

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 2025 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  
RYBREVANT 1600 mg, 2240 mg ir 3500 mg injekcinis tirpalas**  
(Amivantamabas)

**LAZCLUZE 80 mg ir 240 mg plėvele dengtos tabletės**  
(Lazertinibas)

**Paraiškos numeris STV-224**

**I. 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. (Amivantamabas) 2025 m. sausio 20 d. (Lazertinibas)
<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 suaugusių pacientų, sergančių išplitusiu nesmulkiažsteliniu plaučių vėžiu (NSLPV) su epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) 19 egzono delecijomis arba 21 egzono L858R substitucijos mutacijomis, pirmos eilės gydymui kartu su lazertinibu.

	<b>Kodas pagal TLK-10 AM</b>	C34
<b>1.6</b>	<b>Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos</b>	Neteikiamos
<b>1.7</b>	<b>STV paraiškos pobūdis</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
<b>1.8</b>	<b>Klinikinių tyrimų tipas</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Tiesioginis palyginimas <input type="checkbox"/> Netiesioginis palyginimas
<b>1.9</b>	<b>Ekonominės analizės rūšis</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Kaštų naudingumo analizė <input type="checkbox"/> Kaštų mažinimo analizė <input type="checkbox"/> Kita: _____

## 1. 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 (daugiau nei 2 mln. naujų atvejų arba 11,6 proc. visų onkologinių ligų), pirmavęs tarp mirties priežasčių, lyginant su kitų organų piktybiniais navikais (beveik 1,8 mln. mirčių 18,4 proc. visų onkologinių ligų), 2022 m. duomenims, plaučių vėžys sudarė didžiausią dalį, 12,4 proc. visų vėžio atvejų pasaulyje. Lietuvoje plaučių vėžys taip pat yra viena iš dažniausių onkologinių ligų, lemianti didžiausią mirštamumą. Remiantis Higienos instituto, Lietuvos vėžio registro duomenimis, kasmet stebima didėjanti sergamumo plaučių vėžiu tendencija Lietuvoje. 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.

EGFR mutacijos - epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EGFR) tirozino kinazės mutacijos. EGFR 19 egzono delecijos ir 21 egzono L858R substitucijos yra dažniausios EGFR geno mutacijos, jos sudaro 85 proc. visų EGFR geno mutacijų. Esant pažengusiam NSLPV, EGFR mutacijos buvimas lemia palankesnę prognozę ir stipriai prognozuoja jautrumą EGFR TKI, todėl EGFR teigiamo NSLPV atveju taikinių terapija turėtų būti taikoma anksčiau nei chemoterapija ir imunoterapija. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakyme „Dėl plaučių vėžio ambulatorinio gydymo, kurio išlaidos kompensuojamos iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, tvarkos aprašo patvirtinimo“ 2009 m. vasario 20 d. Nr. V-127 aprašytas gydymas apima lokaliai išplitusio ar metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio gydymą, skiriant EGFR tirozinkinazės inhibitorius pacientams, kuriems nustatytos aktyvinančios EGFR mutacijos (pvz., gefitinibą, erlotinibą, afatinibą, osimertinibą).

Remiantis Europos medicininės onkologijos draugijos (angl. *European Society for Medical Oncology*, ESMO) gairėmis (2023 m., atnaujinta 2025 m. sausio mėn.), išplitusiam nesmulkialąsteliniam plaučių vėžiui (NSLPV) su EGFR aktyvinančiomis mutacijomis pirmos eilės gydymui rekomenduojama skirti amivantamabo ir lazertinibo kombinaciją, I A lygio rekomendacija.

Remiantis įprastine klinicine praktika Lietuvoje, NSLPV su EGFR 19 egzono delecijomis ar 21 egzono substitucijos mutacijomis, pirmos eilės gydymui skiriamas osimertinibas, rečiau skiriami kiti TKI inhibitoriai: gefitinibas, erlotinibas, afatinibas.

Įvertinus paraiškoje pateiktus klinikinius duomenis, siūlomą kompensuoti terapinę indikaciją bei įprastinę klinikinę praktiką Lietuvoje, šiuo metu indikacijose teikiama populiacijai gydymas osimertinibu yra laikomas tinkamu palyginamuoju gydymu.

