

Forma patvirtinta  
Valstybinės vaistų kontrolės  
tarnybos prie Lietuvos Respublikos  
sveikatos apsaugos ministerijos  
viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.  
įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418  
(Valstybinės vaistų kontrolės  
tarnybos prie Lietuvos Respublikos  
sveikatos apsaugos ministerijos  
viršininko 2022 m. d.  
įsakymo Nr. redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS  
PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

**RYBREVANT 350 mg koncentratas infuziniam tirpalui**

**Amivantamabas**

**Paraiškos numeris STV-224**

**1. BENDROJI DALIS**

<b>1.1</b>	<b>Pareiškėjas</b>	UAB „Johnson & Johnson”
<b>1.2</b>	<b>Registracijos data (EVA)</b>	2021 m. gruodžio 9 d.
<b>1.3</b>	<b>Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
<b>1.4</b>	<b>Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?</b>	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.
<b>1.5</b>	<b>Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti preparato indikacija (-os)</b>	Rybrevant yra skirtas suaugusiųjų pacientų, sergančių išplitusiu NSLPV su epidermio augimo faktorius receptoriaus (EAFR) aktyvinančiomis 20 egzono intarpo mutacijomis, pirmos eilės gydymui kartu su karboplatina ir pemetreksedu.
	<b>Kodas pagal TLK-10 AM</b>	C34
<b>1.6</b>	<b>Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos</b>	Neteikiamos

1.7	STV paraiškos pobūdis	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
1.8	Klinikinių tyrimų tipas	<input checked="" type="checkbox"/> Tiesioginis palyginimas <input type="checkbox"/> Netiesioginis palyginimas
1.9	Ekonominės analizės rūšis	<input checked="" type="checkbox"/> Kaštų naudingumo analizė <input type="checkbox"/> Kaštų mažinimo analizė <input type="checkbox"/> Kita: _____

**1.10 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – 1.10 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) vertinimo išvados**

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i> )	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.	<i>Vertinimas atliekamas, numatoma sprendimo publikavimo data 2025 m. spalio 23 d.</i>	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2025 m. rugsėjo 10 d.	CADTH komitetas rekomenduoja, kompensuoti Rybrevant, <u>jeigu</u> jis skiriamas po chemoterapijos platinos pagrindu (t.y. antros eilės gydymui), bei yra sumažinta vaisto kaina. Jis neturėtų būti kompensuojamas, jei skiriamas kartu su kitais vaistais nuo vėžio. Rybrevant turi skirti specialistai, turintys patirties gydant NSLPV.	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i> )	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne 2024 m. liepos 11 d. atlikta greitoji peržiūra, pilnas vertinimas nepaskelbtas		

## 2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Plaučių vėžys yra dažniausiai nustatomas piktybinis navikas pasaulyje, nusinešantis daugiausiai gyvybių, lyginant su kitomis onkologinėmis ligomis. Remiantis 2018 m. tarptautiniais vėžio stebėjimo (GLOBOCAN) duomenimis, plaučių vėžys buvo dažniausiai diagnozuojamas piktybinis navikas pasaulyje.

Priklausomai nuo navikinių ląstelių morfologinės sandaros ir biologinių savybių, plaučių vėžys skirstomas į smulkialąstelinį ir nesmulkialąstelinį (pastarasis sudaro maždaug 80-85 proc. visų atvejų). Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (NSLPV) skirstomas į kelias rūšis, kurios priklauso nuo piktybinių ląstelių tipo, iš jų plačiausiai paplitęs plokščialąstelinis vėžys (sudaro apie 33 proc. visų NSLPV atvejų), bei adenokarcinoma (sudaro apie 25 proc. atvejų). EAFR mutacijos - epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) tirozino kinazės mutacijos aptinkamos maždaug 15 proc. NSLPV adenokarcinomų Jungtinėse Amerikos Valstijose ir dažniau pasitaiko nerūkantiems žmonėms. Esant pažengusiam NSLPV, EAFR mutacijos buvimas lemia palankesnę prognozę ir stipriai prognozuoja jautrumą EAFR TKI, todėl EAFR teigiamo NSLPV atveju taikinių terapija turėtų būti taikoma anksčiau nei chemoterapija ir imunoterapija.

