



Rekomendacja nr 135/2025

z dnia 3 października 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Rybrevant
(amiwantamab) w programie lekowym B.6 „Leczenie chorych na raka płuca
(ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)**

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

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy włączenia amiwantamabu (AMI) w skojarzeniu z karboplatiną (KAR) i pemetreksesem (PMX) do programu lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45) w ramach pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 genu EGFR.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że amiwantamab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem (AMI IV + KAR + PMX) jest preferowaną terapią pierwszej linii u pacjentów z NDRP z mutacją insercyjną w eksonie 20 genu EGFR.

W ocenianej grupie pacjentów, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, stosowana jest chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny (P-CTH), składająca się z pochodnej platyny (cisplatyny lub karboplatyny) oraz jednego z leków: pemetreksedu, paklitakselu, docetakselu, gemcytabiny, winorelbiny lub etopozydu.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa schematu AMI IV + KAR + PMX oparto na wynikach badania PAPILLON, które wykazało istotną przewagę tej terapii nad standardowym schematem KAR + PMX w zakresie redukcji ryzyka progresji choroby (PFS). Po dostosowaniu do *cross-over* odnotowano również korzystne wyniki w zakresie przeżycia całkowitego (OS). Terapia AMI IV + KAR + PMX wiązała się jednak z wyższym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, zdarzeń prowadzących do modyfikacji leczenia, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Wnioskowanie na podstawie analizy klinicznej jest ograniczone przede wszystkim przez brak badań porównujących ocenianą technologię ze wszystkimi stosowanymi schematami dwulekowej chemioterapii. Uwzględnione badanie odnosi się wyłącznie do porównania AMI IV + KAR + PMX względem chemioterapii opartej na pemetrekseście i karboplatinie, co ogranicza możliwość pełnej oceny względem innych opcji terapeutycznych.

W ocenie ekonomicznej wykazano, że stosowanie leku Rybrevant w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem względem chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowane wartości ICUR, zarówno z RSS, jak i bez RSS, znajdują się powyżej progu opłacalności.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych, prognozowany wzrost wydatków, z uwzględnieniem RSS, wyniesie wynosi od [] w pierwszym roku do ok. [] w drugim roku refundacji. Niepewność w obszarze skutków finansowych wynika z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii oraz

rozpowszechnienia terapii, co nie pozwala w pełni wnioskować o wydatkach we wnioskowanej populacji.

Uwzględniając wnioski płynące z przedstawionych analiz, w tym wysoki koszt leczenia, brak kosztowej efektywności, ale też niepewność co do długoterminowej skuteczności (badanie w toku), Prezes Agencji uważa za niezasadne finansowanie przedmiotowej technologii w ocenianej populacji chorych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rybrevant, amivantamab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol. 7 ml., kod GTIN: 05413868120646, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE], wydawanego bezpłatnie w programie lekowym B.6., w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

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

Pierwotny rak płuca to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonkowych, który dzieli się na trzy główne typy: niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), stanowiący około 80% przypadków; drobnokomórkowy rak płuca (DRP), odpowiadający za około 15% rozpoznań oraz rzadkie nowotwory płuca, które stanowią pozostałe 5% przypadków.

Rak płuca stanowi większość nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce zarówno pod względem liczby zachorowań (ok. 25 tys. rocznie – prognoza KRN na 2024 r.), jak i liczby zgonów. Ogólna 5-letnia przeżywalność stanowi 10–15% (operowanych i nieoperowanych łącznie). Rak płuca w 2022 r. był najczęstszą przyczyną zgonów na nowotwór złośliwy.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wskazał chemioterapię dwulekową opartą na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i jeden z leków obejmujących pemetrekse, paklitaksel, gemcytabinę, winorelbina, etopozyd i docetaksel. Wybór uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Amiwantamab to 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.

Produkt Rybrevant jest wskazany m.in. w skojarzeniu z karboplatyną i pemetrekse w pierwszej linii leczenia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NSCLC z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 EGFR.

Wnioskowanie wskazanie zawiera się w zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie III fazy PAPILLON (Zhou 2023, EMA 2024, Lu 2024, abstrakt konferencyjny Paz-Ares 2024), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo amiwantamabu skojarzonego z karboplatyną i pemetrekse (AMI IV + KAR + PMX) ze schematem dwulekowym opartym o pochodne platyny (KAR + PMX) w populacji pacjentów z NDRP w stadium III (lokalnie zaawansowanym) lub w stadium IV (przerzutowym) z udokumentowaną pierwotną mutacją aktywującą w postaci insercji EGFRex20.

