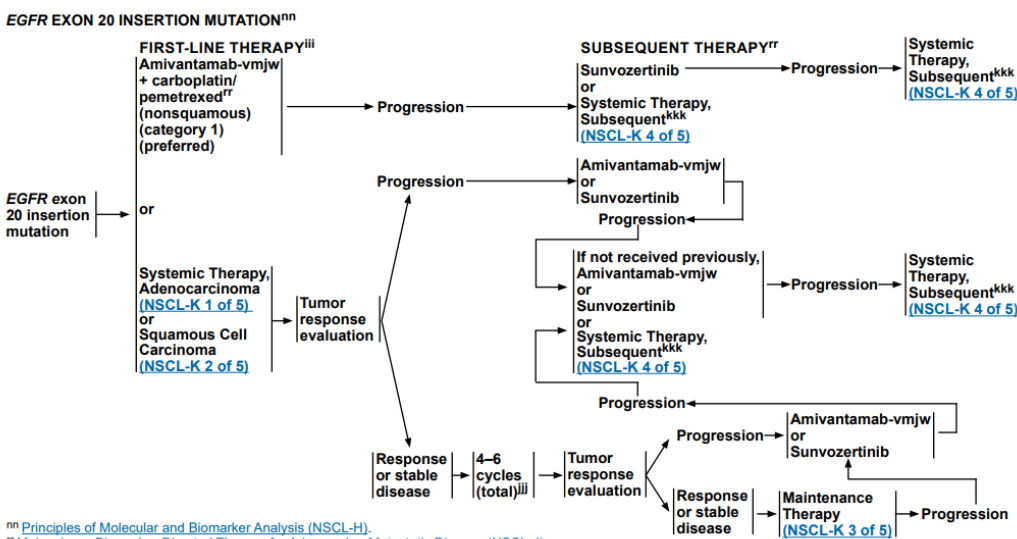
Wytyczne NCCN 2025 wskazują na możliwość zastosowania amiwantamabu w skojarzeniu z karboplatiną i pemetrekselem zarówno w populacji z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20. EGFR jak i z delecjami w eksonie 19. lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji).

Wytyczne PTOK 2025 nie wskazują na zastosowanie amiwantamabu we wnioskowanej populacji, jednak w ramach dokumenty dostępne są informacje na temat porównania jego skuteczności z samą ChT (PAPILLON). Wytyczne podkreślają obecny brak refundacji omawianej terapii.

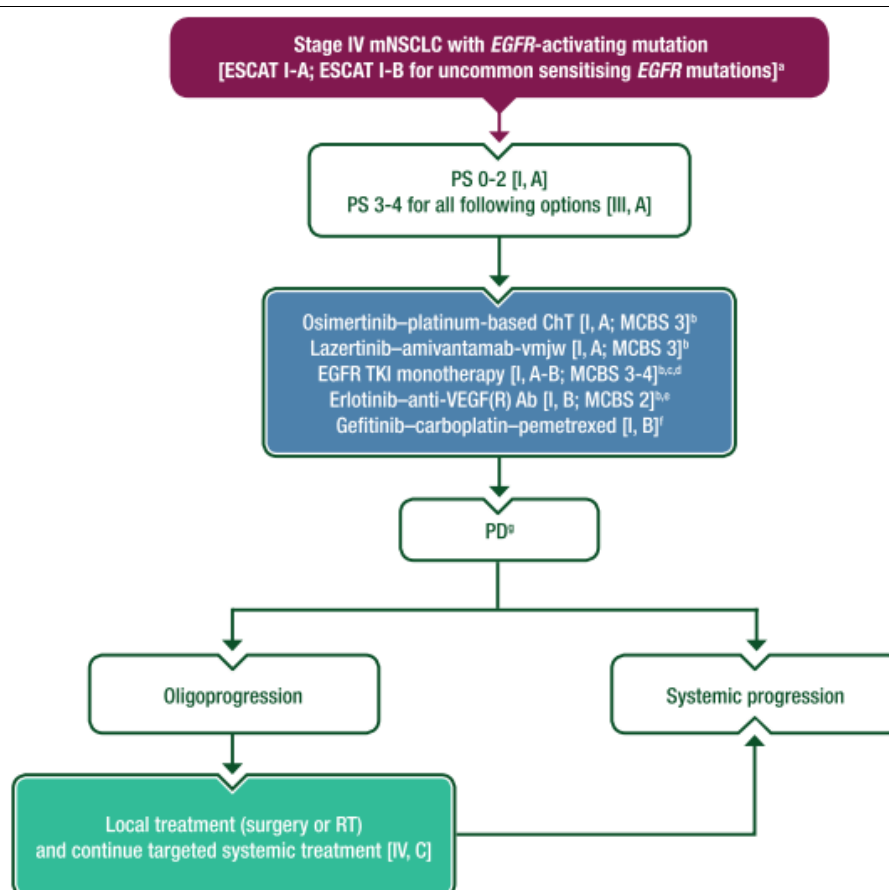
Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2025	Rekomendacje w leczeniu NDRP stopnia IIIA (chorzy niekwalifikujący się do resekcji), IIIB oraz IIIC: - Leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego jest radykalna RCHT lub — w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii — wyłączna RT (w obu sytuacjach dawka 60–66 Gy, z objęciem guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych węzły i śródpiersia po stronie guza) (I, A). - U chorych z nowotworem umiejscowionym w górnym otworze klatki piersiowej należy zastosować przedoperacyjną RCHT, a jeśli resekcja jest niemożliwa - wyłączną RCHT (III, A). - Postępowaniem z wyboru jest jednoczesna RT i CHT; sekwencyjne stosowanie tych metod jest dopuszczalne tylko w przypadku przeciwwskazań do ich równoczesnego stosowania (I, A). - Schematy CHT stosowane w ramach skojarzonej RCHT powinny zawierać pochodne platyny (I, A). - Nie ma uzasadnienia stosowanie CHT przed lub po zakończeniu RCHT (I, A). - U chorych z odpowiedzią lub stabilizacją po zakończeniu równoczesnej RCHT wskazana jest konsolidująca IT durwalumabem (I, A). Rekomendacje w leczeniu NDRP IV stopnia: - U chorych na uogólnionego NDRP wybór leczenia zależy od charakterystyki klinicznej, patomorfologicznej i molekularnej nowotworu oraz stanu chorego (I, A). - 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). - Chorzy z rearanżacją genu ALK w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej ALK drugiej lub trzeciej generacji (I, A). - Chorzy z rearanżacją genu ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej ROS1 (II, A). - Chorzy z rearanżacją genu NTRK w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać larotrektytib lub entrektytib (II, A). - Chorzy z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$, 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 $\geq 50\%$ można rozważać w przypadku dużej masy lub dynamiki nowotworu (I, A). - Chorzy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$, 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 karboplatiną, lub CHT jednolekową (I, A). - W drugiej linii leczenia można rozważyć CHT (docetaksel lub pemetrekselem), docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitory EGFR u chorych, którzy nie otrzymali wymienionych leków w pierwszej linii lub ozymertynib u chorych wcześniej leczonych inhibitorem EGFR pierwszej lub drugiej generacji (konieczne potwierdzenie mutacji T790M), inhibitory ALK przy rearanżacji genu ALK, immunoterapię (niwolumab lub atezolizumab), sotorasib przy mutacji G12C w genie KRAS, paliatywną RT albo leczenie objawowe (I, A). - U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B). - 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). - U chorych z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B). - U chorych z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub spowodowanych przerzutami w innych narządach należy rozważyć paliatywną RT (I, A). - U chorych z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej celowe jest wykonanie pleurodezy z użyciem talku (II, A). W badaniu III fazy MARIPOSA-2 porównano skuteczność amiwantamabu i CHT z lub bez lazertynibu wobec wyłącznej CHT u chorych z mutacjami aktywującymi w genie EGFR, u których doszło do progresji podczas leczenia pierwszej

	linii ozymertynibem. Mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosły — odpowiednio — 8,3 i 6,3 oraz 4,2 miesiąca (różnice znamienne na korzyść obu schematów z udziałem amiwantamabu). Wartość CHT u chorych na NDRP z insercjami w 20. eksonie genu EGFR (około 12% chorych) jest ograniczona. W badaniu III fazy PAPILLON porównano skojarzenie amiwantamabu z CHT oraz wyłączną CHT podczas leczenia pierwszej linii chorych z wymienionym zaburzeniem i wykazano znamienne lepszy czas przeżycia wolnego od progresji w grupie ze skojarzonym leczeniem (mediany — odpowiednio — 11,4 i 6,7 miesiąca). Poważne działania niepożądane były częstsze u chorych otrzymujących amiwantamab z CHT (odpowiednio — 37% i 31%), ale przerwanie leczenia wskutek toksyczności stwierdzono u identycznego odsetka chorych (8%). Omawiana terapia nie jest obecnie refundowana. <u>Jakość dowodów naukowych</u> I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego) III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów. <u>Kategorie rekomendacji</u> A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej C — Wskazania określone indywidualnie
NCCN 2025 (mutacja insercji w eksonie 20)	Rekomendacje w leczeniu pierwszej linii leczenia NDRP z mutacją EGFR insercji w eksonie 20: Leczenie w przebiegu wykrycia mutacji EGFR przed 1 linią terapii systematycznej: - Preferowane schematy: Amivantamab-vmjw + karboplatyna/pemetrekse (niepłaskonabłonkowy) (kategoria 1) - Inne schematy: - Terapia systemowa gruczolakoraka/ raka płaskonabłonkowego  ⁿⁿ Principles of Molecular and Biomarker Analysis (NSCL-H). ^{tt} Molecular or Biomarker-Directed Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-J). ⁱⁱ Monitoring During Initial Therapy: Response assessment after 2 cycles, then every 2–4 cycles with CT of known or high-risk sites of disease (eg, chest, abdomen, pelvis) with or without contrast or when clinically indicated. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision. ^{ll} In general, 4 cycles of initial systemic therapy (ie, with carboplatin or cisplatin) are administered prior to maintenance therapy. However, if patient is tolerating therapy well, consideration can be given to continue to 6 cycles. ^{kkk} Monitoring During Subsequent Therapy or Maintenance Therapy: Response assessment with CT of known or high-risk sites of disease (eg, chest, abdomen, pelvis) with or without contrast every 6–12 weeks. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision. Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Version 8.2025, 08/15/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN. NSCL-25 Rysunek 1 Leczenie chorych na NDRP z mutacją insercji eksonu 20 Wszystkie rekomendacje mają poziom 2A, o ile nie wskazano inaczej. <u>Kategorie dowodów:</u> 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.
NCCN 2025 (mutacja substytucji L858R/ delecji w eksonie 21)	Rekomendacje w leczeniu drugiej i kolejnych linii leczenia NDRP z mutacją delecji w eksonie 19/ L858R w eksonie 21: Leczenie w przebiegu progresji po leczeniu ozymertynibem/amiwantamabem-vmjw + lazertynibem: Leczenie objawowe, systemowe, wielozmianowe:

