



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

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *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)” – 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 podskórnego) w skojarzeniu z lazertynibem w pierwszej linii leczenia.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Rybrevant 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 podskórnego) w skojarzeniu z lazertynibem w pierwszej linii leczenia.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Rybrevant jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Rejestracja leku w tym wskazaniu miała miejsce 20 stycznia 2025.

Amiwantamab (AMI) to ludzkie dwuswoiste przeciwciało na bazie IgG1 przeciwko EGFR-MET, 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.

Lazertynib (LAZ) jest nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (TKI). Selektynie hamuje zarówno pierwotne aktywujące mutacje EGFR (delecje eksonu 19 i mutacje substytucyjną eksonu 21 L858R), jak i mutację oporności EGFR T790M, jednocześnie wykazując mniejszą aktywność wobec EGFR typu dzikiego.

Skojarzenie amiwantamabu i lazertynibem w tym wskazaniu nigdy nie było przedmiotem oceny AOTM.

Technologiami alternatywnymi, refundowane w Polsce są monoterapie czterema inhibitorami EGFR – ozymertynibem, erlotynibem, gefitynibem oraz afatynibem. Te schematy terapeutyczne stanowią praktykę kliniczną w Polsce i dlatego uznano je za komparatory dla wnioskowanej interwencji.

Dowody naukowe

Do porównania skuteczności i bezpieczeństwa z inhibitorami EGFR wykorzystano wyniki badań MARIPOSA (badanie RCT porównujące amiwantamab w skojarzeniu z lazertynibem (n = 479) i ozymertynib w monoterapii (n = 429)) oraz FLAURA (badanie RCT porównujące ozymertynib w monoterapii (n = 279) i dwa inne inhibitory EGFR (iEGFR) tj. erlotynib i gefetynib (n = 277)). Ze względu na to, że badanie MARIPOSA dotyczyło dożylniej postaci amiwantamabu, w analizie wzięto również pod uwagę wyniki dodatkowych badań klinicznych oceniających skuteczności, bezpieczeństwa farmakokinetyki amiwantamabu podawanego podskórnie (AMI SC): badanie II fazy oceniające stosowanie amiwantamabu podskórnie w skojarzeniu z lazertynibem w populacji zgodnej z objęta wnioskiem refundacyjnym tj. w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) oraz badanie III fazy stanowiące podstawę rejestracji formy AMI do stosowania podskórnego, oceniające stosowanie amiwantamabu podskórnie vs dożylnie (PALOMA-3). Potwierdziły one, że postać podskórna (SC) jest nie gorsza niż postać dożylna (IV) amiwantamabu.

Skuteczność kliniczna

AMI IV + LAZ vs OZM

Wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonego porównania wskazują na istotną statystycznie przewagę AMI IV + LAZ vs OZM w zakresie punktów końcowych:

- Czas do progresji choroby (PFS) (HR: 0,7; 95% CI: 0,58 do 0,85);

- *Przeżycie całkowite (OS) (HR: 0,75; 95% CI: 0,61 do 0,92);*
- *Czas do kolejnej progresji (PFS 2) (HR: 0,73; 95% CI: 0,59 do 0,91);*
- *Czas do objawowej progresji choroby (TTSP) (HR: 0,69; 95% CI: 0,57 do 0,83);*
- *Pełna poprawa (CR) (RR: 1,9; 95% CI: od 1,03 do 1,05).*

oraz na nieistotną statystycznie przewagę w zakresie punktu końcowego:

- *Odsetek pacjentów z potwierdzoną ogólną odpowiedzią na leczenie ORR (RR: 1,04; 95% CI: od 0,96 do 1,13).*

AMI IV + LAZ vs iEGFR



Analiza bezpieczeństwa

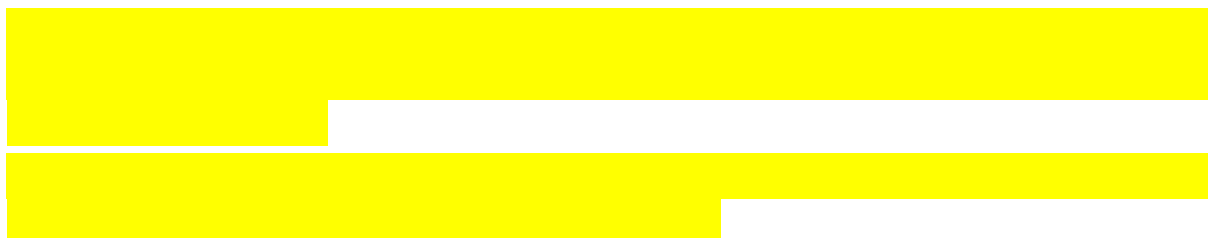
AMI IV + LAZ vs OZM

Wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonego porównania wskazują na istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia w grupie AMI IV + LZ zdarzeń niepożądanych takich jak:

- *AE ≥ 3 . st. (RR: 1,76; 95% CI: od 1,55 do 1,98);*
- *AE prowadzące do przerwania leczenia (RR: 2,16; 95% CI: od 1,90 do 2,45);*
- *SAE (RR: 1,46; 95% CI: od 1,23 do 1,72);*
- *TRSAE (RR: 4,11; 95% CI: od 2,68 do 6,29).*

Nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy badanymi grupami w zakresie pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych.

AMI IV + LAZ vs iEGFR



Wytyczne kliniczne

W analizie uwzględniono wytyczne opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to po 20.01.2025 r. Odnaleziono 3 dokumenty: NCCN 2025, ESMO 2025 oraz PTOK 2025.

Wytyczne PTOK 2025 w leczeniu NDRP III oraz IV stadium nie wskazują na zastosowanie lazertynibu, jednak w ramach dokumentu dostępne

są informacje na temat porównania jego skuteczności z ozymertynibem (MARIPOSA) oraz w skojarzeniu z amiwantamabem i ChT vs z samą chemioterapią (MARIPOSA 2).

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

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie amiwantamabu w skojarzeniu z lazertynibem w miejsce każdego z komparatorów jest droższe i skuteczniejsze (niezależnie od RSS). W wariancie bez RSS oszacowane ICUR wyniosły:

- vs OZM: 1 696 713 ZŁ/QALY;
- vs ELR/GEF: 1 453 027 ZŁ/QALY;
- vs AFA: 1 378 091 ZŁ/QALY.

W wariancie uwzględniającym RSS ICUR wyniosły:



Refundacja wnioskowanej interwencji w populacji cEGFR 1L w wariancie z RSS wiązać będzie się

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (G-BA 2025 oraz HAS 2025) i jedną rekomendację pozytywną warunkowo (CDA AMC 2025).

W rekomendacji pozytywnej warunkowo CDA-AMC 2025 warunkiem 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.

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

Główne argumenty decyzji:

- Krótki okres obserwacji terapii;
- Wątpliwy profil bezpieczeństwa;

- *Bardzo wysoka cena leku i brak efektywności kosztowej;*
- *Brak jednoznacznego wsparcia w wytycznych.*

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 nr: O T.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”; data ukończenia 17.09.2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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