Skuteczność

Analiza wyników badania PAPILLON (Zhou 2023) wykazała istotne statystycznie różnice (IS) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 14,9 miesiąca na korzyść schematu AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX w zakresie redukcji ryzyka progresji choroby (PFS) [I-rzędowy punkt końcowy]:

- o 60% – w ocenie niezależnej komisji (BICR): HR = 0,40 (95% CI: 0,30; 0,53), mediana PFS: AMI IV + KAR + PMX – 11,4 miesiąca vs KAR + PMX – 6,7 miesiąca;

- o 62% – w ocenie badacza: HR = 0,38 (95% CI: 0,29; 0,51), mediana PFS: AMI IV + KAR + PMX – 12,9 miesiąca vs KAR + PMX – 6,9 miesiąca.

Wyniki w zakresie przeżycia całkowitego (OS) wykazały:

- z dostosowaniem ze względu na cross-over (Lu 2024) – mediana obserwacji 14,9 miesiąca:
 - IS różnice na korzyść schematu AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX: IPCW¹ – HR=0,52 (95%CI: 0,28; 0,94), TSE² – HR=0,55 (95%CI: 0,31; 0,92);
 - brak IS: RPSFT³ – HR=0,60 (p > 0,05).
- bez dostosowania (EMA 2024, Zhou 2023) - brak różnic IS (mediana obserwacji: 14,9 i 20,9 miesięcy).

W badaniu (EMA 2024) wykazano, że stosowanie terapii AMI IV + KAR + PMX wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka dyskontynuacji leczenia (TTD) o 62,2% w porównaniu do terapii KAR + PMX (HR = 0,378; 95%CI: 0,283; 0,505).

Wyniki w zakresie jakości życia (Paz-Ares 2024), oceniane za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 oraz PROMIS-PF 8c, wykazały IS różnice w zakresie funkcjonowania fizycznego - po 6 miesiącach leczenia 54% pacjentów w grupie AMI IV + KAR + PMX odnotowało poprawę lub stabilizację funkcjonowania fizycznego, w porównaniu do 41% w grupie KAR + PMX (p < 0,02). W zakresie globalnej oceny stanu zdrowia poprawę lub stabilizację zgłosiło 51% pacjentów w grupie AMI IV + KAR + PMX oraz 42% w grupie KAR + PMX, jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej (p > 0,05).

Bezpieczeństwo

W badaniu PAPILLON, dla mediany okresu obserwacji 14,9 miesiąca, w grupie AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX odnotowano IS wyższe ryzyko występowania:

- zdarzeń niepożądanych (AE) ≥3. st. – RR=1,41 (95%CI: 1,19; 1,68);
- AE ogółem prowadzących do przerwania leczenia - RR=1,91 (95%CI: 1,51; 2,41);
- AE ogółem prowadzących do zmniejszenia dawkowania – RR=2,14 (95%CI: 1,53; 2,99);
- AE ogółem prowadzących do zaprzestania leczenia – RR=2,31 (95%CI: 1,34; 3,98);
- zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TRAE):
 - ogółem – RR=1,06 (95%CI: 1,02; 1,11);
 - ≥3. st. – RR=1,80 (95%CI: 1,42; 2,28);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRSAE) – RR=2,31 (95%CI: 1,34; 3,98).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania AE ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), zgonów oraz TRAE prowadzących do zgonów.

Pozostałe wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej oraz analizach wnioskodawcy.

Ograniczenia

Istotnym ograniczeniem analizy klinicznej jest zawężony zakres dostępnych danych porównawczych – uwzględnione badanie odnosi się wyłącznie do porównania amiwantamabu w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatiną względem chemioterapii opartej na pemetreksedzie i karboplatinie. Nie zidentyfikowano badań porównujących interwencję z pozostałymi schematami dwulekowej chemioterapii stanowiących komparator dla ocenianej technologii.

¹ 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

² 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.

³ 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.

Ponadto na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ także następujące aspekty:

- nieprzedstawienie wyników eksploracyjnych dla wybranych punktów końcowych (np. TTD) zgodnie z planem analizy statystycznej (SAP);
- zastosowanie mechanizmu *cross-over* u 65 pacjentów z grupy kontrolnej po progresji choroby, co może wpływać na interpretację całkowitego przeżycia (OS).

Badanie PAPILLON nie zostało jeszcze zakończone.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania amiwantamabu w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem (AMI + KAR + PMX) z dwulekową chemioterapią opartą na pochodnych platyny (P-CTH), obejmującą cisplatinę lub karboplatinę w połączeniu z jednym z następujących leków: pemetreksed, paklitaksel, docetaksel, gemcytabina, winorelbina lub etopozyd. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Przyjęto 30-letni horyzont czasowy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AMI + KAR + PMX w miejsce P-CTH jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł 345 254 zł/QALY w wariancie bez RSS i [REDACTED] w wariancie z RSS. Wartości ICUR przekraczają progę opłacalności (217 641 zł/QALY).

Progowa cena zbytu netto leku Rybravent wynosi [REDACTED]

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej produktu leczniczego Rybravent względem komparatora w wariancie z RSS wynosi [REDACTED].