	○ Amivantamab-vmjw (jeśli nie był wcześniej stosowany + karboplatyna + pemetreksed) (rak niepłaskonabłonkowy) (kategoria 1) – schemat preferowany ○ Leczenie systemowe dla gruczolakoraka/raka płaskonabłonkowego EGFR EXON 19 DELETION OR EXON 21 L858R MUTATIONSⁿⁿ SUBSEQUENT THERAPY^{tr} ^o IGTA therapy (eg, cryotherapy, microwave, radiofrequency) may be an option for select patients. See Principles of Image-Guided Thermal Ablation Therapy (NSCL-D). ⁿⁿ Principles of Molecular and Biomarker Analysis (NSCL-H). ^{tr} Molecular or Biomarker-Directed Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-J). ^{tt} Prophylactic anticoagulation is recommended at the time of initiation to prevent venous thromboembolic events. ^{yy} Beware of flare phenomenon in subset of patients who discontinue tyrosine kinase inhibitor (TKI). If disease flare occurs, restart TKI. ^{zz} Clinical trials have included up to 3 to 5 progressing sites. ^{aaa} Consider a biopsy at time of progression to rule out small cell lung cancer (SCLC) transformation (approximately 6%) and biopsy or plasma testing to evaluate mechanisms of resistance. See Principles of Molecular and Biomarker Analysis (NSCL-H) and NCCN Guidelines for Small Cell Lung Cancer. ^{bbb} Definitive local therapy of CNS disease can include asymptomatic lesions at risk for symptomatic progression based on factors including site, location, and edema. ^{ccc} Not an option for <i>EGFR</i> S768I, L861Q, and/or G719X mutations. ^{ddd} Afatinib + cetuximab may be considered in patients with disease progression on <i>EGFR</i> TKI therapy. ^{eee} The data in the second-line setting suggest that programmed cell death protein 1 (PD-1)/PD-L1 inhibitor monotherapy is less effective, irrespective of PD-L1 expression, in <i>EGFR</i> exon 19 deletion or exon 21 L858R, ALK+ NSCLC. Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Rysunek 2 Schemat leczenia II i kolejnych linii NDRP z mutacją w eksonie 19/mutacją L858R po niepowodzeniu leczenia inhibitorami EGFR 3 generacji (ozymertynibem) Wszystkie rekomendacje mają poziom 2A, o ile nie wskazano inaczej. Kategorie dowodów: • 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.
ESMO 2025	Zalecenia dotyczące leczenia NDRP z mutacjami EGFR: • Rekomendacje w leczeniu NDRP z mutacją insercji w eksonie 20: ○ Afatinib [I, B; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 4] lub ozymertynib [III, B] jest ogólnie zalecany u pacjentów z dużą, nieczęstą mutacją EGFR insercyjną w eksonie 20, uwrażliwiającą. ○ U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z mutacją insercji w eksonie 20 EGFR, schemat amiwantamab-vmjw—karboplatyna—pemetreksed jest ogólnie zalecany jako leczenie pierwszej linii [I, B; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 3]. • Rekomendacje w leczeniu NDRP z mutacją substytucji L858R/ delecji w eksonie 21: ○ Preferowany jest schemat leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI) receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) trzeciej generacji jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z klasyczną aktywującą mutacją EGFR (ex19del lub ex21 L858R) [I, A], w monoterapii lub terapii skojarzonej: ozymertynib [wynik w skali ESMO-MCBS (MCBS) v1.1: 4]; ozymertynib—pemetreksed—chemioterapia oparta na platynie [wynik w skali ESMO-MCBS v1.1: 3]; lazertynib—amiwantamab-vmjw [wynik w skali ESMO-MCBS v1.1: 3]. ○ U pacjentów z wyjściowymi zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym, ozymertynib—PBC może być zalecany zamiast ozymertynibu [II, B]. ○ PBC [III, A] lub PBC—amiwantamab [I, A] [amiwantamab vmjw—karboplatyna—pemetreksed (ESMO-MCBS v1.1 punktacja: 3)] jest zalecane po progresji w monoterapii ozymertynibem, biorąc pod uwagę dodatkową toksyczność związaną z amiwantamabem.



Rysunek 3 Schemat leczenia pacjentów w stadium IV NDRP z mutacją aktywującą EGFR przed progresją
Poziom dowodów naukowych:

- I Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania kontrolowanego o dobrej jakości metodologicznej (niskie prawdopodobieństwo błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności.
- II Małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność.
- III Prospektywne badania kohortowe
- IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
- V Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

Kategorie rekomendacji:

- A Silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane
- B Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane
- C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalne
- D Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, ogólnie niezalecane
- E Silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, nigdy niezalecane

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
Chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny	W analizach ekonomicznej oraz wpływu na budżet przyjęto koszty również innych niż karboplatyna w skojarzeniu z pemetreksetem schematów chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny.	Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u chorych leczonych w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP z obecnymi aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20. EGFR zaleca się stosowanie amiwantamabu dodanego do karboplatyny i pemetreksedu, a w przypadku braku możliwości leczenia tym schematem – stosowanie chemioterapii dwulekowej opartej o pochodne platyny. Zalecane i refundowane w Polsce są schematy zawierające pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i jeden z leków obejmujących pemetrekse, paklitaksel, gemcytabinę, winorelbina, etopozyd i docetaksel, [REDACTED] [REDACTED] (Rozdz. 5.2 tabela 16 i 17) będąc komparatorem dla wnioskowanej interwencji.	Wybór zasadny

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

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa amiwantamabu (Rybrevant) stosowanego:

1. w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecną aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR_{ex20}, ang. epidermal growth factor receptor exon 20) – populacja EGFR_{ex20} 1L
2. w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem u dorosłych pacjentów z NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. common mutations in epidermal growth factor receptor gene) tj. z obecną:
 - delecję w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - substytucji p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), będących po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI, ang. tyrosine kinase inhibitor) trzeciej generacji – populacja cEGFR 2L+.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Populacja cEGFR 2L+		
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z najczęstszymi aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. common mutations in epidermal growth factor receptor gene) tj. z obecną: • delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub • substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) będący po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej (EGFR-TKI, ang. tyrosine kinase inhibitor) trzeciej generacji, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego	• Badania, w których uczestniczyli pacjenci z mutacjami innymi niż cEGFR, • badania, do których włączano pacjentów nieleczonych uprzednio EGFR-TKI.	Brak uwag.
Interwencja	Amiwantamab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesdem (AMI IV + KAR + PMX).	-	Brak uwag. Interwencja zgodna z treścią ChPL dla tego wskazania.
Komparatory	Chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny (P-CTH), która składa się z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i jednego z leków obejmujących pemetreksed, paklitaksel, docetaksel, gemcyabinę, winorelbinę lub etopozyd.	-	Brak uwag.
Punkty końcowe	• Przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji choroby, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.	-	Brak uwag. Wskazane punkty końcowe pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa

			przedmiotowej technologii medycznej
Typ badań	• Badania kliniczne z randomizacją, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne.	• Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne i badania bez grupy kontrolnej, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.	Wykluczono badania bez randomizacji, co stanowi ograniczenie analizy klinicznej.
Inne kryteria	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.	• Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.	Brak uwag.

Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Populacja EGFRex20 1L		
Populacja	Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecną aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFRex20, ang. epidermal growth factor receptor exon 20), spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.	• Badania, w których uczestniczyli pacjenci z mutacjami innymi niż EGFRex20, • badania, do których włączano pacjentów w kolejnych liniach leczenia systemowego.	Brak uwag.
Interwencja	Amiwantamab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem (AMI IV + KAR + PMX).	-	Brak uwag. Interwencja zgodna z treścią ChPL dla tego wskazania.
Komparatory	Chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny (P-CTH), która składa się z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i jednego z leków obejmujących pemetreksed, paklitaksel, docetaksel, gemcytabinę, winorelbinę lub etopozyd.	-	Brak uwag.
Punkty końcowe	• Przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji choroby, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.	-	Brak uwag. Wskazane punkty końcowe pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedmiotowej technologii medycznej
Typ badań	• Badania kliniczne z randomizacją, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne.	• Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne i badania bez grupy kontrolnej, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.	Wykluczono badania bez randomizacji, co stanowi ograniczenie analizy klinicznej..
Inne kryteria	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.	• Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.	Brak uwag.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją, w tym :

- w populacji EGFR²⁰ 1L: badanie PAPILLON porównujące skuteczność i bezpieczeństwo amiwantamabu skojarzonego z karboplatiną i pemetreksedem ze schematem dwulekowym opartym o pochodne platyny;
- w populacji cEGFR 2L+: badanie MARIPOSA-2 porównujące skuteczność i bezpieczeństwo amiwantamabu skojarzonego z karboplatiną i pemetreksedem ze schematem dwulekowym opartym o pochodne platyny.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla populacji EGFR²⁰ 1L i cEGFR 2L+

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
PAPILLON <u>Zhou 2023</u> <i>(Girard 2023, Lu 2024, Paz-Ares 2024, Filip 2024a, Ruge 2024, Goldman 2024, NCT04538664, EUCR2020-000633-40, Raport EMA)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development	<u>Badanie III fazy:</u> międzynarodowe, randomizowane, otwarte, równoległe, dwuramienne. <u>Okres obserwacji:</u> Data odcięcia 3.05.2023 r.: mediana okresu obserwacji 14,9 mies. Data odcięcia 31.10.2023 r.: mediana okresu obserwacji 20,9. <u>Hipoteza:</u> Superiority	<u>Interwencje:</u> • <u>AMI IV + KAR + PMX:</u> pemetreksed w dawce 500 mg/m² we wlewie dożylnym (IV) (z suplementacją witamin) w Dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu, w skojarzeniu z karboplatiną przez maksymalnie 4 cykle, a następnie jako monoterapia podtrzymująca do czasu progresji choroby + karboplatyna IV w dawce wyznaczanej w zależności od pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) 5 mg/ml/min przez maksymalnie 4 cykle + amiwantamab IV w dawce 1400 mg [1750 mg, jeśli masa ciała wynosi ≥80 kilogramów (kg)] raz w tygodniu do Dnia 1 Cyklu 2, a następnie 1750 mg (2100 mg, jeśli masa ciała wynosi ≥80 kg) w Dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu, począwszy od Cyklu 3 • <u>KAR + PMX:</u> pemetreksed IV w dawce 500 mg/m² (z suplementacją witamin) w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu, w skojarzeniu z karboplatiną przez maksymalnie 4 cykle, a następnie jako monoterapia podtrzymująca do czasu progresji choroby + Karboplatyna IV w dawce AUC 5 w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 4 cykle. Pacjenci w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię mogli przejść na leczenie amiwantamabem w monoterapii (w schemacie co 3	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek ≥18 lat; 2. Potwierdzone w badaniu histologicznym lub cytologicznym rozpoznanie nieplaskonabłonkowego NDRP w stadium III (lokalnie zaawansowanym) lub w stadium IV (przerzutowym) z udokumentowaną pierwotną mutacją aktywującą w postaci insercji EGFR²⁰. Podczas skringingu wymagane było dostarczenie kopii analiz laboratoryjnych celem udokumentowania obecności pierwotnej insercji w EGFR²⁰, w ocenie zgodnej z regulacjami dotyczącymi standardów jakości dla laboratoriów w Stanach Zjednoczonych CLIA (ang. Clinical Laboratory Improvement Amendments) lub akredytowanego laboratorium (poza terytorium Stanów Zjednoczonych); 3. Brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP. Wyjątek stanowiła adiuwantowa lub neoadiuwantowa P-CTH zakończona ≥12 mies. przed podpisaniem formularza świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym. Uprzednia, krótkotrwała (≤8 tyg.) monoterapia dopuszczonym EGFR-TKI (tj. GEF, ERL, AFA, DKM, OZM) była dozwolona w przypadku udokumentowanego (w dostarczonym badaniu obrazowym) braku odpowiedzi na leczenie oraz ustąpienia toksyczności związanych z leczeniem do momentu baseline, zaprzestania przyjmowania EGFR-TKI w okresie ≥2 tygodni lub równym 4 okresem półtrwania (w zależności od tego, który z nich był dłuższy) przed randomizacją; 4. Radioterapia miejscowa płuc ukończona ≥6 mies. przed randomizacją;	<u>Pierwszorzędowy:</u> (PFS) w ocenie niezależnej, zaslepionej komisji (BICR). <u>Pozostałe (wybrane):</u> • ORR; • CR; • PR; • SD; • PD; • OS; • DoR; • TTST; • PFS2; • TTSP; • profil bezpieczeństwa; • jakość życia; • eksploracyjne, w tym czas do przerwania leczenia (TTD).

