



Rekomendacja nr 136/2025

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

Przedmiotem oceny jest włączenie amiwantamabu (AMI) do stosowania 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 drugiej i kolejnych liniach leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z delecjami w eksonie 19 lub substytucją p.L858R w eksonie 21. genu EGFR, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że amiwantamab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem (AMI IV + KAR + PMX) jest opcjonalną terapią w kolejnych liniach leczenia NDRP z mutacją delecji w eksonie 19 lub L858R w eksonie 21, po niepowodzeniu terapii ozymertynibem.

Aktualnie w ocenianej grupie pacjentów 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.

W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki badania RCT MARIPOSA-2, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo amiwantamabu skojarzonego z karboplatiną i pemetreksesem (AMI IV + KAR + PMX) ze schematem dwulekowym opartym o pochodne platyny (KAR + PMX) w populacji pacjentów z NDRP w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej. Wyniki wskazują, że zastosowanie schematu AMI IV + KAR + PMX w kolejnych liniach leczenia NDRP wykazuje istotną statystycznie (IS) 52% redukcję ryzyka progresji choroby (PFS) oraz 27% redukcję ryzyka zgonu (OS) względem standardowej chemioterapii (KAR + PMX), przy jednoczesnej IS poprawie jakości życia pacjentów. Terapia ta wiązała się jednak z istotnie wyższym ryzykiem występowania działań niepożądanych, w tym ciężkich oraz prowadzących do modyfikacji lub przerwania leczenia. 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 KAR + PMX, co ogranicza możliwość pełnej oceny względem innych opcji terapeutycznych.

Z analizy ekonomicznej wynika, że stosowanie terapii AMI IV + KAR + PMX 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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ramach programu lekowego o ok. [] w I roku refundacji i [] w II roku refundacji w wariantcie uwzględniającym RSS.

Biorąc pod uwagę brak efektywności kosztowej oraz wysokie obciążenie budżetu płatnika publicznego, przy jednoczesnym braku długoterminowanych danych dotyczących skuteczności, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Rybrevant we wnioskowanej populacji.

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: [], 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 pemetreksesem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NSCLC z delecjami w eksonie 19 genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub mutacje substytucji eksonu 21 L858R po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR (ang. *tyrosine kinase inhibitor*, TKI).

Wnioskowanie wskazanie zawiera się w zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie III fazy MARIPOSA-2 (Passaro 2024), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo amiwantamabu skojarzonego z karboplatyną i pemetreksesem (AMI IV + KAR + PMX) ze schematem dwulekowym opartym o pochodne platyny (KAR + PMX) w populacji pacjentów z NDRP w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR:

- delecja w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub

- substytucja 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.

Skuteczność

Analiza wyników badania MARIPOSA-2, przeprowadzona dla mediany okresu obserwacji 8,7 miesiąca, wykazała istotnie statystycznie (IS) różnice na korzyść schematu AMI IV + KAR + PMX względem KAR + PMX, wskazując na 52% redukcję ryzyka progresji choroby (PFS) [I-rzędowy punkt końcowy] ocenioną przez niezależną komisję (BICR) – HR=0,48 (95%CI: 0,36; 0,64).

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) dla mediany okresu obserwacji 18,1 miesiąca wykazały redukcję ryzyka zgonu o 27% w grupie AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z grupą KAR + PMX (HR = 0,73 [95% CI: 0,54–0,99]). Mediana OS wyniosła 17,7 miesiąca w grupie interwencyjnej oraz 15,3 miesiąca w grupie kontrolnej. Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 8,7 miesiąca nie były istotne statystycznie.

Wyniki w zakresie jakości życia, oceniane za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30, w grupie AMI IV + KAR + PMX wykazały IS poprawę zarówno w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia po 6 miesiącach (RR = 1,89; 95% CI: 1,44–2,47), jak i funkcjonowania fizycznego w tym samym okresie (RR = 2,58; 95% CI: 1,86–3,56).

