



Rekomendacja nr 137/2025

z dnia 3 października 2025 r.

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

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Rybrevant (amivantamabum) w programie lekowym „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” z wykorzystaniem amiwantamabu w skojarzeniu z lazertynibem.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest włączenie amivantamabu (AMI) do programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie amivantamabu (AMI, w postaci do podawania podskórnego) w skojarzeniu z lazertynibem (LAZ), w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z delecjami w eksonie 19. lub substytucją p.L858R w eksonie 21 i jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

W polskich wytycznych klinicznych jako preferowany schemat dla chorych z obecnością mutacji w genie EGFR w pierwszej linii leczenia wskazywany jest ozymertynib w monoterapii lub skojarzeniu z CHT wielolekową z udziałem pochodnej platyny. Dokument bezpośrednio nie wskazuje na zastosowanie amiwantambu w skojarzeniu z lazertynibem, wymieniany jest jednak jako jedna z opcji leczenia w wytycznych zagranicznych (NCCN 2025 oraz ESMO 2025).

Dla pacjentów z populacji docelowej, aktualnie refundowanymi technologiami są inhibitory EGFR: ozymertynib, erlotynib, gefitynib, afatynib.

Analiza kliniczna opiera się na badaniu RCT MARIPOSA porównującym skuteczność i bezpieczeństwo AMI + LAZ z ozymertynibem (OZM). Ponadto uwzględniono badanie RCT FLAURA, które porównało OZM z gefitynibem (GEF) lub erlotynibem (ELR). Porównanie z inhibitorami EGFR oparto o porównanie pośrednie z wykorzystaniem wyników badań MARIPOSA oraz FLAURA. W ramach RCT MARIPOSA wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść AMI + LAZ vs OZM w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS), czasu do kolejnej progresji (PFS 2), czasu do objawowej progresji choroby (TTSP) oraz odsetka pacjentów z potwierdzoną ogólną odpowiedzią na leczenie, tj. pełną poprawą (CR). W zakresie punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie (ORR, PR, SD i PD) nie wykazano istotnej statystycznie przewagi AMI + LAZ vs OZM. W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego

Należy wskazać, że ograniczeniem analizy jest brak porównań bezpośrednich z inhibitorami EGFR (erlotynib, gefitynib, afatynib), ponadto analiza kliniczna nie zawiera porównania z afatynibem.

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności wykazała, że stosowanie AMI + LAZ w miejsce komparatorów (tj. OZM, ELR/GEF, AFA:) jest droższe i skuteczniejsze. Wartości ICUR (bez i z RSS) dla porównań względem przyjętych komparatorów znajdują się powyżej progu opłacalności.

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika o [] zł w pierwszym oraz [] zł w drugim roku refundacji.

Ocenia się, że potrzeba zdrowotna w tym wskazaniu jest zabezpieczona. Wyniki analiz wskazują na brak efektywności kosztowej oraz znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego. Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności. Mając na uwadze powyższe, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji nie rekomenduje finansowania ocenianej technologii we wnioskowanej populacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Rybrevant, *amivantamabum*, roztwór do wstrzykiwań, 1600 mg, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 05413868125801, cena zbytu netto (CZN): [] zł; Rybrevant, *amivantamabum*, roztwór do wstrzykiwań, 2240 mg, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 05413868125818, cena zbytu netto (CZN): [] zł w ramach programu lekowego B.6. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45): 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 podskórnego) w skojarzeniu z lazertynibem w pierwszej linii leczenia. Proponowana odpłatność: bezpłatnie, 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 jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Podział pierwotnych nowotworów płuca: niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), ok. 80% przypadków zachorowań; drobnokomórkowy rak płuca (DRP), stanowiącego około 15% wszystkich rozpoznań raka płuc; rzadkie nowotwory płuca, które stanowią pozostałe 5% rozpoznań.

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

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych oraz opinie ekspertów klinicznych, jako komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano Inhibitory EGFR: ozymertynib, erlotynib, gefitynib, afatynib. Wybór uznano 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 insercyjnymi w eksonie 20 genu kodującego EGFR.