		tygodnie) po udokumentowanej progresji choroby zgodnie z oceną BICR. <u>Grupa interwencji (AMI IV + KAR + PMX):</u> n=153 <u>Grupa kontrolna (KAR + PMX):</u> n=155	5. Radioterapia paliatywna poza obszarem płuc ukończona ≥ 7 dni przed randomizacją; 6. Obecność ≥ 1 mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W przypadku wykrycia wyłącznie 1 mierzalnej zmiany i konieczności dostarczenia tkanki guza na potrzeby wykonania biopsji w ramach skringingu, badania obrazowe wykonane ≥ 14 dni po przeprowadzeniu biopsji; 7. Stan sprawności ECOG 0–1; 8. Zgoda pacjenta na biopsję guza pod kątem badań genetycznych oraz na pobranie próbek krwi celem analiz w zakresie mutacji guza w trakcie trwania badania; 9. Prawidłowa funkcja narządów i szpiku, brak transfuzji czerwonych krwinek lub płytek krwi w czasie 7 dni przed wykonaniem oznaczeń laboratoryjnych: stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dl, całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9$ /l (przy braku stosowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów w czasie 10 dni przed data wykonania oznaczeń), liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9$ /l, AlAT i AspAT $\leq 3 \times$ GGN (przy braku przerzutów do wątroby), bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN (przy braku przerzutów do wątroby) lub w przypadku rozpoznania zespołu Gilberta z bilirubiną związaną w zakresie normy, klirens kreatyniny > 50 ml/min;	
MARIPOSA-2 <i>Passaro 2024</i> <i>(Popat 2024,</i> <i>Tomasini 2024,</i> <i>Gentzler 2024,</i> <i>Tufman 2024,</i> <i>NCT04988295,</i> <i>EUCTR2021-</i> <i>001825-33, Raport</i> <i>Europejskiej Agencji</i> <i>Leków (EMA))</i> <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development, LLC	<u>Badanie III fazy:</u> wieloośrodkowe, randomizowane, dwuramienne, otwarte <u>Okres obserwacji:</u> Data odcięcia 10.06.2023 r. mediana okresu obserwacji 8,7 mies. Data odcięcia 10.06.2023 r. mediana okresu obserwacji 18,1 mies. <u>Hipoteza:</u> Superiority	<u>Interwencje:</u> AMI IV + KAR + PMX: amiwantamab dożylnie w dawce 1400 mg (masa ciała pacjenta < 80 kg) lub w dawce 1750 mg (masa ciała pacjenta ≥ 80 kg) raz na tydzień (pierwszą dawkę leku podzielono dwa podania tj. na 350 mg w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia i pozostałą część dawki w 2. dniu pierwszego cyklu leczenia), kolejne dawki w 8. dniu pierwszego cyklu leczenia, 15. dniu pierwszego cyklu leczenia oraz w 1. dniu drugiego cyklu leczenia). Następnie, od 7. tygodnia leczenia, amiwantamab dożylnie w dawce 1750 mg (masa ciała pacjenta < 80 kg) lub w dawce 2100 mg (masa ciała pacjenta ≥ 80 kg) co 3 tyg. do momentu wystąpienia progresji choroby; karboplatyna dożylnie w dawce wyznaczonej w zależności od pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) 5 mg/ml/min do 4 cykli leczenia; pemetreksedu dożylnie w dawce 500 mg/m ² powierzchni ciała do momentu wystąpienia progresji choroby.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. Potwierdzone w badaniu histologicznym lub cytologicznym rozpoznanie nieplaskonabłonkowego NDRP w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR (delecje w eksonie 19. lub substytucja L858R w eksonie 21.) Z dostarczeniem kopii wyników testu z odpowiedniego, akredytowanego laboratorium; 3. Niepowodzenie uprzedniej monoterapii OZM (stosowanego w ostatniej, poprzedzającej włączenie do badania, linii leczenia). Terapia OZM stosowana w I linii leczenia choroby zaawansowanej miejscowo lub przerzutowej lub w II linii po wcześniejszej monoterapii EGFR-TKI I lub II generacji. Uprzednia terapia neoadiuwantowa i/lub adiuwantowa była dopuszczona o ile u pacjenta wystąpiła progresja do miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby w czasie ≥ 12 mies. Po przyjęciu ostatniej dawki, a następnie miała miejsce progresja w trakcie lub po zastosowaniu OZM w leczeniu nowotworu w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym. Wymagane zakończenie terapii OZM na ≥ 8 dni (4 okresy	<u>Pierwszorzędowy:</u> • PFS. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • ORR; • OS; • DoR; • TTST; • TTD; • PFS2; • TTSP.

		<u>Grupa interwencji:</u> AMI IV + KAR + PMX, n=131 <u>Grupa kontrolna:</u> KAR + PMX, n=263	póltrwania) przed randomizacją (tj. przyjęcie ostatniej dawki OZM nie później niż w 8. dniu); - Obecność ≥ 1 mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W przypadku wykrycia wyłącznie 1 mierzalnej zmiany i konieczności dostarczenia tkanki guza na potrzeby wykonania biopsji w ramach skringingu, badania obrazowe wykonane ≥ 14 dni po przeprowadzeniu biopsji; - Obecność leczonych przerzutów do mózgu pod warunkiem stabilnej klinicznie, bezobjawowej choroby wewnątrzczaszkowej leczonej GKS w stałych dawkach (≤ 10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów). Wcześniejsza radioterapia lub leczenie chirurgiczne nie było wymagane, a w przypadku uprzedniej terapii radykalnej zakończenie leczenia w czasie ≥ 14 dni przed randomizacją; - Stan sprawności ECOG 0-1; - Prawidłowa funkcja narządów i szpiku, brak transfuzji czerwonych krwinek lub płytek krwi w czasie 7 dni przed wykonaniem oznaczeń laboratoryjnych: stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dl, całkowita liczba neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (przy braku stosowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów w czasie 10 dni przed datą wykonania oznaczeń), liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, AIAT i AspAT $\leq 3 \times$ GGN (przy braku przerzutów do wątroby), bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN (przy braku przerzutów do wątroby) lub w przypadku rozpoznania zespołu Gilberta z bilirubiną związaną w zakresie normy, klirens kreatyniny >50 ml/min; - Ustąpienie toksyczności związanych z wcześniej stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym do stopnia 1. wg klasyfikacji CTCAE (w wersji 5.0) lub wyjściowego (z wyjątkiem łysienia (niezależnie od stopnia), neuropatii obwodowej (do stopnia ≤ 2) i niedoczynności tarczycy ustabilizowanej dzięki leczeniu hormonalnemu (do stopnia ≤ 2).	
--	--	--	---	--

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.1 oraz Aneksie C, rozdz. C.1. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w Aneksie C, oraz w rozdziale 4 i 7 AKL wnioskodawcy

4.1.1.2. Ocena syntezy wyników

W analizie klinicznej wnioskodawcy, wyniki badania PAPILLON prezentowano w oparciu o pierwotne publikacje. W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (ang. relative risk, RR) oraz różnicę ryzyka (ang. risk difference, RD). W przypadku zmiennych ciągłych w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. hazard ratio), wraz z 95% przedziałem ufności.

Analiza statystyczna badania MARIPOSA-2 dotyczyła obliczeń zmiennych dychotomicznych, które zaprezentowano jako parametry względne (RR) oraz bezwzględne (RD, NNT, NNH). NNT i NNH prezentowano gdy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną występowała statystycznie istotna różnica. RD był prezentowany gdy różnica między grupą badaną i kontrolną nie była statystycznie istotna. W analizie zostały także zaprezentowane wyniki autorów badania – wyrażone wartością p. Farmakokinetyczne punkty końcowe były prezentowane z 90% przedziałami ufności, a w pozostałych przypadkach punkty prezentowano z 95% przedziałami ufności. Akceptowany poziom istotności statystycznej wyniósł $p \leq 0,05$.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W AKL wnioskodawcy w przypadku badania PAPILLON nie przedstawiono eksploracyjnych PK (w tym TTD) zgodnie z SAP (ang. Statistical Analysis Plan).
- W AKL wnioskodawcy w przypadku badania MARIPOSA-2 nie przedstawiono eksploracyjnych punktów końcowych (w tym TTD) zgodnie z SAP (ang. Statistical Analysis Plan).
- Wyniki dot. jakości życia przedstawione w AKL wnioskodawcy nie odpowiadały wynikom z abstraktu konferencyjnego, podanego jako źródło.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 10 AKL wnioskodawcy)

- „W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania kliniczne bezpośrednio porównujące amiwantamab dodany do pemetreksedu i karboplatyny z chemioterapią, która składała się z pemetreksedu skojarzonego z karboplatiną (MARIPOSA-2, PAPILLON). Nie zidentyfikowano badań porównujących interwencję z pozostałymi schematami dwulekowej chemioterapii stanowiących komparator w niniejszej analizie. (...)”
- „W ramach przeprowadzonej analizy nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa AMI w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. (...)”

4.1.1.3. Ocena badań

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono kwerendy odnoszące się bezpośrednio do interwencji, z zastosowaniem dodatkowego filtru – zawężenie pod względem daty rejestracji wnioskowanej technologii) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych). Przeszukano również prawidłowy zakres źródeł danych.

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, przeprowadzono wg skali Cochrane. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu oceniono z wykorzystaniem narzędzia RoB2.

Wyniki oceny jakości badań PAPILLON i MARIPOSA-2 wg wnioskodawcy, które zostały zweryfikowane przez analityków Agencji, zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Szczegółowa charakterystyka i ocena wiarygodności badań została przedstawiona w Aneksie B AKL wnioskodawcy.

Tabela 8. Skrócona ocena wiarygodności badania PAPILLON i MARIPOSA-2 wg skali Cochrane (RoB2)

Parametr	PAPILLON	MARIPOSA-2
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	niskie	niskie
Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	niskie	niskie

Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie	niskie
Podsumowanie	niskie	niskie

Ocena wiarygodności wystąpienia ryzyka błędu systematycznego w wymienionych w tabeli parametrach została wykazana jako niska w przypadku obu badań.

