

# **Amivantamabi ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa**

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ  
ARVIOI JA INFORMOI  
5/2022

# Amivantamabi ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi  
-julkaisusarja 5/2022

Julkaisuajankohta huhtikuu/2022  
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-  
ja kehittämiskeskus  
Fimea 2022

Julkaisija  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA  
Puh. vaihde: 029 522 3341  
www.fimea.fi

Jakelutiedot  
www.fimea.fi/tietoa\_fimeasta/julkaisut  
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-35-7  
ISSN-L 1799-7135  
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

## Arviointiryhmä

### Tuomas Oravilahti

FT, OTM, proviisori, lääketaloustieteilijä  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

### Jarno Kotajärvi (9.2.2022 asti)

Proviisori, TtM, lääketaloustieteilijä  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

### Marko Lamminsalo

Proviisori, FM, lääketaloustieteilijä  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

## Kliininen asiantuntija

### Leena Vehmanen

LT, dosentti, syöpätautien  
erikoislääkäri, ylilääkäri  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Erikoislääkäri, KHSHP,  
konservatiivinen tulosalue,  
syöpätaudit  
Ei arviointiin liittyviä  
sidonnaisuuksia

*Kliininen asiantuntija osallistuu  
arvioinnin suunnitteluun ja  
arviointiaiheen rajaukseen sekä  
kommentoi arviointiryhmän  
tuottamaa materiaalia, mutta ei  
osallistu arviointiraportin  
kirjoittamiseen. Arviointiryhmä  
huomioi kliinisen asiantuntijan  
kommentit arvioinnissa  
tarpeelliseksi  
katsomassaan laajuudessa.  
Arviointiraportin lopullisesta  
sisällöstä vastaa  
kokonaisuudessaan  
arviointiryhmä.*

# Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	5
Resumé .....	7
Abstract .....	9
Lyhenteet .....	11
<b>1. Arvioinnin tavoite.....</b>	<b>12</b>
<b>2. Arvioitava hoito ja terveysongelma .....</b>	<b>13</b>
2.1. Keuhkosityöpä .....	13
2.2. Hoitovaihtoehdot edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa potilailla, joilla on aktivoivia epidermaalisen kasvutekijäreseptorin eksonin 20 insertiomutaatioita.....	13
2.3. Amivantamabi .....	14
2.4. Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit .....	15
<b>3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus .....</b>	<b>16</b>
3.1. Amivantamabin vaikutuksia koskevat tutkimukset .....	16
3.1.1. CHRYSALIS-tutkimus .....	16
3.2. Amivantabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin .....	19
3.2.1. Kokonaisvasteosuus (ORR) ja kliininen vasteosuus (CBR) .....	20
3.2.2. Vasteen ja hoidon kesto.....	20
3.2.3. Eloissaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS).....	21
3.2.4. Kokonaiseelossaoloaika (OS) .....	21
3.2.5. Aika hoidon keskeyttämiseen (TTF) .....	22
3.2.6. Elämänlaatu.....	22
3.3. Alaryhmäanalyysit.....	23
3.4. Epäsuora vertailu .....	23
3.4.1. Tausta.....	23
3.4.2. Aineisto ja menetelmät.....	23
3.4.3. Tulokset .....	24
3.4.4. Fimean kommentit .....	25
3.5. Turvallisuus.....	25
3.5.1. Vakavat haittatapahtumat (SAE) .....	26
3.5.2. Hoidon viivästymiseen tai lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat .....	26
3.5.3. Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat.....	26
3.5.4. Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat .....	26
3.6. Meneillään olevat tutkimukset .....	27
3.7. Pohdinta.....	27
<b>4. Kustannukset ja budjettivaikutus .....</b>	<b>30</b>
4.1. Tausta.....	30
4.2. Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusmalli .....	30
4.2.1. Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät.....	30
4.2.2. Arvio potilaiden lukumäärästä .....	31
4.2.3. Potilaskohtaiset kustannukset.....	32
4.3. Budjettivaikutukset .....	33

4.3.1. Perusanalyysin tulokset .....	33
4.3.2. Skenaarioanalyysin tulokset.....	34
4.4. Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista .....	34
<b>5. Johtopäätökset .....</b>	<b>36</b>
<b>Lähteet .....</b>	<b>37</b>
<b>Liitteet .....</b>	<b>39</b>

# Tiivistelmä

**Oravilahti T, Kotajärvi J, Lamminsalo M. Amivantamabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2022. 51 s. ISBN 978-952-7299-35-7.**

**Avainsanat:** Amivantamabi, ei-pienisoluisen keuhkosityöpä, adenokarsinooma, levyepiteelikarsinooma

Amivantamabi on tarkoitettu monoterapiana edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aikuispotilailla, joilla on aktiivisia epidermaalisen kasvutekijäreseptorin eksonin 20 insertiomutaatioita, platinapohjaisen hoidon epäonnistumisen jälkeen. Amivantamabi-hoidon vaikutuksia tässä käyttöaiheessa on tutkittu yhdessä faasin I avoimessa monikeskustutkimuksessa (CHRYSALIS-tutkimus). Tutkimuksessa 114 potilasta sai amivantamabi-hoitoa niin kauan kuin lääkäri katsoi potilaan hyötyvän hoidosta. Tutkimuksessa ei ollut vertailuhoitoa.

CHRYSALIS-tutkimuksessa kokonaisvasteosuus tutkijan arvioimana oli 37 %, joista kaikki olivat osittaisia vasteita. Eloissaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä (PFS) oli 6,9 kuukautta. Mediaaniaika ensimmäisestä infuusiosta hoidon keskeyttämiseen kaikilla amivantamabi-hoitoa saaneilla oli [REDACTED]. Alaryhmäanalyysien perusteella ei voida sanoa, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi amivantamabin monoterapiasta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.

CHRYSALIS-tutkimuksessa ei ollut vertailuryhmää, joten amivantamabia verrattiin epäsuorasti eurooppalaisten rekisterien tietoihin nykyisin käytössä olevista hoidoista (mm. tyrosiinikinaasin estäjät, immuno-onkologiset lääkkeet, ei-platinapohjaiset solunsalpaajahoidot, VEGF-estäjät). Amivantamabi-hoidolla oli vertailuhoitoin nähden [REDACTED]

Epäsuoran vertailun luotettavuus on kuitenkin lähtökohtaisesti suoraa vertailevaa tutkimusta huomattavasti alhaisempi.

CHRYSALIS-tutkimuksessa amivantamabilla hoidetuilla potilailla esiintyi melko yleisesti haittavaikutuksia, joista osa liittyy perustautiin tai aiempiin hoitoihin. Lähes kaikilla potilailla havaittiin vähintään yksi minkä tahansa asteinen haittatapahtuma. Yleisimmät haittatapahtumat olivat ihottuma, infuusioon liittyvät haittatapahtumat ja kynsitoksisuus.

Amivantamabin potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat noin [REDACTED] mikäli amivantamabi-hoidon kesto on [REDACTED] kuukautta. Hoidon optimaalista kestoa ei tiedetä. Myyntiluvan haltijan ja Fimean arvion mukaan vuosittain amivantamabi-monoterapiaa voisi saada noin [REDACTED]. Tälle potilasmäärälle laskettu budjettivaikutus olisi noin [REDACTED] lisäkustannus ensimmäisenä vuonna ja [REDACTED] tätä seuraavina vuosina. Fimean arvion mukaan amivantamabi-hoitosten kasvava osuus pitäne paikkansa, sillä tällä hetkellä saatavilla ei ole muuta tähän käyttöaiheeseen tarkoitettua lääkehoitoa.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

# Resumé

**Oravilahti T, Kotajärvi J, Lamminsalo M. Amivantamab vid behandling av framskriden icke-småcellig lungcancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, urvärderar och informerar 5/2022. 51 s. ISBN 978-952-7299-35-7.**

**Nyckelord:** Amivantamab, icke-småcellig lungcancer, adenokarcinom, skivepitelkarcinom

Amivantamab är avsett som monoterapeutisk behandlingen av en framskriden icke-småcellig lungcancer hos en vuxen med aktiverande epidermala insertionsmutationer i exon 20 i tillväxtfaktorreceptoren, efter att en platinabaserad behandling misslyckats. Verkningarna av amivantamab-behandlingen i denna indikation har forskats i en öppen multicenterstudie i fas I (CHRYSALIS-forskning). I forskningen tilldelades 114 patienter amivantamab-behandling så länge som läkaren ansåg att patienten fick nytta av behandlingen. Forskningen saknade jämförbara behandlingsalternativ.