Lietuvos Higienos instituto duomenimis, naujų plaučių vėžio atvejų skaičius 2015–2019 m. kasmet viršijo 1500 atvejų (2019 m. nustatytas 1531 naujas plaučių vėžio atvejis), per minėtą laikotarpį kasmet nuo plaučių vėžio mirdavo apie 1300 ligonių (2019 m. mirė 1273 ligoniai). 2019 m. buvo nustatyta 3780 asmenų, kuriems metų laikotarpiu yra užregistruota plaučių vėžio diagnozė. 2020 m. sergančių broncho ir plaučio navikais (TLK kodas C34) buvo iš viso 4113 gyventojų, t.y. 1,47 sergančiųjų 1000 gyventojų. 2021 m. sergančių broncho ir plaučio navikais buvo iš viso 4302 gyventojų, t.y. 1,54 sergančiųjų 1000 gyventojų. 2022 m. sergančių broncho ir plaučio navikais buvo iš viso 4487 gyventojų, t.y. 1,58 sergančiųjų 1000 gyventojų.

Remiantis Europos medicininės onkologijos draugijos (angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) gairėmis (2023 m., atnaujinta 2025 m. sausio mėn.), pacientams, sergantiems NSLPV su EAFR 20 egzono intarpo mutacijomis rekomenduojama pirmos eilės gydymui skirti amivantamabą, derinant su karboplatina ir pemetreksedu, (I,B lygio rekomendacija).

Remiantis Nacionalinio išplėstinio vėžio tinklo (angl. National Comprehensive Cancer Network, NCCN) gairėmis (2025 m.), pirmos eilės gydymui išplitusiam arba metastazavusiam NSLPV su EAFR 20 egzono intarpo mutacijomis, rekomenduojams amivantamabo derinys su karboplatina ir pemetreksedu.

Šiuo metu Lietuvoje standartinis pirmos eilės gydymas pacientams, sergantiems NSLPV su nustatyta EAFR 20 egzono insercija, yra chemoterapija pemetreksedu ir karboplatina. Šis gydymas yra kompensuojamas. Ekspertų nuomone, karboplatinis ir pemetreksedo derinys kaip palyginamasis gydymas atitinka standartinę praktiką Lietuvoje. Remiantis paraiškoje (Lietuvos gydytojų onkologų chemoterapeutų ir gydytojų pulmonologų bei gydytojų patologų patariamąjį susitikimą, vykusį 2024 m. spalio 10 d., protokolą, kuris patikslintas 2025 m. sausio 30 d. gavus C34 antrinių duomenų panaudojimo analizės galutinę ataskaitą) pateikta bendra ekspertų nuomone, karboplatinis ir pemetreksedo derinys atitinka standartinę praktiką Lietuvoje ir yra tinkamas palyginamasis gydymas.

Palyginamasis vaistinis preparatas pemetreksedas ir karboplatina laikomi atitinkančiais Paraiškos įrašyti vaistinių preparatų į kompensavimo sąrašus rengimo taisyklių patvirtintų Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 116–119 punktus.

### *Tiesioginis palyginimas*

Klinikinis veiksmingumas grindžiamas tiesioginio palyginimo PAPILLON tyrimo duomenimis. PAPILLON yra atsitiktinių imčių atvirasis daugiacentris III fazės tyrimas, kuriame palygintas amivantamabo (Rybrevant) derinio su karboplatina ir pemetreksedu (A+Ch grupė) klinikinis veiksmingumas ir saugumas, su gydymu chemoterapija karboplatina ir pemetreksedu (Ch grupė) gydant pacientus, sergančius vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu NSLPV su EAFR aktyvinančiomis 20 egzono intarpo mutacijomis, kuriems anksčiau gydymas nebuvo taikytas.

Palyginamasis gydymas yra chemoterapija pemetreksedu ir karboplatina, toks gydymas laikomas atitinkantis įprastinę klinikinę praktiką Lietuvoje.