Wnioskodawca dokonał również oceny przeglądów systematycznych za pomocą skali AMSTAR 2. Jakość uwzględnionych w AKL wnioskodawcy przeglądów systematycznych Papassotiropoulou 2024, Zhang 2024 i John 2023 została oceniona jako wiarygodność krytycznie niska, a w przypadku przeglądów systematycznych Mei 2025, Liu 2024 – jako niska. Szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych przedstawiono w Aneksie D.7 AKL wnioskodawcy.

Oceny przeprowadzone przez wnioskodawcę zostały zweryfikowane w trakcie prac nad przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym i są prawidłowe.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu PAPILLON cross-over z grupy kontrolnej dotyczył 65 ze 107 pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby, co może zaciągać różnice w całkowitym przeżyciu między grupami, i utrudnić ocenę wpływu amiwantamabu na ten PK.
- W badaniu PAPILLON wymagane było wykonanie obrazowania mózgu u wszystkich pacjentów na początku badania, natomiast późniejsze obrazowanie było przeprowadzane zgodnie z lokalnymi standardami. Może to prowadzić do różnic w częstotliwości i jakości oceny stanu pacjentów w poszczególnych ośrodkach.
- W badaniu PAPILLON nie zidentyfikowano jasnego wzorca zdarzeń toksycznych prowadzących do zgonów w grupie amiwantamabu z chemioterapią, które nastąpiły w ciągu 30 dni od ostatniej dawki leku.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 10 AKL wnioskodawcy)

- „Badania randomizowane PAPILLON, MARIPOSA i MARIPOSA-2 uwzględniały pacjentów rasy białej, ale też i tych pochodzenia azjatyckiego. Niemniej przeprowadzone analizy warstwowe wykazały, że terapia z zastosowaniem AMI jest skuteczna niezależnie od m.in. rasy chorego (Aneksy E.1.1, E.2.1, E.3.1)”
- „Badania PAPILLON, MARIPOSA, MARIPOSA-2 zaprojektowano jako badanie niezaślepienie, co może wpływać na ocenę punktów końcowych w szczególności związanych z progresją choroby i odpowiedzią na leczenie a także na ocenę jakości życia i profilu bezpieczeństwa. (...)”
- „Badanie MARIPOSA-2 nie zostało zakończone, a planowana data uzyskania wyników dla końcowej oceny przeżycia całkowitego to połowa 2025 roku. (...)”
- „Badanie PAPILLON nie zostało zakończone, a planowana data uzyskania wyników dla końcowej oceny przeżycia całkowitego to czwarty kwartał 2025 roku. (...)”
- „W badaniu FLAURA, stanowiącym podstawę rejestracji ozymertynyb w pierwszej linii zaawansowanego NDRP ramię kontrolne stanowiły erlotynyb i gefitynyb, nie ujęto tam natomiast afatynyb.”

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

EGFRex20 1L (badanie PAPILLON)

Skuteczność leczenia schematem AMI IV + KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L oceniono na podstawie randomizowanego badania PAPILLON. Pierwszorzędowy PK stanowiło przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji (BICR). Pozostałe PK uwzględnione w analizie skuteczności stanowiły: przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), czas do kolejnej terapii (TTST), przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2), czas do objawowej progresji choroby (TTSP) oraz eksploracyjne PK, w tym czas do przerwania leczenia (TTD).

Mediana dla krótszego okresu obserwacji w badaniu wynosiła 14,9 msc. (dla wyników prezentowanych w publikacji pełnotekstowej Zhou 2023), natomiast w przypadku dłuższego okresu obserwacji – 20,9 msc. (raport EMA 2024).

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla PK OS, PFS, TTD. Pozostałe wyniki przedstawiono w rozdz. 5.1 AKL wnioskodawcy.

PFS

W ocenie BICR w grupie pacjentów stosujących AMI IV + KAR + PMX wykazano redukcję ryzyka progresji choroby o 60%, w porównaniu do grupy pacjentów stosujących KAR + PMX [HR=0,40 (95%CI: 0,30; 0,53), $p<0,001$]. Mediana PFS wyniosła 11,4 msc. w grupie interwencji i 6,7 msc. w grupie kontrolnej. Cross-over z grupy KAR + PMX do monoterapii AMI objął 66% spośród 107 pacjentów z progresją.

W ocenie badacza w grupie pacjentów stosujących AMI IV + KAR + PMX wykazano redukcję ryzyka progresji choroby o 62%, w porównaniu do grupy pacjentów stosujących KAR + PMX [HR=0,38 (95%CI: 0,29; 0,51), $p<0,001$]. Mediana PFS wyniosła 12,9 msc. w grupie interwencji i 6,9 msc. w grupie kontrolnej.

Tabela 9. Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON)

Mediana okresu obserwacji	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]
14,9 msc.	153	11,4 mies. [9,8; 13,7]	155	6,7 mies. [5,6; 7,3]	0,40 [0,30; 0,53]
PFS w ocenie badacza					
14,9 msc.	153	12,9 mies. [11,4; 16,7]	155	6,9 mies. [6,2; 8,3]	0,38 [0,29; 0,51]

OS

Wnioskodawca przedstawił wyniki z dostosowaniem ze względu na cross-over w badaniu i bez dostosowania.

Wyniki bez dostosowania zostały przedstawione w raporcie EMA 2024 i publikacji głównej. Zarówno dla mediany okresu obserwacji 14,9 msc., jak i mediany 20,9 msc. wyniki były nieistotne statystycznie.

Wyniki z dostosowaniem ze względu na cross-over zostały przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Lu 2024. W badaniu PAPILLON cross-over z grupy kontrolnej dotyczył 65 ze 107 pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby. Oszacowania przeprowadzono przy użyciu zalecanych metod statystycznych, w tym IPCW (ang. inverse probability of censoring weighting), TSE (ang. two-stage estimation) oraz RPSFT (ang. rank-preserving structural failure time). Przeprowadzono szereg analiz wrażliwości dla każdej z metod, a po korygowaniu o efekt zastosowania amiwantamabu w 2L w ramieniu chemioterapii, współczynniki hazardu dla OS (95% przedział ufności) uzyskane metodami IPCW, TSE i RPSFT wyniosły odpowiednio 0,52 (0,28–0,94), 0,55 (0,31–0,92) i 0,60 (0,32–1,12). Wyniki IS otrzymano w przypadku metody IPCW ($p=0,031$) i TSE ($p=0,032$).

Tabela 10. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON)

Mediana okresu obserwacji	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]
Z dostosowaniem ze względu na cross-over (metody odpowiednio IPCW, TSE, RPSFT)					
14,9 msc.	153	bd	155	bd	0,52 [0,28; 0,94]*
	153	bd	155	bd	0,55 [0,31; 0,92]**
	153	bd	155	bd	0,60 [0,32; 1,12***]
Bez dostosowania					
20,9 msc.	153	NE mies.**** [28,32; NE]	155	28,58 mies. [24,38; NE]	0,756 [0,501; 1,142]
14,9 msc.	153	NE mies. [NE; NE]	155	24,4 mies. [22,1; NE]	0,67 [0,42; 1,09]

* IPCW (ang. inverse probability of censoring weighting) – metoda dostosowania populacji, w której zidentyfikowanym czynnikiem prognostycznym różniącym się między populacjami przypisywane są odpowiednie wagi, celem skorygowania błędu selekcji związanego z cenzurowaniem pacjentów którzy zmienili terapię w ramach cross-over

** TSE (ang. two-stage estimation) – estymacja dwuetapowa, która ma na celu oszacowanie efektu zmiany terapii przy uwzględnieniu innych czasów przeżycia pacjentów, którzy zmienili terapię w ramach cross-over.

*** RPSFT (ang. rank-preserving structural failure time) – model, w którym przyjmuje się istnienie wspólnego efektu leczenia dla pacjentów, którzy zmienili terapię w ramach cross-over oraz pacjentów, którzy w procesie randomizacji zostali przydzieleni do grupy badanej.

****NE (ang. not estimable) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania – dane niedojrzałe

Zgodnie z wytycznymi NICE 2024 rekomendowane jest podejście oparte na testowaniu wrażliwości z wykorzystaniem różnych metod, w tym RPSFT, IPCW i TSE, aby zapewnić wiarygodność wniosków.

TTD

W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono wyników dla PK TTD, w związku z czym analitycy Agencji przedstawili wyniki na podstawie raportu EMA 2024. W grupie pacjentów stosujących AMI IV + KAR + PMX wykazano redukcję ryzyka dyskontynuacji leczenia o 62,2%, w porównaniu do grupy pacjentów stosujących KAR + PMX [HR=0,378 (95%CI: 0,283; 0,505), $p<0,0001$].

Jakość życia

Wyniki oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 przedstawiono na podstawie AKL wnioskodawcy.

Wykazano IS różnice na korzyść interwencji w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia w 12 msc. [RR=2,79 (95%CI: 1,76; 4,42), $p<0,0001$] oraz w zakresie funkcjonowania fizycznego w 6 msc. [RR=1,36 (95%CI: 1,08; 1,71), $p=0,008$] i 12 msc. [RR=1,98 (95%CI: 1,25; 3,14), $p=0,014$].

Tabela 11. Odsetek pacjentów z poprawą lub stabilną oceną jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFR 2L+ (PAPILLON)

Domena	Okres obserwacji	AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNT [95% CI]*
Globalna ocena stanu zdrowia	6 msc.	83/153 (54%)	67/155 (43%)	1,25 [1,00; 1,58]	RD = 0,11 [-0,001; 0,22]
	12 msc.	55/153 (36%)	20/155 (13%)	2,79 [1,76; 4,42]	NNT = 5 [4; 8]
Funkcjonowanie fizyczne	6 msc.	87/153 (57%)	65/155 (42%)	1,36 [1,08; 1,71]	NNT = 7 [4; 26]
	12 msc.	43/153 (28%)	22/155 (14%)	1,98 [1,25; 3,14]	NNT = 8 [5; 21]

* obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityków Agencji

W AKL wnioskodawcy wyniki dot. jakości życia przedstawiono na podstawie abstraktu konferencyjnego Paz-Ares 2024. Stwierdzono niezgodność między danymi przedstawionymi w powyższym abstrakcie a danymi zawartymi w AKL wnioskodawcy. W związku z powyższym, w celu weryfikacji, odwołano się do danych źródłowych opublikowanych w abstrakcie konferencyjnym Paz-Ares 2024. Należy przy tym zaznaczyć, że abstrakt odnosił się wyłącznie do okresu obserwacji 6 msc.

Wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. Patient-reported outcome, PRO) oceniano przy użyciu kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i PROMIS-PF 8c. W 6. miesiącu odsetek pacjentów z poprawą lub stabilizacją funkcjonowania fizycznego wyniósł 54% w grupie interwencji i 41% w grupie kontrolnej ($p<0,02$). Odsetek pacjentów z poprawą lub stabilizacją w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia wyniósł 51% w grupie interwencji i 42% w grupie kontrolnej ($p>0,05$).

cEGFR 2L+ (badanie MARIPOSA-2)

Skuteczność leczenia schematem AMI IV+KAR+PMX w populacji cEGFR 2L+ oceniono na podstawie randomizowanego badania MARIPOSA-2. Pierwszorzędowy PK stanowiło przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji (BICR). Pozostałe PK uwzględnione w analizie skuteczności stanowiły: przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), czas do kolejnej terapii (TTST), przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2), czas do objawowej progresji choroby (TTSP) oraz eksploracyjne PK, w tym czas do przerwania leczenia (TTD).