Ograniczenia

Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach badania PAPILLON, w którym komparatorem była karboplatyna z pemetreksesem. W modelu uwzględniono koszty innych schematów P-CTH, co może powodować niespójność między przyjętymi parametrami skuteczności a założeniami kosztowymi.

Dodatkowo, niedojrzałość danych z badania PAPILLON oraz brak długoterminowych danych o skuteczności amiwantamabu w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem wymuszają ekstrapolację wyników na horyzont dożywności, co istotnie zwiększa niepewność analizy. W okresie obserwacji dla całkowitego przeżycia (OS), wynoszącym 20,9 miesiąca, mediana OS nie została osiągnięta w ramieniu AMI + KAR + PEM. Dane skorygowane o efekt *cross-over* dostępne są jedynie dla krótszego okresu obserwacji, wynoszącego 14,9 miesiąca.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907).

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] pacjentów zarówno w I, jak i II roku analizy.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Rybravant spowoduje wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego o:

- w wariancie bez RSS:

- 7,64 mln zł w I roku;
- 15,99 mln zł w II roku;
- w wariancie z RSS:

Ograniczenia

Wszystkie ograniczenia analizy klinicznej i modelu ekonomicznego przekładają się również na analizę wpływu na budżet płatnika publicznego.

Ponadto istnieje niepewność związana z oszacowaną liczebnością populacji docelowej oraz przyjętymi udziałami w rynku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę wyniki AE i BIA oraz ograniczenia wynikające z przeprowadzonych analiz zaproponowany RSS jest niewystarczający.

Uwagi do programu lekowego

Bez uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 3 dokumenty odnoszące się do wnioskowanego wskazania (NCCN 2025, ESMO 2025 oraz PTOK 2025).

Wytyczne NCCN 2025 dotyczące leczenia pierwszej linii NDRP z mutacją EGFR typu insercji w eksonie 20 wskazują, że preferowanym schematem terapeutycznym jest amiwantamab-vmjv w skojarzeniu z karboplatiną i pemetrekselem w przypadku histologii niepłaskonabłonkowej. Alternatywnie możliwe jest zastosowanie standardowej terapii systemowej odpowiedniej dla gruczolakoraka lub raka płaskonabłonkowego.

Zgodnie z wytycznymi ESMO 2025, u pacjentów z NDRP z mutacją insercyjną w eksonie 20 genu EGFR, schemat leczenia z zastosowaniem amiwantamabu-vmjv w skojarzeniu z karboplatiną i pemetrekselem jest ogólnie zalecany jako terapia pierwszej linii. Natomiast u pacjentów z dużą, rzadką, uwrażliwiającą mutacją typu insercji w eksonie 20 EGFR, zaleca się rozważenie leczenia afatynibem lub ozymertynibem.

Wytyczne PTOK 2025 nie wskazują na stosowanie amiwantamabu w populacji wnioskowanej. Niemniej jednak, w dostępnych materiałach znajdują się informacje dotyczące porównania skuteczności tego leku z samą chemioterapią, w oparciu o wyniki badania PAPILLON.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono jedną pozytywną (HAS 2024) oraz jedną pozytywną warunkowo (CDA-AMC 2025) rekomendacje refundacyjne.

W 2024 roku HAS wydał pozytywną rekomendację dla amiwantamabu w skojarzeniu z karboplatiną i pemetrekselem w leczeniu pierwszej linii pacjentów z NDRP z mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 genu EGFR, wskazując na istotne dowody skuteczności klinicznej, w tym poprawę przeżycia oraz korzystny profil bezpieczeństwa terapii.

CDA-AMC 2025 wydała pozytywną warunkową rekomendację, uzależniając refundację od obniżenia ceny oraz spełnienia określonych kryteriów stosowania. Wykluczono pacjentów z nieleczonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz tych, u których wcześniej stosowano terapię systemową, adjuwantową lub neoadjuwantową zakończoną mniej niż 6 miesięcy przed progresją choroby.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Rybrevant w dawce 350 mg jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W Niemczech refundacja ze środków publicznych wynosi 100%. W części państw finansowanie ogranicza się do wskazań zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), zgód indywidualnych lub ogólnych, a także refundacji objętej dodatkowymi ograniczeniami.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.06.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: 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), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Rybrevant, amivantamab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol. 7 ml., kod GTIN: 05413868120646 w ramach programu lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45) ,na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 128/2025 z dnia 30 września 2025 roku w sprawie oceny leku Rybrevant (amiwantamab) we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” – 1.1.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 128/2025 z dnia 30 września 2025 roku w sprawie oceny leku Rybrevant (amiwantamab) we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” – 1.1.
2. Raport nr OT.423.1.45.2025. Wniosek o objęcie refundacją leku Rybrevant (amiwantamab) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca z mutacjami w genie EGFR. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 17 września 2025 r.