



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

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego 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)” – 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 pemetrekselem w drugiej i kolejnych liniach leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Rybrevant (amiwantamab) we wskazaniu 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 pemetrekselem w drugiej i kolejnych liniach leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji). Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Rybrevant, (amivantamabum) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

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.

W analizowanej populacji chorych (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, gemcyabinę, winorelbinę lub etopozyd.

Dowody naukowe

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).

PFS

Pierwszorzędownym 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.

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%.

AE

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)].

Wytyczne NCCN 2025 wskazują na możliwość zastosowania amiwantamabu w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem w populacji 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 dokumentu przytoczono medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby z informacją, iż wystąpiła różnica znamienna na korzyść schematu z udziałem amiwantamabu (MARIPOSA-2). Wytyczne podkreślają obecny brak refundacji omawianej terapii.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie amiwantamabu w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem komparatora jest droższe i skuteczniejsze (niezależnie od RSS). W wariancie bez RSS oszacowany ICUR wyniósł 1 886 851 PLN/QALY. W wariancie uwzględniającym RSS ICUR wyniósł

W populacji cEGFR 2L+ w wariancie z RSS wiązać będzie się to wiązać ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o kilkadziesiąt milionów PLN rocznie w każdym kolejnym roku refundacji.

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.

Główne argumenty decyzji:

- Krótki okres obserwacji terapii.
- Jedno badanie randomizowane, w którym stwierdzono istotną poprawę PFS i OS, ale także istotnie wyższe ryzyko występowania AE.
- Brak zaleceń PTOK i wytyczne NCCN wskazujące jedynie na możliwość zastosowania ww. terapii.
- Brak jednoznacznych decyzji refundacyjnych.

- *Wyjątkowo zła efektywność kosztowa.*
- *Bardzo wysokie koszty inkrementalne dla płatnika publicznego.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej OT.423.1.45.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Rybrevant (amiwantamab) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca z mutacjami w genie EGFR”; data ukończenia: 17.09.2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.
2. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

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) 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).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.