W AKL przedstawiono wyniki dla dwóch okresów obserwacji: mediana 8,7 miesiąca i mediana 18,1 miesiąca.

Opisy pozostałych punktów końcowych znajdują się w rozdziale 5.4.

PFS

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji w ocenie BICR. W grupie leczonej AMI IV + KAR + PMX zaobserwowano o 52% mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby w porównaniu do grupy kontrolnej KAR + PMX. Mediana PFS została osiągnięta w obu grupach. Zaobserwowana różnica dla PFS jest istotna statystycznie.

Ponadto, szacowany udział chorych z raportowanym PFS w 12 miesiącu obserwacji wyniósł 22% w grupie badanej, a w grupie kontrolnej 13%.

Tabela 12. Przeżycie wolne od progresji dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ w ocenie BICR

Mediana czasu obserwacji	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
8,7 miesiące	131	6,3 miesiąca [5,6; 8,4]	263	4,2 miesiąca [4,0; 4,4]	0,48 [0,36; 0,64]	<0,001

OS

Przeżycie całkowite stanowiło drugorzędowy punkt końcowy badania MARIPOSA-2.

W grupie interwencji wykazano redukcję ryzyka zgonu o 27%, w porównaniu do grupy kontrolnej [HR=0,73 (95%CI: 16,0; 22,4), p=0,0386]. Mediana OS została osiągnięta w obu grupach. W grupie interwencji odnotowano 50% zgonów, a w grupie kontrolnej 60%.

Ponadto, spodziewana jest kolejna publikacja dla dłuższego okresu obserwacji OS.

Tabela 13. Przeżycie całkowite dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+

Mediana czasu obserwacji	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
18,1 miesiące	131	17,7 miesiąca [16,0; 22,4]	263	15,3 miesiąca [13,7; 16,8]	0,73 [0,54; 0,99]	0,0386
8,7 miesiące	131	b.d.	263	b.d.	0,77 [0,49; 1,21]	0,25

TTD

W analizie klinicznej wnioskodawcy (w publikacji źródłowej Passaro 2024 oraz EMA 2024) nie przedstawiono wyników dla punktu końcowego TTD.

Jakość życia

Wykazano IS różnice na korzyść interwencji w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia w 6 msc. [RR=1,89 (95%CI: 1,44; 2,47), p<0,0001] oraz w zakresie funkcjonowania fizycznego w 6 msc. [RR=2,58 (95%CI: 1,86; 3,56), p=0,006].

Tabela 10. Odsetek pacjentów z poprawą lub stabilną oceną jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)

Domena	Okres obserwacji	AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	wartość p
Globalna ocena stanu zdrowia	6 miesięcy	64/131 (49%)	68/263 (26%)	1,89 [1,44; 2,47]	NNT = 5 [4; 8]	0,0001
Funkcjonowanie fizyczne	6 miesięcy	59/131 (45%)	46/263 (29%)	2,58 [1,86; 3,56]	NNT = 4 [3; 6]	0,006

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa**EGFRex20 1L (badanie PAPILLON)**

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla krótszej mediany okresu obserwacji, tj. 14,9 msc.

Zdarzenia niepożądane (AE)

U 151 (100%) pacjentów z grupy interwencji i u 152 (98%) pacjentów z grupy kontrolnej odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych, w tym u 114 (75%) z grupy interwencji i u 83 (54%) AE ≥3. st.

Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść interwencji stwierdzono w częstości występowania: AE ≥3. st. [RR=1,41 (95%CI: 1,19; 1,68)], AE prowadzących do przerwania leczenia [RR=1,91 (95%CI: 1,51; 2,41)], AE prowadzących do zmniejszenia dawkowania [RR=2,14 (95%CI: 1,53; 2,99)], AE prowadzących do zaprzestania leczenia [RR=2,31 (95%CI: 1,34; 3,98)], zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*, TEAE) [RR=1,06 (95%CI: 1,02; 1,11)], TRAE ≥3. st. [RR=1,80 (95%CI: 1,42; 2,28)],

ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *Treatment-Related Serious Adverse Events, TRSAE*)* [RR=2,31 (95%CI: 1,34; 3,98)].

Tabela 14. Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON)

PK		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]**	RD/NNH [95% CI]**
AE	ogółem	151/151 (100%)	152/155 (98%)	1,02 [0,99; 1,05]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]
	≥3. st.	114/151 (75%)	83/155 (54%)	1,41 [1,19; 1,68]	NNH = 4 [3; 8]
AE prowadzące do przerwania leczenia	ogółem	104/151 (69%)	56/155 (36%)	1,91 [1,51; 2,41]	NNH = 3 [2; 4]
AE prowadzące do zmniejszenia dawkowania	ogółem	73/151 (48%)	35/155 (23%)	2,14 [1,53; 2,99]	NNH = 3 [2; 6]
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	ogółem	36/151 (24%)	16/155 (10%)	2,31 [1,34; 3,98]	NNH = 7 [4; 19]
TRAЕ	ogółem	151/151 (100%)	146/155 (94%)	1,06 [1,02; 1,11]	NNH = 17 [10; 52]
	≥3. st.	100/151 (66%)	57/155 (37%)	1,80 [1,42; 2,28]	NNH = 3 [2; 5]
SAE		56/151 (37%)	48/155 (31%)	1,20 [0,88; 1,64]	RD = 0,06 [-0,04; 0,17]
TRSAE*		36/151 (24%)	16/155 (10%)	2,31 [1,34; 3,98]	NNH = 7 [4; 19]
Zgon		7/151 (5%)	4/155 (3%)	1,80 [0,54; 6,01]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]
TRAЕ prowadzące do zgonu		3/151 (2%)	2/155 (1%)	1,54 [0,26; 9,09]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]

* nie odnaleziono w publikacji źródłowej

** obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityków Agencji

Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść interwencji stwierdzono w częstości występowania: neutropenii (dowolnego stopnia i ≥3. st.), zanokcicy (dowolnego stopnia i ≥3. st.), wysypki (dowolnego stopnia i ≥3. st.), IRR dowolnego stopnia, hipoalbuminemii (dowolnego stopnia i ≥3. st.), leukopenii ≥3. st., zapalenia skóry przypominającego trądzik (dowolnego stopnia i ≥3. st.), obrzęku kończyn dowolnego stopnia, zapalenia jamy ustnej dowolnego stopnia, COVID-19 dowolnego stopnia, hipokaliemii (dowolnego stopnia i ≥3. st.), gorączki dowolnego stopnia.

Tabela 15. Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane u ≥15% pacjentów dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON)

PK		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*
Neutropenia	ogółem	89/151 (59%)	70/155 (45%)	1,31 [1,05; 1,62]	NNH = 7 [4; 37]
	≥3. st.	50/151 (33%)	35/155 (23%)	1,47 [1,01; 2,12]	NNH = 9 [4; 182]
Zanokcica	ogółem	85/151 (56%)	0/155 (0%)	175,50 [10,99; 2803,29]	NNH = 1 [1; 2]
	≥3. st.	10/151 (7%)	0/155 (0%)	21,55 [1,27; 364,57]	NNH = 15 [9; 40]
Wysypka	ogółem	81/151 (54%)	12/155 (8%)	6,93 [3,94; 12,17]	NNH = 2 [1; 2]
	≥3. st.	17/151 (11%)	0/155 (0%)	35,92 [2,18; 592,03]	NNH = 8 [6; 16]
IRR	ogółem	63/151 (42%)	2/155 (1%)	32,33 [8,06; 129,79]	NNH = 2 [2; 3]
Hipoalbuminemia	ogółem	62/151 (41%)	15/155 (10%)	4,24 [2,53; 7,12]	NNH = 3 [2; 4]
	≥3. st.	6/151 (4%)	0/155 (0%)	13,34 [0,76; 234,79]	NNH = 25 [13; 156]
Leukopenia	≥3. st.	17/151 (11%)	5/155 (3%)	3,49 [1,32; 9,22]	NNH = 12 [7; 43]
Zapalenie skóry przypominające trądzik	ogółem	47/151 (31%)	5/155 (3%)	9,65 [3,95; 23,60]	NNH = 3 [2; 5]
	≥3. st.	6/151 (4%)	0/155 (0%)	13,34 [0,76; 234,79]	NNH = 25 [13; 156]
Obrzęk kończyn	ogółem	45/151 (30%)	16/155 (10%)	2,89 [1,71; 4,88]	NNH = 5 [3; 9]
Zapalenie jamy ustnej	ogółem	38/151 (25%)	9/155 (6%)	4,33 [2,17; 8,65]	NNH = 5 [3; 8]
COVID-19	ogółem	36/151 (24%)	21/155 (14%)	1,76 [1,08; 2,87]	NNH = 9 [5; 61]
Hipokaliemia	ogółem	32/151 (21%)	13/155 (8%)	2,53 [1,38; 4,62]	NNH = 7 [4; 20]

	≥3. st.	13/151 (9%)	2/155 (1%)	6,67 [1,53; 29,07]	NNH = 13 [8; 39]
Gorączka	ogółem	24/151 (16%)	9/155 (6%)	2,74 [1,32; 5,69]	NNH = 9 [5; 31]

* obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityków Agencji

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-Related Serious Adverse Events*, TRSAE)

IS różnice na niekorzyść interwencji stwierdzono w częstości występowania: neutropenii (dowolnego stopnia i ≥3. st.), zanokcicy (dowolnego stopnia i ≥3. st.), wysypki (dowolnego stopnia i ≥3. st.), IRR dowolnego stopnia, leukopenii ≥3 st., hipoalbuminemii dowolnego stopnia, zapalenia skóry przypominającego trądzik (dowolnego stopnia i ≥3. st.), obrzęku kończyn dowolnego stopnia, zapalenia jamy ustnej dowolnego stopnia, biegunki dowolnego stopnia.