Bezpieczeństwo

W badaniu MARIPOSA-2, dla mediany okresu obserwacji 8,7 miesiąca, w grupie AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX odnotowano IS wyższe ryzyko występowania:

- zdarzeń niepożądanych (AE):
 - ogółem - RR=1,07 (95%CI: 1,03; 1,11);
 - ≥3. st. – RR=1,50 (95%CI: 1,27; 1,78);
- AE ogółem prowadzących do przerwania leczenia - RR=1,94 (95%CI: 1,56; 2,41);
- AE ogółem prowadzących do zmniejszenia dawkowania – RR=2,68 (95%CI: 1,86; 3,84);
- AE ogółem prowadzących do zaprzestania leczenia – RR=4,98 (95%CI: 2,39; 10,40);
- zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TRAE):
 - ogółem – RR=1,15 (95%CI: 1,09; 1,21);
 - ≥3. st. – RR=1,89 (95%CI: 1,54; 2,33);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) – RR=1,60 (95%CI: 1,13; 2,28);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRSAE) – RR=2,67 (95%CI: 1,59; 4,47).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zgonów oraz TRAE prowadzących do zgonów.

Ograniczenia

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

Badanie MARIPOSA-2 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: pemetreksesem, paklitaksel, docetaksel, gemcytabina, winorelbina lub etopozyd. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Przyjęto 15-letni horyzont czasowy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AMI + KAR + PMX w miejsce P-CTH jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł 1,89 mln 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 MARIPOSA-2, 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.

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 w I roku i [REDACTED] w II roku analizy.

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

- w wariancie bez RSS:
 - 53,39 mln zł w I roku;
 - 106,37 mln zł w II roku;
- w wariancie z RSS:

[REDACTED]

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 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 drugiej i kolejnych linii niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacją delecji w eksonie 19 lub L858R w eksonie 21, w przypadku progresji po terapii ozymertynibem lub amiwantamabem-vmjw z lazertynibem, wskazują na możliwość leczenia objawowego i systemowego. Preferowanym schematem dla raka niepłaskonabłonkowego jest zastosowanie amiwantamabu-vmjw (jeśli nie był wcześniej stosowany) w skojarzeniu z karboplatiną i pemetrekselem. Alternatywnie, zaleca się leczenie systemowe dostosowane do typu histologicznego — gruczolakoraka lub raka płaskonabłonkowego.

Zgodnie z wytycznymi ESMO 2025, u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IV stopniu zaawansowania, z obecnością klasycznej aktywującej mutacji EGFR (delecja w eksonie 19. lub substytucja L858R w eksonie 21.), preferowaną opcją leczenia pierwszego rzutu jest zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji — w monoterapii lub terapii skojarzonej: ozymertynib, ozymertynib z pemetrekselem i chemioterapią opartą na platynie, lub lazertynib z amiwantamabem-vmjw. W przypadku obecności zmian w ośrodkowym układzie nerwowym zaleca się rozważenie terapii ozymertynibem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie. Po progresji choroby w trakcie leczenia ozymertynibem możliwe jest zastosowanie schematów chemioterapii opartej na platynie, w tym w skojarzeniu z amiwantamabem.

Wytyczne PTOK 2025 nie wskazują na stosowanie amiwantamabu w populacji wnioskowanej.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną (HAS 2024).

Zidentyfikowano również wersję roboczą rekomendacji CDA-AMC 2025 wskazującą na warunkowo pozytywną ocenę¹. Zaproponowane warunki refundacji obejmują obniżenie ceny oraz spełnienie określonych kryteriów kwalifikacji do terapii.

W pozytywnej rekomendacji HAS 2024 dotyczącej stosowania amivantamabu w skojarzeniu z karboplatiną i pemetrekselem w drugiej i kolejnych liniach leczenia pacjentów z NDRP z delecją w eksonie 19 genu EGFR lub mutacją substytucyjną L858R w eksonie 21, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z zastosowaniem EGFR-TKI III generacji, wskazano na istotne dowody skuteczności klinicznej, w tym poprawę przeżycia oraz korzystny profil bezpieczeństwa terapii.

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 Lekniczego (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 129/2025 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)” – 1.2.

¹ na dzień 15.09.2025 r.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2025 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)” – 1.2.;
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.