Enligt forskarens bedömning var den totala responsfrekvens i CHRYSALIS-behandlingen 37 procent, varav alla hade partiell respons. Medianen för överlevnadstiden innan sjukdomen framskridit (PFS) var 6,9 månader. Mediantiden från den första infusionen till avbrytande av behandlingen hos alla som fått amivantamab-behandling var [REDACTED]. Utifrån undergruppanalyserna kan man inte påvisa att någon viss patientgrupp skulle dra mer nytta av amivantamabs monoterapi än andra patientgrupper.

CHRYSALIS-forskningen saknade en jämförelsegrupp, så amivantamab jämfördes indirekt med data i europeiska register om aktuella behandlingar (bl.a. tyrosinkinashämmare, immunonkologiska läkemedel, icke-platinabaserade cytostatikabehandlingar, VEGF-hämmare). Amivantamab-behandlingen hade jämfört med jämförelsebehandlingarna [REDACTED]

Pålitligheten av den indirekta jämförelsen var dock i första hand betydande lägre än i den direkt jämförande forskningen.

Patienterna som fick amivantamab-behandling i CHRYSALIS-forskningen led relativt ofta av biverkningar, varav en del antagligen är förknippade med en grundsjukdom eller tidigare behandlingar. Åtminstone en biverkning, på vilken nivå som helst, förekom hos nästan alla patienter. De vanligaste biverkningarna var utslag, oönskad händelse angående infusionen och nageltoxicitet.

De patientspecifika läkemedels- och doseringskostnaderna för amivantamab var cirka [REDACTED], om amivantamab-behandlingens varaktighet var [REDACTED] månader. Behandlingens optimala varaktighet är inte känd. Innehavaren av försäljningstillståndet och Fimea har uppskattat att cirka [REDACTED] kunde tilldelas amivantamab-monoterapi årligen. Budgeteffekten för detta patientantal skulle innebära en tilläggskostnad på cirka [REDACTED] under det första året och [REDACTED] följande år. Enligt Fimeas bedömning lär den växande andelen amivantamab-behandlingar stämma eftersom det för närvarande inte finns någon annan läkemedelsbehandling för denna indikation.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.



# Abstract

**Oravilahti T, Kotajärvi J, Lamminsalo M. Amivantamab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 5/2022. 51 p. ISBN 978-952-7299-35-7.**

**Keywords:** Amivantamab, non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma

Amivantamab as monotherapy is indicated for treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor Exon 20 insertion mutations, after failure of platinum-based therapy. The effects of amivantamab treatment in this therapeutic indication have been studied in one phase I open-label multi-centre study (CHRYSALIS). In the study, 114 patients received amivantamab treatment for as long as their doctor considered it to be beneficial for the patient. The study had no comparator arm.

In the CHRYSALIS study, the investigator-assessed objective response rate was 37%, all of which were partial responses. The median progression-free survival (PFS) was 6.9 months. The median time from first infusion to treatment discontinuation was [REDACTED] for all those who received amivantamab treatment. Based on the sub-group analyses, it cannot be concluded that any specific patient group would benefit from the amivantamab monotherapy more or less than some other group.

The CHRYSALIS study had no control group, so amivantamab was indirectly compared with the data available in European registers on the therapies currently in use (e.g., tyrosine kinase inhibitors, immuno-oncological medicines, non-platinum-based chemotherapies, VEGF inhibitors). Amivantamab treatment had [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] However, the reliability of an indirect comparison is, by definition, significantly lower than that of a direct comparative study.

In the CHRYSALIS study, adverse reactions were fairly common in patients treated with amivantamab, some of which were probably related to the underlying disease or previous treatments. At least one adverse event of any grade was observed in nearly all patients. The most frequent adverse events were rash, infusion-related adverse reactions, and nail toxicity.

The medicine and dosage costs of amivantamab per patient amount to approximately [REDACTED] if the duration of the amivantamab treatment is [REDACTED] months. The optimal duration of the treatment is not known. According to the marketing authorisation holder's and Fimea's estimate, there could be around [REDACTED] annually who would receive the amivantamab monotherapy. The budget impact calculated for this number of patients would amount to an additional cost of around [REDACTED] in the first year and [REDACTED] in the subsequent years. In Fimea's estimate, the growing proportion of amivantamab treatments is likely to be true, because no other medicinal treatment is currently available for this therapeutic indication.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

# Lyhenteet

AESI	Eriyisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
BICR	Riippumaton arviointikomitea (blinded independent central review)
CBR	Kliininen vasteisuus (clinical benefit rate)
CR	Täydellinen vaste (complete response)
DoR	Vasteen kesto (duration of response)
ECOG	Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EGFR	Epidermaalinen kasvutekijäreseptori (epidermal growth factor receptor)
eksoni20ins	Eksonin 20 insertiomutaatio
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
HR	Hasardisuhde (hazard ratio)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
i.v.	Laskimoinfuusio (intravenous)
LV	Luottamusväli
NSCLC	Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (non-small cell lung cancer)
ORR	Kokonaisvasteisuus (overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
p.o.	Suun kautta (per os)
PR	Osittainen vaste (partial response)
RECIST	Kriteeristö, jota käytetään kiinteiden kasvainten syövässä esimerkiksi taudin etenemisen ja hoitovasteen arviointiin (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
TTD	Aika hoidon lopettamiseen (time to discontinuation)
TTF	Aika hoidon epäonnistumiseen (time to treatment failure)

# 1. Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää amivantamabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän (NSCLC) hoidossa aikuispotilailla, joilla on aktivoivia epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) eksonin 20 insertiomutaatioita, platinapohjaisen hoidon epäonnistumisen jälkeen. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin taulukossa **taulukossa 1**.

**Taulukko 1.** Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

<b>Väestö</b>	Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavat aikuispotilaat, joilla on aktivoivia EGFR-geenin eksonin 20 insertiomutaatioita ja joita on aiemmin hoidettu platinaa sisältävällä solunsalpaajahoidolla
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Amivantamabi
<b>Vertailuhoito</b>	Dosetakseli Immuno-onkologinen hoito, esim: <ul style="list-style-type: none"><li>- Atetsolitsumabi</li><li>- Nivolumabi</li><li>- Pembrolitsumabi</li></ul>
<b>Lopputulokset</b>	Kokonaisvasteosuus (ORR) Vasteen kesto (DOR) Kliininen vasteosuus (CBR) Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Aika hoidon keskeyttämiseen (TTF) Elämänlaatu Hoidon haittavaikutukset Kustannukset

## 2. Arvioitava hoito ja terveysongelma

### 2.1. Keuhkosityöpä

Keuhkosityöpä on maailman yleisin kuolemaan johtava syöpä (1). Vuonna 2019 Suomessa todettiin 2 835 uutta keuhko-<sup>1</sup> tai henkitorvisyöpää<sup>2</sup> ja 2 358 niiden aiheuttamaa kuolemaa. Keuhkosityövän tärkein riskitekijä on tupakointi, josta arvioidaan johtuvan noin 90 % kaikista keuhkosityövistä (2). Altistuminen asbestille lisää myös keuhkosityövän riskiä erityisesti tupakointiin yhdistettynä (3). Vuosina 2017–2019 keuhko- ja henkitorvisyöpään sairastuneiden yhden vuoden elossaolo-osuus oli 41 % ja viiden vuoden elossaolo-osuus 16 %. Ilmaantuvuus (per 100 000) on suurinta 70–79-vuotiailla (4).

Keuhkosityövän hoito pyritään kohdentamaan mahdollisimman tarkasti kasvaimen ominaisuuksien mukaan. Histologisesti keuhkosityöpä jaotellaan kahteen alatyyppiin: pienisoluisen (SCLC, small cell lung cancer, osuus noin 15 %) ja ei-pienisoluisen (NSCLC, non-small cell lung cancer, osuus noin 85 %) keuhkosityöpään (1,2,5).

Osassa, eurooppalaisessa väestössä noin 14 %:ssa, ei-pienisoluisia keuhkosityöpiä esiintyy syövän etenemistä kiihdyttäviä aktivoivia muutoksia epidermaalisisä kasvutekijäreseptorissa (EGFR, epidermal growth factor receptor) (6). Näistä alle 12 % on eksonin 20 insertioita (eksoni20ins), jotka ovat erittäin vastustuskykyisiä tyrosiinikinaasi-inhibiittori-lääkitykselle (7). Eksoni20ins-potilailla on 75 % suurentunut kuolemanriski ja 170 % suurentunut riski sairauden etenemiseen tai kuolemaan verrattuna yleisempien EFGR-mutaatioiden potilaisiin (8).