Tyrimo pacientų populiacija atitinka Lietuvos pacientų populiaciją, kuriai gydymas gali būti skiriamas pagal patvirtintas amivantamabo indikacijas ir siūlomas skyrimo sąlygas. Statistiniai metodai buvo taikomi tinkamai, tyrime vertintos pirminės ir antrinės baigtys atitinka klinikinėje praktikoje reikšmingus gydymo efektyvumo vertinimo kriterijus ir atspindi gydymo tikslus.

*Pirminė vertinamoji baigtis*- išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP arba PFS, angl. progression free survival), apibrėžiamas kaip laikas nuo atsitiktinių imčių sudarymo datos iki pirmojo radiologiniu tyrimu patvirtinto ligos progresavimo ar mirties dėl bet kokios priežasties, atsižvelgiant į tai, kas įvyksta anksčiau. Vidutinė stebėjimo trukmė buvo 14,9 mėnesio. Galutinė IBLP analizė parodė, taikant gydymą amivantamabu kartu su chemoterapija, išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmė pailgėjo 4,7 mėnesio, o IBLP įvykių rizika (t.y. ligos progresavimo ar mirties) rizika sumažėjo 60 proc., palyginus su gydymu chemoterapija. Išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo 11,4 mėnesio amivantamabo ir chemoterapijos grupėje (intervalas 9,8-13,7), palyginti su 6,7 mėnesio (intervalas 5,6-7,3) chemoterapijos grupėje (RS=0,4;  $p < 0,001$ ), tai sudaro 4,7 mėn. IBLP skirtumą, šis skirtumas laikomas statistiškai ir kliniškai reikšmingu. Rezultatai taip pat parodė išgyvenamumo be ligos progresavimo pailgėjimą visuose iš anksto numatytuose pogrupiuose.

*Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis*- bendras išgyvenamumas (BI), laikas nuo atsitiktinės atrankos iki mirties nuo bet kokios priežasties datos. ITT populiacijoje bendro išgyvenamumo duomenų rezultatai tiek pirmos, tiek antros tarpinės analizės metu buvo nebrandūs, t.y. 26 proc. tiriamojame (40 įvykiai iš 153 dalyvių) ir 34 proc. kontrolinėje grupėje (52 įvykiai iš 155 dalyvių), viso užfiksuoti 92 BI įvykiai (remiantis 2024 m. duomenimis). Remiantis tarpiniais duomenimis, gautais iki 2024 m. balandžio 26 d., A+Ch grupėje BI mediana nebuvo pasiekta (95 proc. PI: 28,3, NV), o Ch grupėje BI mediana buvo 28,6 mėnesio (95 proc. PI: 24,4, NV). Rizikos santykis 0,756 (95 proc. PI: 0,50, 1,14), tačiau p-reikšmė (0,1825) nebuvo statistiškai reikšminga, iš anksto nustatytas reikšmingumo lygis  $p=0,014$ . Įvertinusi klinikinių tyrimų duomenis Tarnyba kreipėsi į Pareiškėja, prašydama pateikti papildomus (naujausius) bendro išgyvenamumo analizės rezultatus klinikinio tyrimo PAPILLON palyginamose grupėse, kurie pagrįstų amivantamabo sukuriama papildomą naudą (esminis prieštaravimas dėl klinikinės dalies).

Įvertinus pateiktą atsakymą į esminį prieštaravimą dėl klinikinės dalies nustatyta, kad remiantis BI pirminės ir antrinės analizių rezultatais, numatyti BI rezultatai bendroje pacientų populiacijoje (pagal iš anksto numatytą statistinį planą) nebuvo pasiekti. Galimai tai nulėmė tyrimo metu taikytas kryžminio gydymo metodas bei galimai nuvertintas chemoterapijos efektyvumas, nes šiuo metu viršutinė BI medianos PI riba Ch grupėje taip pat nepasiekta. Siekiant sumažinti kryžminio gydymo įtaką santykinei rizikai, pareiškėjas pateikė papildomai atliktas jautrumo analizes, referuojant į Rachel E. Sanborn ir bendraautorių (2025) publikaciją. Remiantis šios publikacijos duomenimis, papildomai prie BI analizės bendroje pacientų populiacijoje, buvo atliktos RPSFT,

IPCW ir TSE jautrumo analizės. Nors IPCW ir TSE analizių rezultatai rodo galimai statistiškai reikšmingai mažesnę mirties santykinę riziką A+Ch grupėje, pirminėje ir antrinėje ITT populiacijos analizėje ir pirminėje RPSFT analizėje santykinė rizika nebuvo statistiškai reikšmingai mažesnė A+Ch grupėje. Antrinės analizės rezultatų taikant papildomą jautrumo RPSFT analizę nebuvo pateikta.