Produkt leczniczy Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem jest wskazany do stosowania w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z delecjami w eksonie 19 EGFR lub substytucją w eksonie 21 (L858R).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do analizy klinicznej włączono randomizowane badania kliniczne fazy III: MARIPOSA porównujące skuteczność AMI + LAZ z OZM oraz FLAURA, które porównało OZM z GEF lub ELR. Porównanie z inhibitorami EGFR oparto o przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie pośrednie z wykorzystaniem wyników badań MARIPOSA oraz FLAURA.

Szczegółowe opisy i wyniki odnalezionych badań przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) i analizach wnioskodawcy.

Skuteczność

AMI + LAZ vs OZM (MARIPOSA)

Wykazano istotnie statystycznie różnice (IS) na korzyść AMI + LAZ nad OZM w zakresie punktów końcowych tj.: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), czas do kolejnej progresji (PFS 2), czas do objawowej progresji choroby (TTSP) oraz odsetek pacjentów z potwierdzoną ogólną odpowiedzią na leczenie, tj. pełną poprawą (CR):

- PFS HR= 0,70 (95% CI: 0,58;0,85);
- OS HR= 0,75 (95% CI: 0,61;0,92);
- PFS 2 HR= 0,73 (95% CI: 0,59;0,91);
- TTSP HR= 0,69 (95%CI: 0,57;0,83);
- CR RR= 1,90 (95%CI: 1,03;1,05).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie jest dłuższa w grupie leczonej AMI IV + LAZ (25,8 mies.) w porównaniu do grupy leczonej OZM (18,1 mies.).

W zakresie punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie (ORR, PR, SD i PD) nie wykazano IS przewagi AMI IV + LAZ vs OZM.

AMI IV + LAZ vs iEGFR (porównanie pośrednie)

[Redacted text block]

- [Redacted text]
- [Redacted text]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

AMI + LAZ vs OZM (MARIPOSA)

Dla okresu obserwacji 22 mies. w grupie leczonej AMI + LAZ w porównaniu do OZM odnotowano IS wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia AE ≥ 3 . stopnia RR=1,76 (95%CI: 1,55; 1,98), AE prowadzących do przerwania leczenia RR=2,16 (95%CI:1,90;2,45); poważnych zdarzeń niepożądanych SAE RR=1,46; 95%CI: 1,23;1,72); oraz poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem RR=4,11 (95%CI: 2,68;6,29).

AMI IV + LAZ vs iEGFR (porównanie pośrednie)

[Redacted text block]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest włączenie tylko 1 badania RCT porównującego skuteczność AMI + LAZ z OZM, nie zidentyfikowano bezpośrednich porównań z inhibitorami EGFR (erlotynib, gefitynib, afatynib). Z tego względu konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego w oparciu o badania MARIPOSA i FLAURA, które cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie. Jako ograniczenie samego badania RCT MARIPOSA należy wskazać na brak zaślepienia. Natomiast w badaniu FLAURA, stanowiącym podstawę rejestracji ozymertynibu w pierwszej linii zaawansowanego NDRP ramię kontrolne stanowiły erlotynib i gefitynib, nie ujęto tam natomiast afatynibu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Dla porównania z gefety nibem (GEF), erlotynibem (ELR) oraz afatynibem (AFA) przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (30 lat).

Wyniki analizy podstawowej CUA wskazują, że zastosowanie AMI + LAZ w miejsce każdego z komparatorów jest droższe i skuteczniejsze.

Oszacowane ICUR wyniosły:

- dla porównania AMI + LAZ vs OZM: [REDACTED] zł/QALY z RSS, (1 696 713 Zł/QALY bez RSS);
- dla porównania AMI + LAZ vs ELR/GEF: [REDACTED] zł/QALY z RSS, (1 453 027 Zł/QALY bez RSS);
- dla porównania AMI + LAZ vs AFA: [REDACTED] zł/QALY z RSS, (1 378 091 Zł/QALY bez RSS).

Wartości ICUR oszacowane dla porównań AMI+LAZ z OZM, ELR/GEF i AFA znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wskazując na brak efektywności kosztowej.