### 2.2. Hoitovaihtoehdot edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa potilailla, joilla on aktivoivia epidermaalisen kasvutekijäreseptorin eksonin 20 insertiomutaatioita

Ei-pienisoluiselle aktivoivaa EGFR-geenin eksoni 20 insertiomutaatiota ilmentävälle keuhkosityövälle ei ole spesifistä hoitosuositusta 2017 päivitetystä suomalaisesta keuhkosityövän Käypä hoito -suosituksesta (3) eikä 2020 päivitetystä Euroopan onkologiajärjestön ESMO:n keuhkosityöpäsuosituksesta (9). Yhdysvaltojen syöpäjärjestö (NCCN, national comprehensive cancer network) sen sijaan mainitsee amivantamabin edellä mainitun indikaation toukokuussa 2021 päivitetystä hoitosuosituksessaan (10).

Yhdysvaltojen syöpäjärjestön hoitosuosituksessa (10) edennyttä ei-pienisoluista keuhkosityöpää hoidetaan aluksi systeemisellä lääkityksellä, jota säädetään hoitovasteen mukaan. Sairauden edetessä ensilinjan hoidosta huolimatta, eksoni20ins-positiivisilla voidaan harkita amivantamabia tai mobosertinibiä. Retrospektiivisen kohorttitutkimuksen (11) perusteella tyypillisimpinä lääkehoitoina eksoni20ins-potilailla käytettiin

---

<sup>1</sup> ICD10: Keuhkoputken ja/tai keuhkon syöpä (C34)

<sup>2</sup> ICD10: Henkitorvisyöpä (C33)

- 1. linjassa (n=181) platinapohjaista hoitoa (61,3 %), ainoastaan tyrosiinikinaasi-inhibiittoria (21,5 %) tai ainoastaan immuno-onkologista hoitoa (8,8 %)
- 2. linjassa (n=115) platinapohjaista hoitoa (23,5 %), ainoastaan tyrosiinikinaasi-inhibiittoria (21,7 %), ainoastaan immuno-onkologista hoitoa (28,7 %) tai ei-platinapohjaista kemoterapiaa (13 %)
- 3. linjassa (n=64) platinapohjaista hoitoa (21,9 %), ainoastaan tyrosiinikinaasi-inhibiittoria (10,9 %), ainoastaan immuno-onkologista hoitoa (21,9 %) tai ei-platinapohjaista kemoterapiaa (29,7 %)

Platinapohjainen lääkehoito annettiin aina yhdistelmähoitona. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan Suomessa eksoni 20 insertiomutaatioita ilmentävässä edenneessä keuhkosyövässä tavallisin ensilinjan hoito on platinapohjainen kemoterapia. Joissakin tilanteissa voidaan harkita myös tyrosiinikinaasi-inhibiittoreita, mutta useimmat eksoni20ins-positiiviset taudit ovat niille resistenttejä.

Tässä arvioinnissa vertailuhoitoina ovat dosetakseli sekä immuno-onkologiset hoidot (atetsolitsumabi, nivolumabi, pembrolitsumabi) (**taulukko 1**). Kliinisen asiantuntijan arvion mukaan Suomessa harkittaisiin platinapohjaisen hoidon epäonnistuttua tavallisimmin ei-platinapohjaista solunsalpaajahoitoa kuten dosetakselia. Immuno-onkologisen hoidon asema näiden potilaiden lääkeshoidossa on epävarma ja sen käyttö lienee melko vähäistä. (Ks. myös (12)).

Edellä mainituilla vertailuhoitoilla ei ole spesifiä käyttöaihetta epidermaalisen kasvutekijäreseptorin eksonin 20 insertiomutaatioita omaavilla potilailla. Mobosertinibi on uusi eksoni20ins-mutaatioon kohdentuva tyrosiinikinaasi-inhibiittori, joka on saanut FDA:n hyväksynnän platinapohjaisen hoidon jälkeen edenneessä taudissa (13). Sillä ei toistaiseksi ole myyntilupaa Euroopassa.

### 2.3. Amivantamabi

Amivantamabi on täysin humaanin immunoglobuliini G1 (IgG1) -pohjainen bispesifinen vasta-aine, joka kohdentuu epidermaalisen kasvutekijän (EGF) ja mesenkymaalisen epidermaalisen siirtymän (MET) reseptoreihin kasvaimissa, joissa on aktivoivia EGFR:n eksonin 20 insertiomutaatioita. Kiinnittymällä kohdereseptoreihinsa amivantamabi estää syöpäsolujen signalointia ja siten kasvaimen kasvua ja leviämistä. Lisäksi kiinnittynyt amivantamabi aktivoi kehon immuunijärjestelmää tuhoamaan näin merkityt kasvainsolut. (14)

Tämä arviointi käsittelee amivantamabia monoterapiana edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon aikuispotilailla, joilla on aktivoivia epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) eksonin 20 insertiomutaatioita, platinapohjaisen hoidon epäonnistumisen jälkeen. Euroopan komissio on myöntänyt ehdollisen myyntiluvan tälle käyttöaiheelle joulukuussa 2021. Myyntiluvan ehtona on Euroopan lääkeviraston (EMA) vaatimus lisänäytön tuottamisesta amivantamabi-hoidon kliinisestä tehosta ja turvallisuudesta. Toistaiseksi amivantamabilla ei ole muita käyttöaiheita.

Valmisteyhteenvedon mukainen painoon perustuva suositeltu amivantamabi-annos on laskimoinfuusiona 1 050 mg (1 400 mg lähtötilanteessa yli 80 kg potilaille) viikoittain ensimmäisen neljän viikon ajan ja 2 viikon välein viikosta 5 alkaen. Hoitoa jatketaan sairauden etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantuu toksisuutta, mikä ei ole hyväksyttävissä. Tukihoidoina käytettäviä lääkevalmisteita (esim. antihistamiini, antipyreetit ja kortikosteroidit) on annettava kliinisen tarpeen mukaisesti. Ensimmäisten infuusioiden

yhteydessä esilääkkeet annetaan aina. Ennen amivantamabi-hoidon aloittamista EGFR:n eksonin 20 insertiomutaatiostatus täytyy määrittää validoidulla testimenetelmällä. (14)

#### **2.4. Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit**

**Liitteessä 1** on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista.

Tällä hetkellä Englanti, Espanja, Norja, Ruotsi ja Tanska ovat päättäneet aloittaa tai jo aloittaneet amivantamabin taloudellisen arvioinnin tai suosituksen tekemisen tämän arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa. Irlannissa on tehty nopea arvio, joka puoltaa taloudellisen arvioinnin tekemistä.

# 3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

## 3.1. Amivantamabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Amivantamabin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla<sup>3</sup>, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (15) ja myyntiluvan haltijan edustajan toimittamasta materiaalista. Näyttö amivantamabin tehosta ja turvallisuudesta arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa perustuu pääosin yhteen faasin I tutkimukseen (CHRYSLIS).

### 3.1.1. CHRYSLIS-tutkimus

Yhteenveto CHRYSLIS-tutkimuksesta on esitetty **taulukossa 2**.