Pažymėtina, kad šių trijų jautrumo analizių stipriosios pusės yra tai, kad taikomi metodai yra pripažinti ir rekomenduojami, kai klinikiniuose tyrimuose buvo taikomas kryžminis gydymo metodas (IPCW, RPSFT ir TSE, EMA/845963/2018). Vis dėlto **šie metodai dažnai nėra tikslesni** (EMA/845963/2018). Kiekvienas iš šių statistinių metodų, naudojamas kryžminio koregavimo BI įvertinimui, remiasi prielaidomis, kurių negalima tiesiogiai patikrinti. Vargu ar yra įmanoma įtikinamai pagrįsti prielaidas (ypač *post hoc*)- „nėra nepamatuotų trikdančių veiksnių“, kurios taikomos IPWC ir TSE metoduose, nes daugybė „subjektyvių“ veiksnių daro įtaką tam, kurie pacientai yra tyrėjų atrenkami pereiti iš Ch grupės į A+Ch grupę.

Vertinant nepageidaujamus reiškinius, gydymas amivantamabu derinyje su chemoterapija pemetreksedu ir karboplatina, lyginant su gydymu chemoterapija, neparodė statistiškai reikšmingai blogesnių gyvenimo kokybės, skausmo ar nuovargio rodiklių, vertinant pacientų praneštas baigtis. Nepageidaujami poveikiai atitiko saugumo duomenis, nurodytos preparato charakteristikų santraukoje.

Apibendrinant, dėl duomenų nebrandumo ir duomenų analizėje taikytų statistikos metodų ribotumo (negalima įrodyti, jog pagrindinės kryžminio gydymo koregavimo metodų prielaidos yra teisingos ir gydymas A+Ch suteikia BI pranašumą, palyginus su chemoterapija), laikoma, kad didesnis amivantamabo palyginamasis veiksmingumas, lyginant su įprastine Lietuvos klinicine praktika, yra neįrodytas.

### **3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS**

Vykdamas Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ (toliau – Aprašas) 17<sup>2</sup> punktą, ekonominis vertinimas neatliekamas klinikinio vertinimo metu nustačius, jog klinikinės dalies vertinimo išvada atitinka bent vieną iš tvarkos aprašo 29.1.3 - 29.1.5 papunkčiuose nurodytų sąlygų (šiuo atveju 29.1.3), tai laikoma esminiu Paraiškos trūkumu ir ekonominis vertinimas neatliekamas.

### **4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS**

- Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.
- Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

### **5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS**

- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.
- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

### **6. IŠVADA**

<b>Palyginamasis veiksmingumas</b>	
<input type="checkbox"/> 29.1.1 yra didesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.2 iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input checked="" type="checkbox"/> 29.1.3 yra neįrodytas kaip didesnis ar iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinikiška praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.4 yra mažesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.5 pateikti duomenys apie palyginamąjį veiksmingumą yra netinkami vertinti

## 7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Aprašo 30<sup>1</sup>.3. papunkčiu rekomenduojama nekompensuoti vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, taikant arba netaikant PGS, kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.1.3 papunktyje numatytą sąlygą.

## 8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

### Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Amivantamabas yra skirtas suaugusiųjų pacientų, sergančių išplitusiu NSLPV su epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) aktyvinančiomis 20 egzono intarpo mutacijomis, pirmos eilės gydymui kartu su karboplatina ir pemetreksedu.

### Skyrimo sąlygos

Neteikiamos.

Skyrimo sąlygos nesiūlomos.

---