Dla oszacowanej wartości ICUR, wartości progowe ceny zbytu netto leku wynoszą:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej względem komparatorów w wariancie z RSS wynosi [REDACTED].

Ograniczenia

Długoterminowy wpływ wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite jest niepewny ze względu na niedojrzałe dane z badania MARIPOSA oraz ich ekstrapolację na horyzont dożywotni. Efekty zdrowotne w ramieniu afatynibu modelowano na podstawie wyników porównania pośredniego poprzez badanie FLAURA, w którym oceniano ozymertynib w porównaniu do erlotynibu lub gefety nibu, natomiast nie dostarczono dowodów pozwalających na stwierdzenie równorzędności terapeutycznej afatynibu oraz erlotynibu/gefety nibu.

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

W opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 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 w scenariuszu nowym oszacowano na [REDACTED] pacjentów w I. roku oraz [REDACTED] w II. roku analizy.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że refundacja wnioskowanej interwencji wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego:

- w I roku refundacji z RSS o: [REDACTED] zł
- w II roku refundacji z RSS o: [REDACTED] zł.

Koszty leku w pierwszych dwóch latach refundacji wyniosą odpowiednio z RSS [REDACTED] mln i [REDACTED] mln zł.

Ograniczenia

Niepewności dotyczą założeń co udziałów w rynku i liczebności pacjentów.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę wyniki AE i BIA zaproponowany RSS jest niewystarczający.

Uwagi do programu lekowego

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

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 (PTOK 2025, ESMO 2025, NCCN 2025).

Wytyczne PTOK wskazują, że u chorych na uogólnionego NDRP wybór leczenia zależy od charakterystyki klinicznej, patomorfologicznej i molekularnej nowotworu oraz stanu chorego. 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. W leczeniu NDRP III oraz IV stadium wytyczne bezpośrednio nie wskazują na zastosowanie amiwantambu w skojarzeniu z lazertynibem, jednak w ramach dokumentu dostępne są informacje na temat porównania skuteczności lazertynibu z ozymertynibem (MARIPOSA) oraz w skojarzeniu z amiwantamabem i CHT vs z samą CHT (MARIPOSA 2).

Wytyczne NCCN 2025 wskazują na możliwość zastosowania lazertynibu w skojarzeniu z amiwantamabem w leczeniu I linii NDRP z mutacją delekcji w eksonie 19/L858R w eksonie 21. Wytyczne ESMO 2025 również rekomendują zastosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu I linii NDRP z mutacją EGFR.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono pozytywną rekomendację HAS 2025, pozytywną warunkowo CDA AMC 2025 i dokument dot. oceny dodatkowej korzyści klinicznej (GBA 2025). Warunkiem dla rekomendacji CDA-AMC 2025 jest, aby koszt całkowitego leczenia nie przekraczał kosztów związanych z leczeniem komparatorem (ozymertynibem w skojarzeniu z chemioterapią), oraz by pacjent zakwalifikowany do leczenia spełniał określone kryteria (brak wcześniejszego leczenia, choroba zaawansowana/przerzutowa). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorami oraz na wyniki badania MARIPOSA.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Rybrevant (w postaci do podawania podskórnego) w skojarzeniu z lazertynibem nie jest finansowany w żadnym z wymienionych krajów UE i EFTA (na 30 wskazanych).

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, *amivantamabum*, roztwór do wstrzykiwań, 1600 mg, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 05413868125801, Rybrevant, *amivantamabum*, roztwór do wstrzykiwań, 2240 mg, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 05413868125818, 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 130/2025 z dnia 30 września 2025 roku w sprawie oceny leku Rybrevant (amiwantamab) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” z wykorzystaniem amiwantamabu w skojarzeniu z lazertynibem.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2025 z dnia 30 września 2025 roku w sprawie oceny leku Rybrevant (amiwantamab) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” z wykorzystaniem amiwantamabu w skojarzeniu z lazertynibem;
2. Raport nr OT.423.1.43.2025. Wniosek o objęcie refundacją leku Rybrevant (amiwantamab) we wskazaniu: pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu w skojarzeniu z lazertynibem Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 17 września 2025 r.