### *Tiesioginis palyginimas*

Amivantamabo derinio su lazertinibu palyginamasis veiksmingumas vertinamas remiantis paraiškoje pateikto MARIPOSA klinikinio tyrimo duomenimis. MARIPOSA tai atsitiktinių imčių III fazės, daugiacentris, dvigubai koduotas klinikinis tyrimas, kuriame lokaliai išplitusio ir metastazavusio NSLPV su EGFR mutacijomis pirmos eilės gydymas amivantamabo ir lazertinibo deriniu palygintas su gydymu osimertinibu kontrolinėje grupėje ir su lazertinibo monoterapija, gydant suaugusius pacientus, sergančius vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu NSLPV su EGRF 19 egzono delecijos arba 21 egzono L858R substitucijos mutacijomis, kurie anksčiau dėl šios ligos nebuvo gydyti. Tyrimo pacientų populiacija atitinka Lietuvos pacientų populiaciją.

*Pirma 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. *Antra vertinamoji baigtis*, bendras išgyvenamumas (BI) – laikas nuo atsitiktinės atrankos iki mirties nuo bet kokios priežasties datos.

### *Išgyvenamumas be ligos progresavimo*

IBLP analizė parodė, kad IBLP buvo statistiškai reikšmingai geresnis remiantis rizikos santykių skaičiavimu: RS= 0,70 (95 proc. PI 0,58-0,85;  $p < 0,001$ ). IBLP mediana buvo 7,3 mėn. ilgesnė amivantamabo ir lazertinibo terapijos grupėje, palyginti su osimertinibo grupe. Amivantamabo ir lazertinibo grupėje IBLP mediana buvo 23,72 mėn. (95 proc. PI, 19,12–27,66), palyginti su 16,59 mėn. (95 proc. PI, 14,78–18,46) osimertinibo grupėje. Pacientų, kuriems nebuvo pasireiškę IBLP įvykiai, dalis buvo 60 proc. (95 proc. PI, 55–64) po 18 mėnesių ir 48 proc. (95 proc. PI, 42–54) po 24 mėnesių amivantamabo-lazertinibo grupėje, palyginus su 48 proc. (95 proc. PI, 43–53) po 18 mėnesių ir 34 proc. (95 proc. PI, 28–39) po 24 mėnesių osimertinibo grupėje. IBLP rezultatai išliko tolygūs vertinant iš anksto numatytus pogrupius (pacientus  $> 65$  metų ir  $65$  metų  $\leq$ ; pacientus, kuriems nustatyta EGFR 19 egzono delecija EGFR L858 21 egzono mutacija ir kiti).

### *Bendras išgyvenamumas*

Bendras išgyvenamumas (BI) - *pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis* - laikas nuo atsitiktinės atrankos iki mirties nuo bet kokios priežasties datos. Galutinės analizės, 2024 m. gruodžio mėnesio duomenimis, buvo įvykusios 173 mirtys amivantamabo ir lazertinibo, bei 217 mirčių osimertinibo grupėse) galutinėje analizėje BI RS buvo 0,75 (95 proc. PI: 0,61, 0,92;  $p < 0,005$ ), t.y. mirties rizika sumažėjusi 25 proc. Po trejų metų 60 proc. dalyvių, vartojusių amivantamabo ir lazertinibo derinį, buvo gyvi, palyginti su 53 proc. osimertinibo grupėje, nauda išliko ir po 42 mėnesių, kai išgyvenamumas buvo atitinkamai 56 proc. ir 44 proc.

Kitos antrinės vertinamosios baigtys - objektyvaus atsako dažnis, visiškas ir dalinis atsakas bei atsako trukmės - parodė amivantamabo ir lazertinibo derinio tikėtina naudą bei papildė IBLP ir BI rezultatus.

Intrakranijinius simptomus vertinusios baigtys, pacientų praneštos (vertinami naudojant EORTC QLQ-C30 klausimyną), vienareikšmiškai neparodė amivantamabo ir lazertinibo derinio naudos, lyginant su monoterapija osimertinibu.

Vertinant nepageidaujamus reiškinius pagal pacientų praneštas baigtis, gydymas amivantamabu derinyje su lazertinibu, lyginant kontroline grupe, statistiškai reikšmingai nesiskyrė gyvenimo kokybės, skausmo ar nuovargio rodiklių atžvilgiu. Tačiau, klinikinio tyrimo MARIPOSA saugumo duomenys rodo, kad reikšmingai didesnė pacientų, vartojančių amivantamabo ir lazertinibo derinį, turėjo laikinai nutraukti gydymą, sumažinti amivantamabo dozę arba nutraukti amivantamabo ir lazertinibo derinio vartojimą dėl netoleravimo arba nepageidaujamų reiškinių. Remiantis tarpiniais saugumo vertinimo duomenimis (tyrimas tebevykdomas), amivantamabo ir lazertinibo derinio saugumas atitinka žinomą abiejų vaistų poveikį. Venų tromboembolijos reiškiniai pasireiškė dažniau, tačiau jų sunkumo laipsnio pasiskirstymas ir gydymo nutraukimo dažnis išliko panašus abiejose grupėse, o rizika daugiausia koncentruojasi pirmuosiuose gydymo mėnesiuose ir yra valdoma antikoaguliacine profilaktika.