Tabela 16. Poszczególne zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) raportowane u ≥15% pacjentów dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON)

PK		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*
Neutropenia	ogółem	85/151 (56%)	68/155 (44%)	1,28 [1,02; 1,61]	NNH = 8 [4; 76]
	≥3. st.	49/151 (32%)	34/155 (22%)	1,48 [1,02; 2,15]	NNH = 9 [4; 165]
Zanokcica	ogółem	84/151 (56%)	0/155 (0%)	173,45 [10,86; 2770,77]	NNH = 1 [1; 2]
	≥3. st.	10/151 (7%)	0/155 (0%)	21,55 [1,27; 364,57]	NNH = 15 [9; 40]
Wysypka	ogółem	81/151 (54%)	10/155 (6%)	8,31 [4,48; 15,42]	NNH = 2 [1; 2]
	≥3. st.	17/151 (11%)	0/155 (0%)	35,92 [2,18; 592,03]	NNH = 8 [6; 16]
IRR	ogółem	63/151 (42%)	1/155 (1%)	64,67 [9,08; 460,35]	NNH = 2 [2; 3]
Leukopenia	≥3. st.	17/151 (11%)	5/155 (3%)	3,49 [1,32; 9,22]	NNH = 12 [7; 43]
Hipoalbuminemia	ogółem	53/151 (35%)	10/155 (6%)	5,44 [2,88; 10,29]	NNH = 3 [2; 4]
Zapalenie skóry przypominające trądzik	ogółem	47/151 (31%)	4/155 (3%)	12,06 [4,46; 32,65]	NNH = 3 [2; 4]
Obrzęk kończyn	ogółem	39/151 (26%)	9/155 (6%)	4,45 [2,23; 8,86]	NNH = 4 [3; 8]
Zapalenie jamy ustnej	ogółem	36/151 (24%)	7/155 (5%)	5,28 [2,42; 11,49]	NNH = 5 [3; 8]
Biegunka	ogółem	23/151 (15%)	12/155 (8%)	1,97 [1,02; 3,81]	NNH = 13 [6; 263]

* obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityków Agencji

Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *Serious Adverse Events*, SAE)

Dla wszystkich SAE raportowanych u ≥2 pacjentów dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L wyniki były nieistotne statystycznie.

cEGFR 2L+ (badanie MARIPOSA-2)

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla mediany okresu obserwacji, tj. 8,7 msc.

U 130 (100%) pacjentów z grupy interwencji i u 227 (93%) pacjentów z grupy kontrolnej odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych (AE) ≥ 3. st. u odpowiednio 94 (72%) i 117 (48%) pacjentów.

Istotne statystycznie różnice pomiędzy AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX odnotowano w częstości występowania: AE ogółem [RR=1,07 (95% 1,03; 1,11)] AE ≥3. st. [RR=1,50 (95%CI: 1,27; 1,78)], AE prowadzących do przerwania leczenia [RR=1,94 (95%CI: 1,56; 2,41)], AE prowadzących do zmniejszenia dawkowania [RR=2,68 (95%CI: 1,86; 3,84)], AE prowadzących do zaprzestania leczenia [RR=4,98 (95%CI: 2,39; 10,40)], TRAE [RR=1,06 (95%CI: 1,02; 1,11)], TRAE ≥3. st. [RR=1,80 (95%CI: 1,42; 2,28)], TRSAE [RR=2,67 (1,59; 4,47)].

Tabela 10. Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania AMI IV + KAR+ PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+

PK		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI]
AE	ogółem	130/130 (100%)	227/243 (93%)	1,07 [1,03; 1,11]	NNH=15 [10; 30]
	≥3. st.	94/130 (72%)	117/243 (48%)	1,50 [1,27; 1,78]	NNH=4 [2; 7]
AE prowadzące do przerwania leczenia	ogółem	84/130 (65%)	81/243 (33%)	1,94 [1,56; 2,41]	NNH = 3 [2; 4]
AE prowadzące do zmniejszenia dawkowania	ogółem	53/130 (41%)	37/243 (15%)	2,68 [1,86; 3,84]	NNH = 3 [2; 6]
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	ogółem	24/130 (18%)	9/243 (4%)	4,98 [2,39; 10,40]	NNH = 6 [4; 13]
TRAE	ogółem	129/130 (99%)	210/243 (86%)	1,15 [1,09; 1,21]	NNH = 7 [5; 12]
	≥3. st.	87/130 (67%)	86/243 (35%)	1,89 [1,54; 2,33]	NNH = 3 [2; 4]
SAE		42/130 (32%)	49/243 (20%)	1,60 [1,13; 2,28]	NNH = 8 [4; 37]
TRSAE*		30/130 (23%)	21/243 (9%)	2,67 [1,59; 4,47]	NNH = 6 [4; 15]
Zgon		3/130 (2%)	3/243 (1%)	1,87 [0,38; 9,13]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]
TRAE prowadzące do zgonu		2/130 (2%)	1/243 (<1%)	3,74 [0,34; 40,84]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]

* nie odnaleziono w publikacji źródłowej

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

Analiza kosztów-użyteczności

Porównywane interwencje

- amiwantamab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem
- chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny (P-CTH), która składa się z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i jednego z leków obejmujących pemetreksed, paklitaksel, docetaksel, gemcytabinę, winorelbina lub etopozyd

Populacja docelowa

EGFRex20 1L

Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecną aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFRex20, ang. *epidermal growth factor receptor exon 20*), spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego

cEGFR 2L+

Dorośli pacjenci z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną:

- delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
- substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR),

będący po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej (EGFR-TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitor*) trzeciej generacji, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Perspektywa

Płatnika publicznego

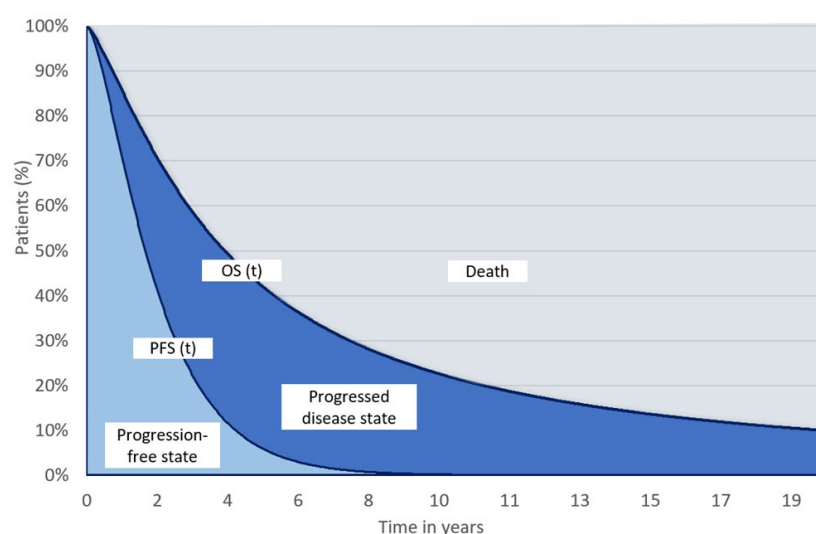
Horyzont czasowy

EGFRex20 1L

30 lat

cEGFR 2L+

15 lat

Model**Rysunek 4. Struktura modelu wnioskodawcy**

Analizę oparto o trójstanowy model podzielonego przeżycia (PSM, ang. partitioned survival model). Wykorzystano ekstrapolowane na horyzont dożywcni krzywe OS oraz PFS.

W modelu dla populacji cEGFR 2L+ istnieje możliwość rozróżnienia pacjentów z progresją choroby na pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub bez przerzutów. Stan „progresja choroby” jest dzielony na progresję choroby z przerzutami do OUN i progresję choroby bez przerzutów do OUN na podstawie danych dotyczących czasu do progresji wewnątrzczaszkowej (IC-PFS, ang. intracranial progression free survival) z badania MARIPOSA-2. W każdym cyklu modelu do stanu „progresja choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą IC-PFS dla pacjentów, u których wystąpiły przerzuty do OUN. Różnica między krzywą IC-PFS a krzywą PFS jest proporcją kohorty, u której wystąpiła progresja, ale bez przerzutów do OUN. Dane te zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości (scenariusz OUN).

W modelach uwzględniono śmiertelność z populacji generalnej na podstawie danych GUS.

Długość cyklu w modelach wynosi 1 tydzień.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu**Skuteczność kliniczna****EGFR^{2L+}**

Skuteczność wnioskowanej interwencji oraz komparatora przyjęto na podstawie wyników badania PAPILLON. W badaniu oceniano amiwantanab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem w porównaniu z karboplatiną i pemetreksesem. Technologia opcjonalną przyjętą w analizie jest chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny której skuteczność wnioskodawca przyjął jako tożsamą z karboplatiną w skojarzeniu z pemetreksesem.

Ze względu na dopuszczony w badaniu PAPILLON cross-over do amiwantanabu w monoterapii (po progresji, z ramienia karboplatyny w skojarzeniu z pemetreksesem), autorzy modelu przeprowadzili korektę wyników z wykorzystaniem metod IPCW, TSE oraz RPSFT. W analizie podstawowej wykorzystano korektę metodą IPCW.

cEGFR 2L+

Skuteczność wnioskowanej interwencji oraz komparatora przyjęto na podstawie wyników badania MARIPOSA-2. W badaniu oceniano amiwantanab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem w porównaniu z karboplatiną i pemetreksesem. Technologia opcjonalną przyjętą w analizie jest chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny której skuteczność wnioskodawca przyjął jako tożsamą z karboplatiną w skojarzeniu z pemetreksesem.

Uwzględnione koszty

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania aktywnego leczenia,
- koszty leczenia kolejnych linii,
- koszty leczenia po progresji,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia w wariancie podstawowym analizy przyjęto na podstawie wyników jakości życia zbieranych w badaniu MARIPOSA z wykorzystaniem EQ-5D-5L. Wykorzystano polski zestaw wartości (Golicki 2019). W analizie wrażliwości testowano użyteczności z publikacji Chouaid 2013 odnalezioną w przeprowadzonym przeglądzie użyteczności.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**5.2.1. Wyniki analizy podstawowej****EGFRex20 1L**

Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej w populacji EGFRex20 1L

Parametr	AMI + KAR + PMX	P-CTH
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		345 254
RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie amiwantanabu w skojarzeniu z karboplatiną i premetreksedem komparatora jest droższe i skuteczniejsze. W wariancie bez RSS oszacowany ICUR wyniósł 345 254 PLN/QALY. W wariancie uwzględniającym RSS ICUR wyniósł.

cEGFR 2L+

Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej w populacji cEGFR 2L+

Parametr	AMI + KAR + PMX	P-CTH
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [PLN]		

Parametr	AMI + KAR + PMX	P-CTH
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		1 886 851
RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie amiwantanabu w skojarzeniu z karboplatiną i premetreksedem komparatora jest droższe i skuteczniejsze [REDACTED]. W wariancie bez RSS oszacowany ICUR wyniósł 1 886 851 PLN/QALY. W wariancie uwzględniającym RSS ICUR wyniósł [REDACTED].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

EGFRex20 1L

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [REDACTED] PLN.

cEGFR 2L+

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [REDACTED] PLN.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

EGFRex20 1L

Probabilistyczna

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej wynosi (w wariancie uwzględniającym RSS) [REDACTED]

Deterministyczna

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę deterministycznej analizie wrażliwości w żadnym ze scenariuszy nie dochodzi do zmiany wnioskowania - [REDACTED]

cEGFR 2L+

Probabilistyczna

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej wynosi (w wariancie uwzględniającym RSS) [REDACTED]

⁴ 217 641 PLN

Deterministyczna

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę deterministycznej analizie wrażliwości w żadnym ze scenariuszy nie dochodzi do zmiany wnioskowania -

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	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?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
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	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	-

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Przeprowadzona walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała problemów strukturalnych. Dane wejściowe zostały zaimplementowane prawidłowo i zgodnie ze stanem rzeczywistym.

EGFRex20 1L

Przyjęty horyzont (30 lat) jest tożsamy z dożywotnim – do 30 roku w modelu ponad 99% pacjentów w ramieniu interwencji znalazło się w stanie 'zgon'.