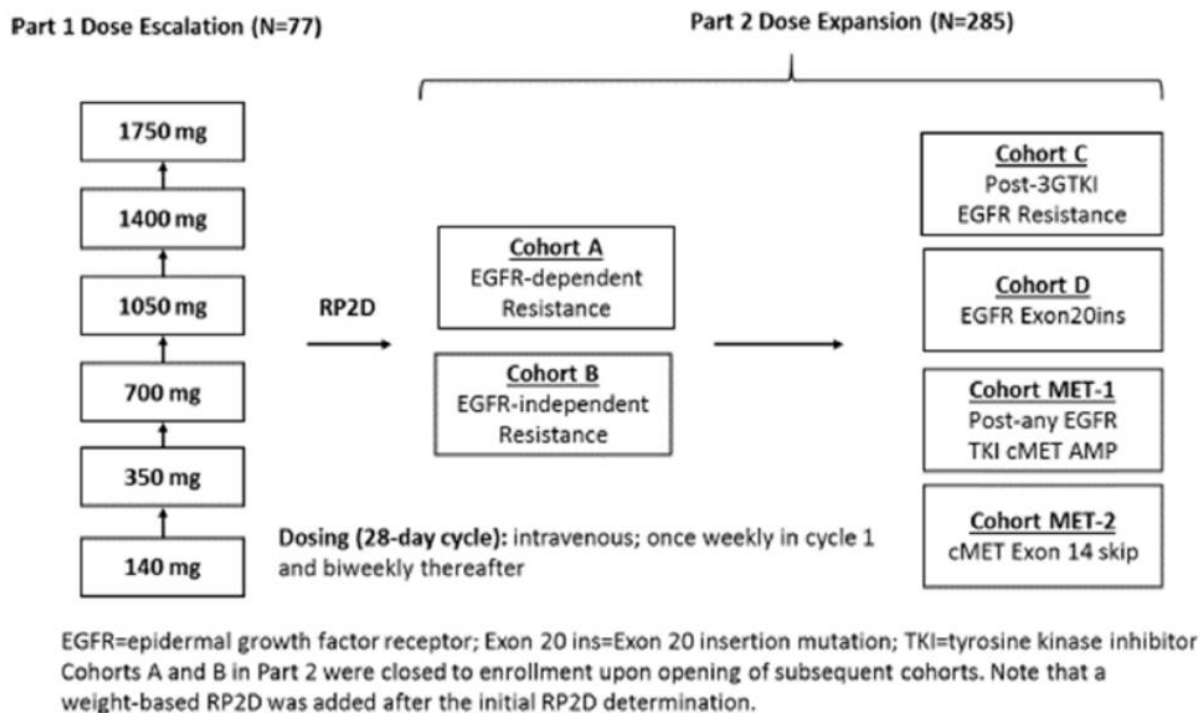
**Taulukko 2.** Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	CHRYSLIS
Tutkimusasetelma	Faasin I avoin monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT02609776 EudraCT Number: 2018-003908-38 Protocol 61186372EDI1001, CR108064
Potilaat	Aikuispotilaat, joilla on paikallisesti levinnyt tai metastoittainen eipienisoluihin keuhkosyöpä ja eksoni 20 insertiomutaatio, ja joiden tauti oli edennyt platinapohjaisen kemoterapian aikana tai sen jälkeen
Interventio	Amivantamabi monoterapia (n = 114)
Vertailuhoidot	Ei vertailuhoitoa
Ensisijainen lopputulosmuuttaja	Kokonaisvasteisuus (ORR) tutkijan arvioimana
Toissijaiset lopputulosmuuttajat	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kliininen vasteisuus (CBR)</li><li>• Vasteen kesto (DOR)</li><li>• Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) tai kuolema mistä tahansa syystä niissä tapauksissa, jossa tauti ei edennyt</li><li>• Kokonaiselossaoloaika (OS)</li><li>• Aika hoidon epäonnistumiseen (TTF)</li><li>• Turvallisuus</li></ul>
Seuranta-ajan mediaani (vaihteluväli)	Ensisijainen analyysi 8.10.2020: 9,7 kk (1,1 - 29,3 kk) Väliallyysi 30.3.2021: 12,46 kk (0,23 - 30,52 kk)
Lähteet	Ensisijainen analyysi, data cut-off 8.10.2020: <ul style="list-style-type: none"><li>• EPAR (15)</li><li>• Park et al., 2021 (7)</li></ul> Väliallyysi, data cut-off 30.3.2021: <ul style="list-style-type: none"><li>• EPAR (15)</li><li>• Data on file, Janssen 2021 (16)</li></ul>

<sup>3</sup> Kirjallisuushaku Pubmed-tietokannasta (8.2.2022) hakutermein (Amivantamab OR Rybrevant OR JNJ-61186372 OR JNJ-372) AND (non-small cell lung cancer). Hakutuloksia löytyi 18 kpl, joista ei tunnistettu uusia käyttöaiheen mukaisia kliinisiä tutkimuksia.



CHRYSLIS-tutkimus on avoin faasin I kaksiosainen monikeskustutkimus. Tutkimuksen toisessa osassa oli mukana yhteensä kuusi tutkimushaaraa, joissa amivantamabia tutkittiin joko monoterapiana tai osana yhdistelmähoitoa. Tämän arvioinnin kohteena on tutkimuksen toisen osan D-kohortti, jossa amivantamabi-monoterapialla hoidettiin EGFR Exon20ins potilaita (**kuvio 1**).

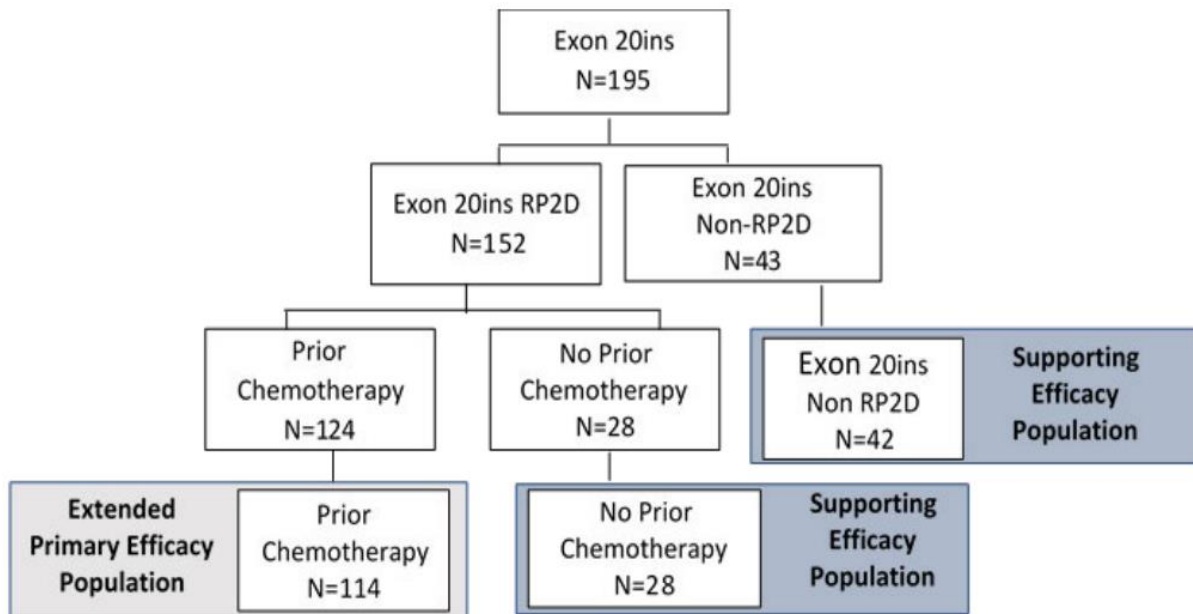


**Kuvio 1.** CHRYSLIS-tutkimuksen monoterapiahaarat (15, kuvio 6).

### Potilaat

CHRYSLIS-tutkimuksen toisen osan kohortti D:n (RP2D) EGFR eksoni20ins potilaita (n=195) amivantamabin monoterapiatutkimukseen epäonnistuneen platinapohjaisen kemoterapian jälkeen valikoitui 114 potilasta (**Kuvio 2**). Keskeisinä kelpoisuuskeriteereinä oli paikallisesti edennyt tai metastaattinen eksoni20ins ei-pienisoluiainen keuhkosyöpä sekä ECOG-suorituskykytaso 0–1. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli hoitamattomia aivometastaaseja. Tarkemmat sisäänotto- ja poissulkukriteerit on esitetty **liitteessä 2**.

Tutkittavien potilaiden (n=114) mediaani-ikä oli 62 vuotta (vaihteluväli 36–84 vuotta) ja mediaanipaino 62 kg (vaihteluväli 35–115 kg). Naisia oli hieman enemmän kuin miehiä (61 % vs. 39 %). Enemmistö potilaista oli aasialaisia (52 %). Potilaista 96 %:lla oli todettu adenokarsinooma ja 3 %:lla levyepiteelikarsinooma. 79 %:lla syöpä oli lähtötilanteessa edennyt tasolle IV (metastaattinen kasvain). Tyypillisimmät metastaasit olivat imusolmukkeissa (54 %:lla potilaista) ja luustossa (45 %:lla potilaista). Mediaani-aika metastaasien diagnoosista amivantamabi-hoidon aloittamiseen oli 15,5 kuukautta (vaihteluväli 0,7–116,4 kk), ja aiempien hoitolinjojen määrän mediaani oli 2 (vaihteluväli 1–7). Potilaiden ominaispiirteet tutkimuksen lähtötilanteessa (baseline data) on esitetty **liitteessä 3**.



**Kuvio 2.** Arvioinnin kohteena oleva potilasjoukko Extended Primary Efficacy Population, (n=114) CHRYSALIS-tutkimuksessa (15, kuvio 8).

### Interventio ja vertailuhoito

Tutkimuksessa potilaille annosteltiin amivantamabia laskimoinfuusiona (infuusion kesto  $\geq 60$  min) potilaan painon mukaan:

- ensimmäiset neljä viikkoa: 1 050 mg (<80 kg) tai 1 400 mg ( $\geq 80$  kg) viikon välein
- viikosta viisi eteenpäin: 1 050 mg (<80 kg) tai 1 400 mg ( $\geq 80$  kg) kahden viikon välein.

Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui sellaisia haittavaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä, tai niin kauan kuin lääkäri katsoi potilaan hyötyvän hoidosta. Tutkimuksessa ei ollut vertailuhoitoa. (15)

### Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

Välialyysissä (data cut-off 30.3.2021) mediaaniaika ensimmäisestä infuusioannostelusta hoidon keskeyttämiseen mistä tahansa syystä oli ■■■■■ kuukautta. RECIST 1.1 kriteereiden mukaisen elossaoloajan ennen taudin etenemistä mediaani oli 6,9 kuukautta. Välialyysin ajankohtana 62 (54,4 %) potilasta oli keskeyttänyt hoidon taudin etenemisen ja 11 (9,6 %) haittatapahtumien vuoksi, ja 31 (27,2 %) potilasta sai vielä hoitoa. (15)

CHRYSALIS-tutkimukseen ei liittynyt amivantamabin jälkeisiä jatkohoitoja (15). NCCN:n hoitosuosituksen (10) mukaiset jatkohoidot jakautuvat potilaan kuntoisuuden (PS, performance status) mukaan muuhun systeemiseen (PS 0–2) tai palliatiiviseen (PS 3–4) lääkehoitoon.

### Lopputulospuuttajat

Arvioitavan potilasjoukon (n=114) ensisijainen lopputulosmuuttuja oli RECIST v1.1 (17) -kriteeristön mukainen kokonaisvasteosuus (ORR). Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat kliininen vasteosuus (CBR), vasteen kesto (DOR), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS) sekä aika hoidon epäonnistumiseen (TTF). Tutkijan arvioimien lopputulosmuuttujien herkkyyttä tarkasteltiin riippumattoman arviointikomitean (BICR, Blinded Independent Central Review) arvioiden avulla. Tarkempi listaus kaikista lopputulosmuuttujista sekä niiden määritelmät löytyvät **liitteestä 4**.

### 3.2. Amivantabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Yhteenveto CHRYSALIS-tutkimuksen tuloksista on esitetty **taulukossa 3**. Tulokset perustuvat välianalyysiin 30.3.2021.

**Taulukko 3.** Yhteenveto keskeisistä CHRYSALIS-tutkimuksen tuloksista (data cut-off 30.3.2021).

	Amivantamabilla hoidetut (Exon20ins + Prior Chemotherapy, n=114)	
	Tutkijan arvio	BICR:n arvio
<b>Kokonaisvasteosuus (ORR)</b>		
ORR, n (%)	42 (36,8)	49 (43,0)
ORR:n 95 % LV	28,0–46,4	33,7–52,6
Täydellinen vaste, n (%)	0 (0)	3 (2,6)
Osittainen vaste, n (%)	42 (36,8)	46 (40,4)
Stabiili tauti (SD), n (%)	56 (49,1)	47 (41,2)
Etenevä tauti, n (%)	14 (12,3)	15 (13,2)
<b>Kliininen vasteosuus (CBR)</b>		
CBR, n (%)	86 (75,4)	84 (73,7)
CBR:n 95 %:n LV	66,5–83,0	64,6–81,5
<b>Vasteen kesto (DOR) vasteen saavuttaneilla</b>		
DOR:n mediaani, (95 %:n LV) kuukautta	12,5 (6,5–16,1)	10,8 (6,9–15,0)
DOR:n vaihteluväli, kuukautta	1,1–19,0	1,1–21,7
Potilaat, joilla DOR ≥6 kk, n (%)	27 (64,3)	27 (55,1)
Hoidon keston mediaani (vaihteluväli), kk	13,6 (2,3–23,9)	13,4 (1,7–23,9)
<b>Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)</b>		
PFS-tapahtumia, n (%)	81 (71,1)	80 (70,2)
PFS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	6,9 (5,6–8,6)	6,7 (5,5–9,7)
3 kuukauden PFS-osuus (95 %:n LV)	0,77 (0,68–0,84)	0,78 (0,69–0,85)
6 kuukauden PFS-osuus (95 %:n LV)	0,55 (0,45–0,64)	0,55 (0,45–0,64)
12 kuukauden PFS-osuus (95 %:n LV)	0,35 (0,26–0,44)	0,29 (0,21–0,39)
24 kuukauden PFS-osuus (95 %:n LV)	0,18 (0,09–0,30)	0,0 (NE–NE)
<b>Elossaoloaika (OS)</b>		
OS-tapahtumien määrä, n (%)	40 (35,1)	
Mediaani OS, kuukautta (95 %:n LV)	22,8 (17,5–yläraja ei estimoitavissa)	
12 kuukauden elossaolo-osuus (95 %:n LV)	0,73 (0,63–0,80)	
18 kuukauden elossaolo-osuus (95 %:n LV)	0,61 (0,49–0,71)	
<b>Aika hoidon epäonnistumiseen (TTF)</b>		
TTF (95 %:n LV), kuukautta	██████████	

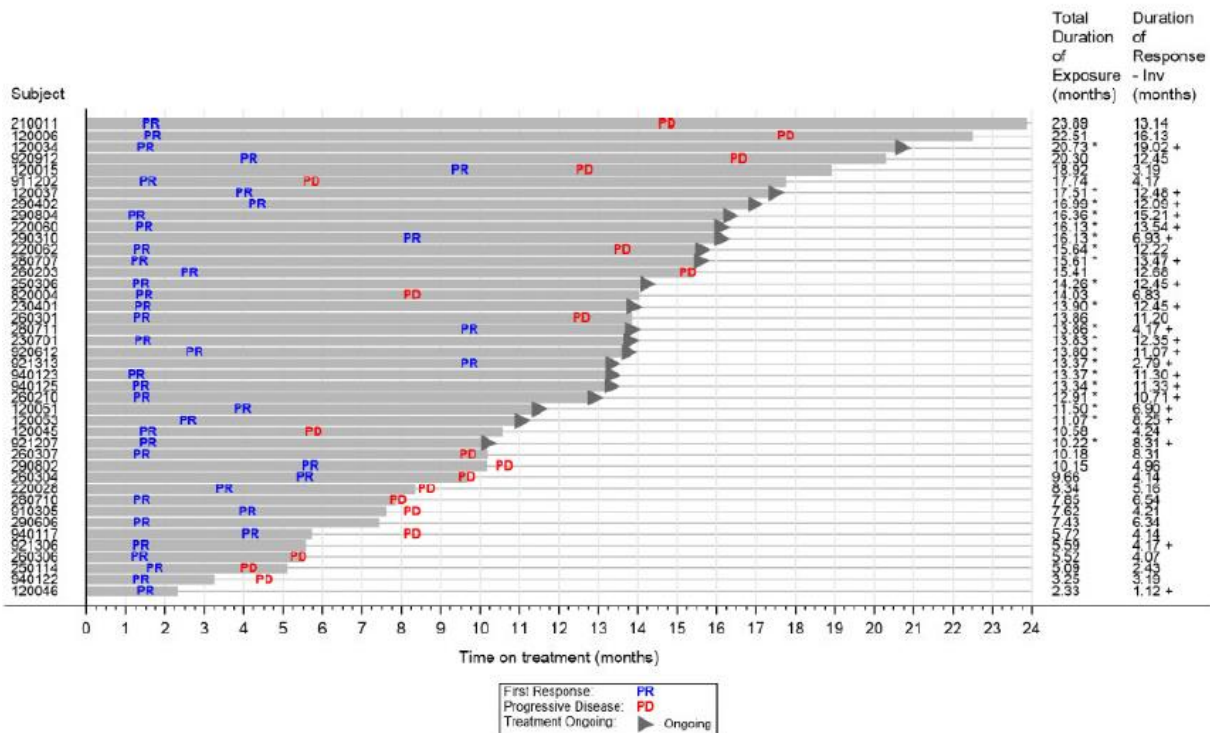
### 3.2.1. Kokonaisvasteisuus (ORR) ja kliininen vasteisuus (CBR)

Väliallyysikohdassa (data cut-off 30.3.2021) amivantamabin monoterapian kokonaisvasteisuus (ORR) oli tutkijan arvioimana 36,8% (95 %:n LV 28,0–46,4 %), joista täydellisiä vasteita oli 0, ja BICR:n arvioimana 43,0% (95 %:n LV 33,7–52,6 %), joista täydellisiä vasteita oli 2,6 %:lla koko potilasjoukossa. Kliininen vasteisuus (CBR, sisältäen täydellisen ja osittaisen vasteen saaneet sekä vähintään 11 viikon ajaksi stabiilin tilan saavuttaneet) oli 75,4 % (95 %:n LV 66,5–83,0 %) tutkijan arvioimana ja 73,7 % (95 %:n LV 64,6–81,5 %) BICR:n arvioimana. Täydellinen tai osittainen hoitovaste (n=42) saavutettiin tutkijan arvion mukaan mediaaniajassa 1,6 kuukautta (vaihteluväli 1,3–9,7 kuukautta). Näistä potilaista [REDACTED] sai vasteen 2 kuukauden sisällä, [REDACTED] 6 kuukauden sisällä ja kaikki loput 10 kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta. (15,16)