Paraiškoje pateikti papildomi duomenys dėl poodinės amivantamabo formos, kurios veiksmingumas ir saugumas vertintas PALOMA-3 klinikiniame tyrime. Nors PALOMA-3 tyrimo duomenimis nustatytas ne mažesnis poodinio amivantamabo efektyvumas, lyginant su intravenine vaisto forma, bei reikšmingai geresni saugumo ir su infuzija susijusių komplikacijų duomenys, tačiau PALOMA-3 tyrime amivantamabas buvo skiriamas antros ir vėlesnės eilės gydymui, tačiau tikėtina, kad tai poodinės bei intraveninės amivantamabo formų veiksmingumas nepriklauso ne gydymo eilės.

Įvertinus klinikinius tyrimų duomenis nustatyta, kad gydymas amivantamabu derinyje su lazertinibu 25 proc. sumažino mirties riziką dėl bet kokios priežasties, lyginant su gydymu osimertinibo monoterapija.

Apibendrinant, amivantamabo ir lazertinibo derinio klinikinis veiksmingumas įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su gydymu osimertinibo monoterapija, gydant pacientus, sergančius išplitusiu nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu (NSLPV) su epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) 19 egzono delecijomis arba 21 egzono L858R substitucijos mutacijomis, pirmos eilės gydymui ir kuriems anksčiau netaikytas chirurginis, spindulinis ar sisteminis gydymas dėl NSPLV.

## **2. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS**

Ekonominiam vertinimui pateikta kaštų naudingumo analizė. Atsižvelgiant į tai, jog klinikinio vertinimo metu nustatytas didesnis palyginamasis veiksmingumas, lyginant su įprasta klinicine praktika, kaštų naudingumo analizė yra tinkamas metodas šioje situacijoje. Ekonominėje analizėje nagrinėjamą pacientų populiaciją sudaro pacientai, sergantys EGFR mutavusiu, vietiškai pažengusiu ar metastazavusiu NSCLC. Šią pacientų populiaciją atitinka MARIPOSA klinikinio tyrimo populiacija. Ekonominėje analizėje atliekamas amivantamabo ir lazertinibo kombinacijos palyginimas su osimertinibo monoterapija. Šis palyginimas atitinka Lietuvos klinikinę praktiką. Analizėje taikoma viso gyvenimo laiko perspektyva, yra tinkama atsižvelgiant į ligos įtaką paciento išgyvenamumui. Analizė modeliuojama taikant padalintos kohortos išgyvenamumo modelį. Toks modeliavimo metodas laikomas tinkamu analizės rezultato apskaičiavimui.

Klinikiniai duomenys analizėje buvo gauti iš MARIPOSA klinikinio tyrimo. Klinikinių išeičių modeliavimui taikyta parametrinė išgyvenamumo analizė.

Gyvenimo kokybė analizėje grindžiama MARIPOSA klinikinio tyrimo duomenimis. Pareiškėjas nepateikė papildomų gyvenimo kokybės įvesčių iš kitų šaltinių, todėl Tarnyba negali pilnai įvertinti ar gyvenimo kokybė analizėje yra įvertinta tinkamai. Vis dėlto, atsižvelgiant, jog visa analizė paremta MARIPOSA klinikinio tyrimo duomenimis, vertinama, jog analizės rezultatas gali būti interpretuojamas.

Vertindamas kaštus, Pareiškėjas rėmėsi patariamąsios tarybos nuomone.