Długoterminowy wpływ wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite jest niepewny ze względu na niedojrzałe dane z badania PAPILLON oraz ich ekstrapolację na horyzont dożywotni. W okresie obserwacji dla OS (20,9 miesiąca; wyniki z korektą cross-over dostępne są dla mediany okresu obserwacji równej 14,9 miesiąca) mediana nie została osiągnięta w ramieniu AMI+KAR+PEM. W medianie okresu obserwacji z w ramieniu interwencji modelu

Skuteczność komparatora (chemioterapii opartej o pochodne platyny) oparto o wyniki z badania PAPILLON gdzie w grupie kontrolnej oceniano karboplatinę w skojarzeniu z pemetreksedem. W praktyce stosowane są również

inne schematy, których koszty zostały prawidłowo uwzględnione w modelu. Może to prowadzić do niespójności między przyjętymi parametrami skuteczności i kosztowymi. Wielkość i kierunek wpływu ograniczenia na wyniki nie jest znany.

cEGFR 2L+

Przyjęty horyzont (15 lat) jest tożsamy z dożywotnim – do 15 roku w modelu 100% pacjentów w ramieniu interwencji znalazło się w stanie 'zgon'.

Skuteczność komparatora (chemioterapii opartej o pochodne platyny) oparto o wyniki z badania MARIPOSA-2 gdzie w grupie kontrolnej oceniano karboplatinę w skojarzeniu z pemetreksedem. W praktyce stosowane są również inne schematy, których koszty zostały prawidłowo uwzględnione w modelu. Może to prowadzić do niespójności między przyjętymi parametrami skuteczności i kosztowymi. Wielkość i kierunek wpływu ograniczenia na wyniki nie jest znany.

5.3.2. 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.

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

Perspektywa płatnika publicznego. Perspektywę płatnika publicznego i pacjenta uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Horyzont czasowy

2 letni (01.01.2026 – 31.12.2027)

Struktura modelu

W AWB wnioskodawcy dla każdej z populacji docelowych (EGFREX20 1L, cEGFR 2L+, EGFREX20 1L) analizowano 2 scenariusze: istniejący i nowy. W obu scenariuszach analizowano 3 warianty: podstawowy, minimalny oraz maksymalny. W modelu przebiegu leczenia w poszczególnych populacjach zaimplementowano z modelu ekonomicznego.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Do oszacowań wielkości populacji docelowej wykorzystano źródła:

- dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w zakresie dynamiki zmian zachorowalności na NDRP w Polsce,
- polskie dane literaturowe dotyczące odsetka typu NDRP, stadium zaawansowania choroby,
- dane zagraniczne dotyczące progresji choroby oraz obecności mutacji EGFR,
- dane literaturowe odnalezione w ramach przeglądu zleceń dotyczących wniosków refundacyjnych dla leków stosowanych w raku płuca na stronie AOTMiT oraz przeszukania baz danych medycznych PubMed (w tym Medline) oraz Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL),
- dane NFZ w zakresie liczb pacjentów leczonych z zastosowaniem EGFR-TKI w Polsce,
- konsensus ekspertów klinicznych przedstawione podczas Spotkania Doradczego z dnia 18. listopada 2024 r.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.5. Analizy Wpływu na budżet wnioskodawcy.

Udziały w rynku

Populacja EGFREX20 1L

W scenariuszu nowym przyjęto założenie, że udział w rynku dla schematów AMI + KAR + PMX i P-CTH wyniesie odpowiednio [redacted]. Szczegółowe rozpowszechnienie schematów P-CTH stosowanych w populacji EGFREX20 1L w scenariuszach opisano w AWB wnioskodawcy (rozdział „2.6. Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych w populacji docelowej”).

Populacja cEGFR 2L+.

W scenariuszu nowym przyjęto założenie, że udział w rynku dla schematów AMI + KAR + PMX i P-CTH wyniesie odpowiednio [redacted]. Szczegółowe rozpowszechnienie schematów P-CTH stosowanych w populacji cEGFR 2L+ w scenariuszach opisano w AWB wnioskodawcy (rozdział „2.6. Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych w populacji docelowej”).

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe (zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej):

- koszty leków (AMI, LAZ, leków dostępnych w ramach PL: AFA, OZM i katalogu chemioterapii: GEF, ERL, PMX, KAR, CIS, ETO, GEM, WIN, DOC, PAC),
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania,
- Koszty premedykacji (koszty leków dodatkowych),
- Koszty leczenia po progresji choroby (uwzględnione w populacji EGFRex20 1L i cEGFR 2L+),
- koszt leczenia AE,
- Koszty leczenia kolejnych linii (uwzględnione w populacji EGFRex20 1L i cEGFR 2L+),
- Koszty opieki terminalnej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność w populacjach EGFRex20 1L i cEGFR 2L+

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
populacja EGFRex20 1L	■	■
populacja cEGFR 2L+	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*		
populacja EGFRex20 1L	■	■
populacja cEGFR 2L+	■	■

*wartości dla minimalnej i maksymalnej liczby pacjentów, odpowiadają wariantom analizy wrażliwości testującym liczebność populacji EGFRex20 1L: A1 – minimalny, A2 – maksymalny;

**wartości dla minimalnej i maksymalnej liczby pacjentów, odpowiadają wariantom analizy wrażliwości testującym rozpowszechnienie AMI + KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L: C1 – minimalny, C2 – maksymalny;

***wartości dla minimalnej i maksymalnej liczby pacjentów, odpowiadają wariantom analizy wrażliwości testującym rozpowszechnienie AMI + KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+: E1 – minimalny, E2 – maksymalny;

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS (wariant podstawowy) – populacja EGFRex20 1L i cEGFR 2L+

Kategoria kosztów	EGFRex20 1L		cEGFR 2L+	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mln PLN]				
Koszty leków	■	■	■	■
W tym koszt AMI	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy [mln PLN]				
Koszty leków	■	■	■	■
w tym koszty leku AMI	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne [mln PLN]				
Koszty leków	■	■	■	■

Kategoria kosztów	EGFRex20 1L		cEGFR 2L+	
	I rok	II rok	I rok	II rok
w tym koszty leku AMI				
Koszty sumaryczne				

Refundacja wnioskowanej interwencji:

- w populacji EGFRex20 1L w wariancie z RSS wiązać będzie się ze
- w populacji cEGFR 2L+ w wariancie z RSS wiązać będzie się

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości testując parametry populacyjne, dotyczące udziałów leków, czas trwania terapii i perspektywę analizy. Szczegółowy opis parametrów analizy wrażliwości przedstawiono w AWB wnioskodawcy (rozdział „A.2.1. Warianty analizy wrażliwości”). Analiza scenariuszy skrajnych (wariant maksymalny i minimalny) stanowi część analizy wrażliwości.

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy wrażliwości łącznie dla wszystkich trzech populacji, co uniemożliwia ich rzetelną ocenę. Poszczególne warianty analizy wrażliwości modyfikowały parametry dla wybranych subpopulacji, dlatego zbiorcze przedstawienie wyników utrudnia identyfikację, który ze scenariuszy i w jakim stopniu wpłynął na zmianę wyniku i w obrębie jakiej populacji.

Dodatkowo, model nieprawidłowo generuje wyniki w populacji EGFRex20 1L dla wariantu A1 i A2, wynika to z przypisania testowanej liczby pacjentów tylko dla scenariusza istniejącego, natomiast w scenariuszu nowym, cały czas podstawiana jest wartość z scenariusza podstawowego. Ponadto, błędnie obliczany jest wariant C2, dla którego podstawiany jest nieprawidłowy udział AMI.

Poniżej przedstawiono wyniki dla wariantów, które w największy i najmniejszy sposób wpływają na zmianę wyników analizy podstawowej. Poprawiono oszacowania dla wariantu A1, A2 i C2.

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości – koszty całkowite inkrementalne [mln PLN]. Wariant z RSS

Populacja	Scenariusz	I rok	II rok
EGFRex20 1L	Scenariusz podstawowy		
	Wariant A1 - minimalny		
	Wariant C2 - maksymalny		
cEGFR 2L+	Scenariusz podstawowy		
	Wariant E1 - minimalny		
	Wariant E2 - maksymalny		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet dla wszystkich populacji (EGFRex20 1L, cEGFR 1L i cEGFR 2L+)

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	–
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?	Nie	Istnieją nowsze komunikaty opublikowane przed datą złożenia wniosku refundacyjnego (29.04.2025), niż wykorzystany w analizach komunikat NFZ (25.09.2024), np. Komunikat NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2025 r z dn. 26.03.2025.
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?	Nie	W AWB w scenariuszu nowym przyjęto przejęcie udziałów P-CTH w populacjach EGFRex20 1L i cEGFR 2L+.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	Tak	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	Tak	-

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

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Nieprawidłowo opisano wykorzystane kategorie kosztowe w AWB wnioskodawcy. W AWB wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia wykorzystania „kosztów leczenia po progresji” i „kosztów leczenia kolejnych linii” tylko w dwóch z trzech populacji (tj. EGFRex20 1L i cEGFR 2L+). W AE wnioskodawcy, powyższe koszty zostały zaimplementowane we wszystkich trzech populacjach. Dodatkowo w „Tabela 60. Koszty uwzględnione w analizie – podsumowanie” nie opisano „kosztów premedykacji” zaimplementowanych w modelu BIA.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kliniczne i kosztowe zaczerpnięte z analizy klinicznej i analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia tych analiz przekładają się również na ograniczenia niniejszej analizy.
- Oszacowanie liczebności populacji EGFRex20 1L i cEGFR 1L przeprowadzono z uwzględnieniem szeregu publikacji epidemiologicznych oraz opinii ekspertów klinicznych. Dla części parametrów dostępne były dane polskie, a dla części konieczne było wykorzystanie danych z innych państw. Dane literaturowe dla niektórych parametrów cechowały się znacznym rozrzutem. Niemniej jednak biorąc pod uwagę, że ostatecznie przyjmowane parametry stanowiły średnią z wielu źródeł, niepewność w zakresie ostatecznych wartości tych parametrów została ograniczona. Ponadto ostateczne oszacowania zostały potwierdzone w ramach konsensusu podczas Spotkania Doradczego, a w ramach analizy wrażliwości testowano minimalny i maksymalny wariant oszacowań.
- W przypadku populacji cEGFR 1L oszacowanie liczebności populacji ostatecznie oparto o prognozę w oparciu o dane NFZ dot. liczby pacjentów rozpoczynających leczenie EGFR-TKI.

Biorąc pod uwagę, że schemat AMI + LAZ, który jest przedmiotem wniosku w populacji cEGFR 1L, będzie zastępował wyłącznie EGFR-TKI, zasadnym jest przyjęcie, że liczebność populacji w oparciu o dane NFZ stanowi adekwatne oszacowanie i uwzględnia ograniczenia systemowe w zakresie dostępu do terapii stosowanych w programach lekowych i katalogu chemioterapii.