### 3.2.2. Vasteen ja hoidon kesto

Väliallyysikohdassa (data cut-off 30.3.2021) tutkijan arvioimilla täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneilla potilailla (n=42) vasteen keston mediaani oli 12,5 kuukautta (95 %:n LV 6,5–16,1 kuukautta) ja hoidon keston mediaani 13,6 kuukautta (vaihteluväli 2,3–23,9 kuukautta) (**Kuvio 3**). BICR:n arvioimilla täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneilla potilailla (n=49) vasteen keston mediaani oli 10,8 kuukautta (95 %:n LV 6,9–15,0 kuukautta) ja hoidon keston mediaani 13,4 kuukautta (vaihteluväli 1,7–23,9 kuukautta). Vasteen kesto oli yli 6 kuukautta yli puolella arvioituista potilaista (tutkija 64,3 % vs. 55,1 BICR). (15)

N = 42



**Kuvio 3.** CHRYSALIS-tutkimuksen vasteen kesto (DOR) hoitovasteen saavuttaneilla potilailla (n=42) BICR:n arvioimana (15, kuvio 9).

### 3.2.3. Eloassaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Väliallyysin ajankohdassa (data cut-off 30.3.2021) PFS-mediaani oli tutkijan arvioimana 6,93 kuukautta (95%:n LV 5,55–8,64) ja BICR:n arvioimana 6,74 kuukautta (95%:n LV 5,45–9,66). Kaplan-Meier-menetelmällä estimoidut 6 kk:n ja 12 kk:n PFS:t olivat tutkijan arvioimana 55% (95%:n LV 45–64 %) ja 35% (95%:n LV 26–44 %) sekä vastaavat luvut BICR:n arvioimana 55% (95%:n LV 45–64 %) ja 29 % (95%:n LV 21–39 %) (**Kuvio 4**). (15)



**Kuvio 4.** CHRYSALIS-tutkimuksen elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) kuvaava Kaplan-Meier-käyrä tutkijan arvioimana (16, kuvio 7).

### 3.2.4. Kokonaiselossaoloaika (OS)

Väliallyysissä (data cut-off 30.3.2021) OS-mediaaniaikaa ei saavutettu analyysiajankohtaan mennessä. Kaplan-Meier-menetelmällä arvioitu OS-mediaaniaika oli 22,8 kuukautta (95%:n LV 17,5–yläraja ei voitu määrittää) (**Kuvio 5**). Arvioidut elossaoloosuudet 12 ja 18 kuukauden jälkeen olivat 73% (95%:n LV 63–80 %) ja 61% (95%:n LV 49–71 %). (15)

KUVA POISTETTU

**Kuvio 5.** CHRYSALIS-tutkimuksen kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaava Kaplan-Meier-käyrä (16, kuvio 10).

### 3.2.5. Aika hoidon keskeyttämiseen (TTF)

Päivitetystä analyysiajankohdassa (data cut-off 30.3.2021) mediaaniaika ensimmäisestä lääkeinfuusiosta hoidon keskeyttämiseen mistä tahansa syystä (TTF) oli [REDACTED] (Kuvio 6). (16)

KUVA POISTETTU

**Kuvio 6.** CHRYSALIS-tutkimuksen aikaa hoidon keskeyttämiseen (TTF) kuvaava Kaplan-Meier-käyrä (16, kuvio 9).

### 3.2.6. Elämänlaatu

Tutkimuksessa ei mitattu potilaiden elämänlaatua eikä siitä ole käytettävissä tietoja.

### 3.3. Alaryhmäanalyysit

Alaryhmäanalyysit tehtiin seitsemälle alaryhmälle ennalta määritellyn jaottelun mukaisesti:

- ikä: alle 65-v. vs. 65-v ja yli, alle 75-v. vs. 75-v. ja yli
- sukupuoli: mies vs. nainen
- rotu: aasialainen vs. muut (jos ei ollut tiedossa niin poissuljettiin analyysistä)
- ECOG-toimintakykyluokka: 0 vs.  $\geq 1$
- Aiempi tupakointi: kyllä vs. ei
- Aiempi immunoterapia: kyllä vs. ei
- Oleelliset eksoni20ins-alatyypit

Alaryhmäanalyysien tuloksia välianalyysistä (data cut-off 30.3.2021) on esitelty tarkemmin **Liite 5**. Kaikissa alaryhmissä tutkijan arvioimat tulokset (ORR 32–49 %) olivat samansuuntaisia kuin koko tutkimuspopulaatiossa (ORR 37 %). Suurin eroavaisuus ilmeni ECOG toimintakykyluokkien mukaisissa kokonaisvasteosuuksissa: ORR 49 % (ECOG 0) vs. 32 % (ECOG  $\geq 1$ ). Amivantamabin vaste ei vaikuttanut riippuvan eksoni20ins-alatyypistä. Alaryhmäanalyysien sekä pienen potilasmäärän perusteella ei kuitenkaan voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi amivantamabin monoterapia-hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.

### 3.4. Epäsuora vertailu

#### 3.4.1. Tausta

CHRYSLIS-tutkimus oli yksihaarainen tutkimus ilman vertailuryhmää. Tästä syystä hoidon vaikutuksia vertailuhoitoin nähden joudutaan tutkimaan epäsuoran vertailun avulla. Seuraavassa kuvataan myyntiluvan haltijan esittämää epäsuoraa vertailua amivantamabi-hoidon ja nykyisin käytössä olevien hoitojen välillä. Vertailussa amivantamabia koskevat tiedot perustuvat CHRYSLIS-tutkimukseen ja vertailuhoitoja koskevat tiedot eurooppalaisista rekistereistä poimituihin rekisteritietoihin (Real World; RW-tutkimus).

#### 3.4.2. Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksessa verrattiin amivantamabia lääkärin valitsemaan hoitoon, joka käsittää siis joukon eri hoitoja. Tulokset esitettiin myös erikseen tyrosiinikinaasin estäjiin, immuno-onkologisiin lääkkeisiin, ei-platinapohjaisiin hoitoin, VEGF-estäjiin ja muihin lääkkeisiin verrattuna. Tiedot kerättiin seuraavista rekistereistä:

- Health England, Iso-Britannia
- National Network Genomic Medicine, Saksa
- Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME), Ranska
- Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome registry of non-Small cell lung carcinoma Patients, Saksa

EU RW -kohortti koottiin potilaista, jotka täyttivät CHRYSLIS-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit. Jotta CHRYSLIS-tutkimuksen ja EU RW -potilaspopulaatioiden väliset erot saatiin otettua vertailussa huomioon, vertailuja vakioitiin keskeisten muuttujien lähtötason erojen mukaisesti. Keskeiset muuttujat tunnistettiin systemaattisella kirjallisuuskatsauksella sekä validoitiin kliinisillä asiantuntijoilla.



Seuraavat kovariaatit otettiin vakioinnissa huomioon:

- Ikä
- Sukupuoli
- Etninen tausta
- Tupakointihistoria
- Syövän aste lähtötilanteessa
- Metastaasien määrä
- Aivometastaasit
- Maksametastaasit
- Aiempien hoitolinjojen lukumäärä
- Toimintakykyluokka (ECOG PS)
- Hemoglobiini
- Painoindeksi

Vakioidut, vertailevat analyysit toteutettiin käyttäen inverse probability weighting (IPW)-menetelmää. Kovariaatti-vakiointia käytettiin silloin kun IPW ei ollut mahdollinen (lääkeryhmiä koskevat HR-tulokset). Kaikki vertailut tehtiin tutkijan arvioimiin lopputuloksiin, koska BICR-tuloksia ei ollut rekistereistä saatavilla. EU RW-kohortissa oli yhteensä [REDACTED], mutta näistä [REDACTED] (ESME-rekisterin tiedot) ei ollut mukana lääkerhmittäisessä vertailussa. Potilasryhmien ominaispiirteitä on kuvattu Liite 9.

### 3.4.3. Tulokset

Epäsuoran vertailun tulokset on koottu **Taulukko 4**. Amivantamabin kokonaisvasteisuus (ORR) oli 36,8 % ja EU RW-kohortin [REDACTED]%. Vetosuhte (OR) oli [REDACTED] ja RR [REDACTED]. Kokonaisuolosuhteiden mediaani oli amivantamabi-ryhmässä 22,77 kk (95% LV: 17,48–NE) vs. EU RW-kohortissa [REDACTED]. HR oli [REDACTED]. Taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) mediaani oli amivantamabi-ryhmässä 6,93 kk (95% LV: 5,55–8,64) ja EU RW-kohortissa [REDACTED]. HR oli [REDACTED]. Aika seuraavaan hoitolinjaan (TTNT) oli amivantamabi-ryhmässä [REDACTED] ja EU RW-kohortissa [REDACTED] HR oli [REDACTED].