Atlikdama analizės rezultato perskaičiavimą, Tarnyba koregavo šias modelio įvestis:

- Ekstrapolijuojant BI amivantamabo ir lazertinibo grupėje, Pareiškėjas pagrindinio atvejo analizėje pasirinko Weibull funkciją. Vis dėlto, remiantis AIC bei BIC kriterijais, geriausią atitikimą demonstravo Gompertz ir Gen gamma funkcijos.\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*. Gen gamma ir Gompertz funkcijos demonstruoja prastesnę išgyvenamumą nei Weibull, tačiau pasak pareiškėjo – šios funkcijos demonstruoja per daug pesimistinį scenarijų, todėl pagrindinio atvejo analizei pasirinkta Weibull funkcija. Tarnybos manymu, BI įvertinimas analizėje yra kritinis veiksnys analizės rezultatui. Atsižvelgiant į tai, jog pagal AIC ir BIC tinkamiausia BI funkcija demonstruoja prasčiausią išgyvenamumo rezultatą (gompertz), Tarnyba pagrindinio atvejo analizėje renkasi antrą pagal tinkamumą funkciją – gen gamma. Tarnybos manymu, toks pasirinkimas pateikia konservatyvų rezultatą.
- Pareiškėjas analizėje taiko dozės intensyvumo (RDI) prielaidą, pagal kurią vaistų įsigijimo kaštai analizėje yra pakoreguojami. RDI prielaida analizėje taikoma remiantis MARIPOSA klinikinio tyrimo duomenimis. \*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*. Tarnybos ekspertai sutinka su RDI taikymu analizėje, atsižvelgiant į praktinį amivantamabo+lazertinibo vartojimą, vis dėlto, Tarnybos ekspertų manymu, osimertinibo grupės RDI analizėje yra optimistinis, todėl osimertinibo grupės RDI pagrindinio atvejo analizėje koreguojamas į 95 proc.

Pateikiamas ekonominės analizės rezultatas laikomas konservatyviu. Siekiant kad amivantamabo ir lazertinibo derinys būtų kaštams naudingas, reikalinga papildoma bent \*\*\* proc. nuolaida amivantamabui. Ši nuolaida įvertinta laikant, jog referencinė kaštų naudingumo vertė yra 5 BVP *per capita* bei naudojantis Pareiškėjo pateiktu modeliu, kuriame automatiškai apskaičiuojama reikalinga nuolaida.

### 3.1 Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
Kaštų skirtumas	***** eur
Papildomi gyvenimo metai (LY)	***
Papildomi kokybiški gyvenimo metai (QALY)	***
ICER už LY	***** eur/LY
ICER už QALY	***** eur/QALY
Referencinė kaštų naudingumo vertė	***** eur/QALY

ICER – (*angl. incremental cost-effectiveness ratio*) inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas; LY – (*angl. life years*) gyvenimo metai; QALY- (*angl. quality adjusted life years*) kokybiški gyvenimo metai.

### 3. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

#### 4. SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Sveikatos priežiūros specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

#### 5. IŠVADOS

Palyginamasis veiksmingumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 29.1.1 yra didesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 29.1.3 yra neįrodytas kaip didesnis ar iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinikiška praktika
<input type="checkbox"/> 29.1.2 iš esmės nesiskiria, 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
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 29.2.1 atitinka referencinę naudingumo vertę taikant arba netaikant PGS	<input checked="" type="checkbox"/> 29.2.3 neatitinka referencinės naudingumo vertės taikant arba netaikant PGS
	<input type="checkbox"/> 29.2.5 pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti
<input type="checkbox"/> Vykdamas Aprašo <17 <sup>3</sup> .1><17 <sup>3</sup> .2><17 <sup>3</sup> .3> punktą vaistinio (-ų) preparato (-ų) ekonominis vertinimas neatliekamas, išvados dėl kaštų naudingumo neteikiamos	

#### 6. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis 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“, 30<sup>1</sup>.2. papunkčiu rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, jei, pateikus naują ar atnaujintą PGS, kaštų naudingumas atitinka referencinę naudingumo vertę, kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.1.1 ir 29.2.3 papunkčiuose numatytas sąlygas.

#### 4.3 Siūloma (-os) kompensuoti terapinės indikacijos ir skyrimo sąlygos

##### Terapinės indikacijos

Rybrevant yra skirtas suaugusių pacientų, sergančių išplitusiu nesmulkiaūsteliniu plaučių vėžiu (NSLPV) su epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) 19 egzono delecijomis arba 21 egzono L858R substitucijos mutacijomis, pirmos eilės gydymui kartu su lazertinibu.

**TLK 10 AM: C34**

**Siūlomos skyrimo sąlygos**

Skiriamas derinant su lazertinibu išplitusiu NSLPV su epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) 19 egzono delecijomis arba 21 egzono L858R substitucijos mutacijomis sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau netaikytas chirurginis, spindulinis ar sisteminis gydymas. Gydymas tęsiamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio atsiradimo.

---