- Kluczowe w przypadku prognozy liczby pacjentów leczonych EGFR-TKI w kolejnych latach (mającego przełożenie na oszacowanie liczebności populacji w populacji cEGFR 1L i cEGFR 2L+) jest określenie prognozowanego wzrostu/spadku liczby pacjentów rozpoczynających leczenie tymi lekami w kolejnych latach. Biorąc pod uwagę kolejne poszerzenia wskazań refundacyjnych dla OZM oraz przeniesienie ERL i GEF do katalogu chemioterapii, określenie trendu w zakresie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie tymi lekami w oparciu o dane historyczne jest obarczone niepewnością. W konsekwencji, przyjęte w tym zakresie założenia wynikają z konsensusu ekspertów uzyskanego podczas Spotkania Doradczego. Założenia te poddano testowaniu w ramach analizy wrażliwości.
- W przypadku populacji cEGFR 2L+ oszacowanie liczebności populacji opiera się na modelowaniu przepływu pacjentów leczonych OZM w programie lekowym. Modelowanie to wymagało w szczególności przyjęcia założeń odnośnie do odsetków przerywania leczenia OZM w zależności od wskazania. Odsetki te określono w oparciu o dane historyczne ze statystyk NFZ oraz dane literaturowe. Dodatkowo konieczne było określenie odsetków pacjentów, którzy zastosują leczenie w ramach kolejnej linii po OZM. Ze względu na brak danych pozwalających na określenie tych odsetków, w obliczeniach uwzględniono wyniki badania ankietowego.
- Rozpowszechnienie terapii w poszczególnych populacjach, w tym potencjalny udział schematów zawierających AMI, określono w oparciu o badanie ankietowe. Założenia te mają zatem charakter przewidywań, w celu zbadania niepewności w tym zakresie przeprowadzono stosowne analizy wrażliwości.

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

Ankietowani przez Agencję eksperci nie zgłosili uwag do zapisów proponowanego programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Rybrevant / amivantamab we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.09.2025 przy zastosowaniu słowa kluczowego *amivantamab*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacji pozytywne i 2 rekomendacji pozytywne warunkowo.

Tabela 23. Rekomendacje refundacyjne dla Rybrevant / amivantamab

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CDA-AMD 2024	W skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym (nie kwalifikującym się do terapii radykalnej) lub przerzutowym nie drobnokomórkowym rakiem płuca w mutacją insercyjną w egzonie 20 EGFR.	<u>Pozytywna warunkowo</u> Warunki refundacji: • Obniżenie ceny • Wyłączenie pacjentów z nieleczonymi przerzutami do OUN oraz pacjentów u których stosowano uprzednio terapię systemową, terapię adjuwantową lub terapię neoadjuwantową, jeżeli te terapie zakończone były mniej niż 6 miesięcy przed progresją.
CDA-AMC 2025	W skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem w leczeniu dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym (nie kwalifikującym się do terapii radykalnej) lub przerzutowym nie drobnokomórkowym rakiem płuca z delecją w egzonie 19 EGFR lub mutacją substytucyjną w egzonie 21 L858R u których nastąpiła progresja w trakcie lub po terapii z wykorzystaniem ozymertynibu	Na dzień 15.09.2025 nie opublikowano ostatecznej wersji rekomendacji. Draft rekomendacji wskazuje na rekomendację <u>pozytywną warunkowo</u> . Proponowane warunki refundacji: • Obniżenie ceny • Spełnienie kryteriów kwalifikacji do terapii
HAS 2024	w skojarzeniu z karboplatiną i pedetreksesem w 1. linii u pacjentów z NDRP z mutacjami insercyjnymi w egzonie 20 EGFR	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Jako argumenty decyzji podano dowody skuteczności klinicznej w tym poprawy przeżycia i bezpieczeństwa interwencji u pacjentów.
HAS 2024	w skojarzeniu z karboplatiną i pedetreksesem w 2. i kolejnych liniach leczenia pacjentów z NDRP z delecją w egzonie 19 EGFR lub mutacją substytucyjną w egzonie 21 L858R po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia obejmującego EGFR-TKI III generacji	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Jako argumenty decyzji podano dowody skuteczności klinicznej w tym poprawy przeżycia i bezpieczeństwa interwencji u pacjentów.

* 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	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC; 1L EGFR+ NSCLC; 1L EGFR+ NSCLC; 1L exon20ins NSCLC; 2L EGFR+ NSCLC	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC; 1L EGFR+ NSCLC (RYB produkt szpitalny, DGR są takie same jak w przypadku 2L exon20ins NSCLC); zgody indywidualne: 1L exon20ins NSCLC; 2L EGFR+ NSCLC	
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Bułgaria	Tak	Tak	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC	zgodnie z ChPL: 2L	
Chorwacja	Tak	Tak	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC	zgody indywidualne: 2L exon20ins NSCLC	
Cypr	Tak	Tak	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC	zgody indywidualne: 2L exon20ins NSCLC	
Czechy	Tak	Tak	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC	zgody indywidualne: 2L exon20ins NSCLC	
Dania	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Francja	Tak	Tak	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC; 1L EGFR+ NSCLC; 1L exon20ins NSCLC; 2L EGFR+ NSCLC	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC; zgody indywidualne: 1L exon20ins NSCLC; 2L EGFR+ NSCLC	
Grecja	Tak	Tak	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC	zgody indywidualne: 2L exon20ins NSCLC	
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Holandia	Tak	Tak	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC	
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Islandia	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Litwa	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Luksemburg	Tak	Tak	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC; 1L EGFR+ NSCLC; 1L exon20ins NSCLC; 2L EGFR+ NSCLC	per label: 2L exon20ins NSCLC; 1L exon20ins NSCLC; 2L EGFR+ NSCLC	
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy	Tak	Tak	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC; 1L	100% refundacji.	

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			EGFR+ NSCLC; 1L exon20ins NSCLC; 2L EGFR+ NSCLC	Ogólna zasada współpłacenia przez pacjenta dorosłego: 10% ceny publicznej z VAT; minimum 5 EUR maksimum 10 EUR zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC; 1L EGFR+ NSCLC; 1L exon20ins NSCLC; 2L EGFR+ NSCLC	
Norwegia	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Portugalia	Tak	Tak	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC; 1L EGFR+ NSCLC; 1L exon20ins NSCLC; 2L EGFR+ NSCLC	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC; 1L EGFR+ NSCLC; 1L exon20ins NSCLC; 2L EGFR+ NSCLC	
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowenia	Tak	Tak	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC	
Szwajcaria	Tak	Tak	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC; 1L EGFR+ NSCLC;	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC; zgody indywidualne: 1L EGFR+ NSCLC; refundacja z restrykcjami: 1L exon20ins NSCLC; 2L EGFR+ NSCLC	
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Włochy	Tak	Tak	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC	zgodnie z ChPL: 2L exon20ins NSCLC	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Rybrevant jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W jednym kraju (Niemcy) poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W niektórych krajach finansowanie Rybrevant jest ograniczone do wskazania z ChPL, zgód indywidualnych lub ogólnych oraz refundacji z restrykcjami.

przedstawiono w tabeli powyżej. Tabela dotyczy leku Rybrevant (amiwantamab) w dawce 350 mg.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza ekonomiczna	ANALIZA EKONOMICZNA Amiwantamab (Rybrewant®) w skojarzeniu z chemioterapią lub lazertynibem (Lazcluze®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnymi mutacjami w genie EGFR WERSJA 1.0 KWIECIEŃ 2025, KRAKÓW. [REDACTED]
Analiza kliniczna	ANALIZA KLINICZNA Amiwantamab (Rybrewant®) w skojarzeniu z chemioterapią lub lazertynibem (Lazcluze®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnymi mutacjami w genie EGFR WERSJA 1.0, KWIECIEŃ 2025, KRAKÓW. [REDACTED]
Analiza problemu decyzyjnego	ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO. Amiwantamab (Rybrewant®) w skojarzeniu z chemioterapią lub lazertynibem (Lazcluze®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnymi mutacjami w genie EGFR, WERSJA 1.0, KWIECIEŃ 2025, KRAKÓW, [REDACTED]
Analiza wpływu na budżet	ANALIZA WPLYWU NA BUDŻET. Amiwantamab (Rybrewant®) w skojarzeniu z chemioterapią lub lazertynibem (Lazcluze®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnymi mutacjami w genie EGFR. WERSJA 1.0, KWIECIEŃ 2025, KRAKÓW. [REDACTED]
Badania pierwotne i wtórne	
EMA 2024	EMA. (2024) Assessment report. Rybrewant (amivantamab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rybrewant-h-c-005454-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp: 15.09.2025).
Lu 2024	Lu S, Zhou C, Cho BC, Ono A, et al. (2024) 635P Cross-over adjusted overall survival for amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy in first-line EGFR exon-20 insertion NSCLC. <i>Annals of Oncology</i> 35:S1638–S1639
MARIPOSA-2	Passaro A., Wang J., Wang Y., et al. (2023) Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFRmutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.117
Passaro 2023 protocol	Janssen Research & Development. Clinical Protocol. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination with Platinum-Based Chemotherapy Compared with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure. Protocol 61186372NSC3002; Phase 3.
Paz-Ares 2024	Paz-Ares L, Veillon R, Majem M, et al. (2024) 7P Patient-relevant endpoints from PAPILLON: Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment of EGFR exon 20 insertion-mutated (Ex20ins) advanced NSCLC. <i>ESMO Open</i> 9:102586
Zhou 2023	Zhou C, Tang K-J, Cho BC, et al. (2023) Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. <i>N Engl J Med</i> 389(22):2039–2051
Zhou 2023 protocol	Janssen Research & Development. Clinical Protocol. A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and CarboplatinPemetrexed Therapy, Compared with Carboplatin-Pemetrexed, in Patients with EGFR Exon 20ins Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Protocol 61186372NSC3001; Phase 3 Version: Amendment 3 JNJ-61186372 (amivantamab)
Zhou 2023 SAP	Janssen Research & Development. Statistical Analysis Plan. A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and CarboplatinPemetrexed Therapy, Compared with Carboplatin-Pemetrexed, in Patients with EGFR Exon 20ins Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PAPILLON. Protocol 61186372NSC3001; Phase 3 JNJ-61186372 (amivantamab)
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CDA-AMC 2024	https://www.cda-amc.ca/amivantamab-0 [dostęp 16.09.2025]
CDA-AMC 2025	https://www.cda-amc.ca/amivantamab-1 [dostęp 16.09.2025]
ESMO 2025	Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org . Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2023 Apr;34(4):339-357. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36872130.
HAS 2024	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-07/rybrewant_dc_avis_ct-ap346.pdf [dostęp 16.09.2025]

HAS 2024	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3604199/en/rybrevant-amivantamab-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-exon-20 [dostęp 16.09.2025]
NCCN 2025	NCCN Guidelines Version 8.2025- Non-Small Cell Lung Cancer (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) dostęp: 12.09.2025 r.
NICE 2024	Bell Gorrod H, Latimer NR, Abrams KR. (2024) NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 24: ADJUSTING SURVIVAL TIME ESTIMATES IN THE PRESENCE OF TREATMENT SWITCHING: AN UPDATE TO TSD 16
PTOK 2025	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A i wsp. Nowotwory klatki piersiowej. Onkol Prakt Klin Edu 2025: Version of Record. DOI: 10.5603/owpk_edu.106111
Pozostałe publikacje	
ChPL Rybrevant	https://www.ema.europa.eu/en/search?keywords=anyword&search_api_fulltext=rybrevant&f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument Last updated: 18/07/2025 [dostęp 16.09.2025]