**Taulukko 4.** Epäsuoran vertailun tulokset.

	Amivantamabi CHRYSALIS	Vertailuhoito*	Vertailun tulokset
ORR	36,8 %	[REDACTED]	OR: [REDACTED] RR: [REDACTED]
OS mediaani (95 % LV)	22,77 kk (17,48–NE)	[REDACTED]	HR: [REDACTED] HR TKI: [REDACTED] HR IO: [REDACTED] HR ei-Pt: [REDACTED]
PFS mediaani (95 % LV)	6,93 kk (5,55– 8,64)	[REDACTED]	HR: [REDACTED] HR TKI: [REDACTED] HR IO: [REDACTED] HR ei-Pt: [REDACTED]
TTNT mediaani (95 % LV)	[REDACTED]	[REDACTED]	HR: [REDACTED] HR TKI: [REDACTED] HR IO: [REDACTED] HR ei-Pt: [REDACTED]

\*Lääkärin valinta, hoidot joita rekisteritiedoissa mukana olleet potilaat saivat. TKI: tyrosiinikinaasin estäjät; IO: Immuno-onkologinen hoito; ei-Pt: ei-platinapohjainen kemoterapia; TTTT: aika seuraavaan hoitolinjaan;



### 3.4.4. Fimean kommentit

Yrityksen esittämä epäsuora vertailu oli hyvin ja kattavasti dokumentoitu ja vertailuryhmässä oli kohtalaisen suuri määrä potilaita useista eri rekistereistä. Vertailuryhmän potilaat oli valittu CHRYSALIS-tutkimuksen sisäänotto – ja poissulkukriteerejä noudattamalla. Tulokset esitettiin yrityksen toimittamassa tausta-aineistossa myös ilman vakiointia sekä yhdysvaltalaiseen rekisteriaineistoon ja yhdistettyyn (EU+USA) aineistoon verrattuna. Nämä tulokset eivät merkittävästi poikenneet toisistaan. Lääkeryhmittäiset alaryhmät eivät eroa toisistaan. Yrityksen toimittamasta aineistosta ei ilmene, miten suuri osa tiedoista on peräisin samoilta potilailta, jotka täyttivät vertailuryhmään sisällyttämisen kriteerit useampaan kertaan useamman hoitolinjan jälkeen.

### 3.5. Turvallisuus

Tässä esitetyt turvallisuuteen liittyvät tulokset ovat CHRYSALIS-tutkimuksen välianalyysistä (data cut-off 30.3.2021). Turvallisuuspopulaatio koostui potilaista, jotka saivat CHRYSALIS-tutkimuksessa amivantamabia monoterapiana vähintään kerran. Potilaita oli yhteensä 489, josta 380 hoidettiin valmisteyhteenvedon mukaisella annoksella (koko RP2D-kohortti) ja näistä 153:lla oli eksoni 20ins mutaatio ja hoitohistoriaa kemoterapialla (15). Haittatapahtumia tarkasteltiin näissä kolmessa turvallisuuspopulaation kohortissa. Yhteenveto tutkimuksen haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 5**.

**Taulukko 5.** Yhteenveto CHRYSALIS-tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista (välianalyysi, data cut-off 30.3.2021) (15, taulukko 36).

	Turvallisuuspopulaation kohortti		
	Exon 20ins + aiempi kemoterapia RP2D- kohortissa (n = 153) n (% potilaista)	Kaikki hoidetut RP2D- kohortissa (n = 380) n (% potilaista)	Kaikki hoidetut (n=489) n (% potilaista)
<b>Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat</b>			
Vähintään yksi haittatapahtuma	153 (100)	378 (99,5)	487 (99,6)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	64 (41,8)	155 (40,8)	199 (40,7)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	44 (28,8)	111 (29,2)	141 (28,8)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	18 (11,8)	26 (6,8)	39 (8,0)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	11 (7,2)	20 (5,3)	23 (4,7)
<b>Lääkkeeseen liittyvät haittatapahtumat</b>			
Vähintään yksi haittatapahtuma	150 (98,0)	365 (96,1)	471 (96,3)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	30 (19,6)	58 (15,3)	78 (16,0)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	13 (8,5)	18 (4,7)	27 (5,5)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	8 (5,2)	12 (3,2)	21 (4,3)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma. **SAE:** Vakava haittatapahtuma (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

Väliallyysissä (data cut-off 30.3.2021) hoidon keston mediaani oli kaikilla hoidetuilla 4,1 kuukautta, RP2D-kohortissa 4,1 kuukautta ja Exon 20ins + aiempi kemoterapia -kohortilla 5,6 kuukautta. (15)

Väliallyysissä (data cut-off 30.3.2021) lähes kaikilla potilailla (99,6 %) havaittiin hoidon aikana vähintään yksi minkä tahansa asteinen haittatapahtuma ja reilulla kolmanneksella (40,7 %) haittatapahtuma oli vaikea tai henkeä uhkaava. Suoraan amivantamabiin liittyviä vakavia tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia raportoitiin alle viidenneksellä (16,0 %) kaikista potilaista. Haittatapahtumien yleisyys oli samaa luokkaa turvallisuuspopulaation kaikissa kolmessa kohortissa. (15)

Yleisimmät haittatapahtumat RP2D-kohortissa olivat ihottuma (76 %), infuusioon liittyvät haittatapahtumat (67 %) ja kynsitoksisuus<sup>4</sup> (47 %). Haittavaikutuksissa ei ollut merkittäviä eroja turvallisuuspopulaation eri kohorttien välillä. Yleisimmät haittatapahtumat turvallisuuspopulaation kohorteittain sekä tarkemmin RP2D-kohortissa on eritelty **Liite 6** ja **7**.

### **3.5.1. Vakavat haittatapahtumat (SAE)**

Väliallyysissä (data cut-off 30.3.2021) raportoitiin hoidon aikana ilmenneitä vakavia haittatapahtumia lähes joka kolmannella (28,8 %) ja amivantamabiin liittyviä noin joka kahdennellakymmenennellä (5,5 %) kaikista potilaista. Vakavissa haittavaikutuksissa ei ollut merkittäviä eroja eri kohorttien välillä. Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat interstiaalinen keuhkosairaus (1,3 %), infuusioon liittyvä reaktio (1,1 %) ja ihottuma (1,1 %). (15)

### **3.5.2. Hoidon viivästymiseen tai lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat**

Väliallyysissä (data cut-off 30.3.2021) kaikkien potilaiden hoidon lopettamiseen johtaneista haittatapahtumista puolet liittyi amivantamabiin (8,0 % vs. 4,3 %), ja niiden yleisyydessä ei ollut merkittäviä eroja turvallisuuspopulaation kohorttien kesken. Yleisimpiä hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia olivat infuusioon liittyvä reaktio (1,6 %), interstiaalinen keuhkosairaus (0,6 %), kynsitoksisuus (0,4 %) sekä stomatiitti (0,4 %). (15)

### **3.5.3. Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat**

Väliallyysissä (data cut-off 30.3.2021) kaikkien potilaiden joukossa raportoitiin 23 (4,7 %) kuolemaan johtanutta haittatapahtumaa, joista yksikään ei tutkijan arvion mukaan ollut lääkkeeseen liittyvä. (15)

### **3.5.4. Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat**

Myyntiluvan haltija nosti erityisen mielenkiinnon kohteena oleviksi tapahtumiksi (AESI)

- ihottumat, EGFR-inhibiittoreiden ryhmävaikutus (76,5 % kaikista hoidetuista)
- infuusioon liittyvät haittatapahtumat, tunnettu vasta-aine-infusioiden haitta (64,4 %)
- perifeerinen ödeema, MET-inhibiittoreiden ryhmävaikutus (19,3 %)
- keuhkoparenkyymsairaudet, EGFR-inhibiittoreihin liittyvä vaikutus (2,8 %).

Lisäksi tarkkailtiin EGFR-liittyviä haittoja kuten paronykia, ripuli sekä silmäoireet. (15)

---

<sup>4</sup> Kynsitoksisuus: sisään kasvava kynsi, kynsipedin infektiio, kynsinauhan fissuura, kynsien häiriö, kynsien karheutuminen, onykolaasi, onykolyysi, paronykia

### 3.6. Meneillään olevat tutkimukset

Myyntiluvan haltijan toimittaman materiaalin perusteella amivantamabilla ei ole menossa muita myyntiluvan indikaation mukaisia tutkimuksia, mutta sitä tutkitaan lisäksi muissa ei-pienisoluisen keuhkosityövän alaryhmissä sekä yhdistettynä muihin hoitoihin (PAPILLON NCT04538664, NCT04077463, NCT04965090, MARIPOSA NCT04487080 ja NCT04988295). Muita meneillään olevia tutkimuksia amivantamabin tehosta edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 7**.

Tietokannasta tunnistettiin myyntiluvan haltijan toimittaman materiaalin mukaiset faasien 2–4 tutkimukset, joissa amivantamabi oli mukana hoitovaihtoehtoissa yhdistelmähoitona. Hausta ei löytynyt uusia nyt arvioitavaa käyttöaihetta (edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aikuispotilailla, joilla on aktivoivia epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) eksonin 20 insertiomutaatioita, platinapohjaisen hoidon epäonnistumisen jälkeen) koskevia monoterapiana annettavia amivantamabin tutkimuksia. Myyntiluvan haltija esittää amivantamabin kliinisestä tehosta lisänäyttöä tuottavaksi tutkimukseksi faasi 3:n PAPILLON-tutkimusta (NCT04538664), jossa verrataan amivantamabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmää pelkkään solunsalpaajahoitona eksoni20ins-positiivisen edenneen keuhkosityövän ensi linjan hoitona. Meneillään olevissa tutkimuksissa tiedonkeruu yhdistelmähoitojen ensisijaisten tulosmuuttujien osalta päättyy 2022–2024, joten on mahdollista, että amivantamabin käyttöaihe tulee jatkossa vielä laajentumaan, kun tuloksia meneillään olevista tutkimuksista julkaistaan.

### 3.7. Pohdinta

Amivantamabille on myönnetty myyntilupa edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aikuispotilailla, joilla on aktivoivia epidermaalisen kasvutekijäreseptorin eksonin 20 insertiomutaatioita, platinapohjaisen hoidon epäonnistumisen jälkeen. Myyntilupa on myönnetty ehdollisena, koska rekisteröintitutkimus oli yksiahaarainen eikä tehosta ole vielä riittävää näyttöä, ja EMA:n ihmislääkekomitea (CHMP) on vaatinut myyntiluvan haltijaa toimittamaan faasi III:n PAPILLON-tutkimuksen tulokset lisänäyttönä amivantamabin kliinisestä tehosta ja turvallisuudesta. (15)

Nykyinen amivantamabia koskeva näyttö kliinisestä vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta perustuu CHRYSALIS-tutkimukseen, joka on faasin I avoin monikeskustutkimus. Ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaisvasteisuus (ORR) ja lisäksi kliinistä hyötyä tutkittiin toissijaisesti useilla muuttujilla (CBR, DOR, PFS, OS, TTF). Tutkijan arvioimien lopputulosmuuttujien herkkyyttä tarkasteltiin riippumattoman arviointikomitean (BICR) arvioiden avulla. Tutkijan ja BICR:n arviot olivat hyvin yhtenäiset.

Tutkijan arvion mukaan kokonaisvasteen sai 37 % ja kliinisen vasteen 75 % potilaista. Kaikki vasteet olivat tutkijan arvion mukaan osittaisia vasteita eikä yksikään potilas saanut täydellistä vastetta. Kliinisen vasteen saaneiksi katsottiin potilaat, jotka saivat osittaisen tai täydellisen vasteen tai joilla oli yli 11 viikkoa kestänyt stabiili tauti. Vasteen saaneilla vasteen keston mediaani oli 13,5 kuukautta ja 64 %:lla vaste kesti yli 6 kuukautta. Mediaaniaika hoidon keskeyttämiseen kaikilla amivantamabi-hoitoa saaneilla oli ■■■■■ kuukautta. Hoidon optimaalista kesto ei tiedetä.

Tutkimuksessa ei ollut vertailuhoitoa, joten tehoa arvioitiin epäsuoran vertailun keinoin amivantamabi-hoidon ja nykyisin käytössä olevien hoitojen välillä. Amivantamabilla oli vertailuhoitoihin nähden suurempi kokonaisvasteisuus (ORR: 37 % vs. ■■■■■), pidempi

mediaaniaika taudin etenemistä edeltävälle elossaoloajalle (PFS: 6,9 kk vs. ■■■■■), kokonaiselossaoloajalle (OS: 23 kk vs. ■■■■■) sekä seuraavaan hoitolinjaan siirtymiselle (TTNT: ■■■■■). Tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että kyse oli epäsuorasta vertailusta, jonka luotettavuus on lähtökohtaisesti suoraa vertailua huomattavasti heikompi. Yrityksen toimittamasta aineistosta ei ilmene, miten suuri osa tiedoista on peräisin samoilta potilailta, jotka täyttivät vertailuryhmään sisällyttämisen kriteerit useampaan kertaan useamman hoitolinjan jälkeen.

CHRYSALIS-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei voida sanoa, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi amivantamabi-hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen. Numeerinen ero vasteosuuksissa oli kuitenkin kohtalaisen suuri niiden potilaiden välillä, joilla ECOG oli 0–1 verrattuna niihin, joilla se oli suurempi kuin 1, mikä voi viitata siihen, että hoitovaste on helpommin saavutettavissa hyväkuntoisilla potilailla.

CHRYSALIS-tutkimuksessa amivantamabilla hoidetuilla esiintyi melko yleisesti haittavaikutuksia, joista osa liittyy perustautiin tai aiempiin hoitoihin. Lähes kaikilla potilailla havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma. Yleisimmät haittatapahtumat olivat ihottuma (76 %), infuusioon liittyvät haittatapahtumat (67 %) ja kynsitoksisuus<sup>5</sup> (47 %). Vakavan haittatapahtuman sai lähes joka kolmas (28,8 %) ja amivantamabiin liittyvän haittatapahtuman noin joka kahdeskymmenes (5,5 %) potilas. Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat interstitiaalinen keuhkosairaus (1,3 %), infuusioon liittyvä reaktio (1,1 %) ja ihottuma (1,1 %).

Fimean kliinisen asiantuntijan käsityksen mukaan merkittäviä haittoja olivat erityisesti iho- ja kynsireaktiot, infuusioon liittyvät haitat sekä interstitiaalisen keuhkosairauden riski. Yleisin amivantamabiin liittyvä haittatapahtuma oli EGFR-inhibiittoreille tyypillinen ihottuma. Myös kynsitoksisuus oli hyvin yleistä. Infuusioreaktioita esiintyi hyvin yleisesti, mutta lähes yksinomaan ensimmäisten infuusioiden kohdalla ja ne olivat pääosin vaikeusasteen 1–2 tasoisia. Infuusioreaktiot edellyttävät asiaankuuluvaa esilääkitystä, seurantaa ja hoitoa, mutta ne vaikuttavat olevan hallittavissa tavanomaisin keinoin. Turvotus ja hypoalbuminemia sekä ruoansulatuselimistöön kohdistuvat haitat olivat amivantamabihoitoa saavilla yleisiä, mutta harvoin vaikea-asteisia. Vakava-asteista interstitiaalista keuhkosairautta esiintyi 1,3 %:lla potilaista. Potilaita tulee seurata tämän haitan varalta ja asianmukainen hoito tulee tarpeen mukaan aloittaa. Amivantamabi-hoito on lopetettava pysyvästi potilailla, joilla on vahvistettu interstitiaalinen keuhkosairaus.

Toisin kuin amivantamabiin, siihen epäsuorasti verratuista hoidoista solunsalpaajiin liittyy hyvin yleisinä haittavaikutuksina mm. neutropeniaa, infektioita, sepsis mukaan lukien, neuropatiaa sekä alopesiaa. Immuno-onkologisissa hoidoissa puolestaan immuniteettiin liittyvät haittavaikutukset ovat yleisiä ja saattavat olla varsin vaikeahoitoisia. Vaikka amivantamabiin liittyvät haittavaikutukset olivat tavallisia, ne johtivat hoidon lopettamiseen vain muutamalla prosentilla tutkimuspotilaista. Fimean kliinisen asiantuntijan arvion mukaan käytettävissä olevan tiedon pohjalta haittavaikutukset eivät ole este amivantamabin käytölle.

Ensi linjan platinapohjaisen hoidon jälkeen eksoni20ins-positiivisen keuhkosyövän hoito ei ole vakiintunutta. Yksihaaraisen rekisteröintitutkimuksen tulkintaan liittyy ongelmia ja amivantamabin tehosta tarvitaan lisää näyttöä. Kliinisen asiantuntijan arvion mukaan on silti

---

<sup>5</sup> Kynsitoksisuus: sisään kasvava kynsi, kynsipedin infektio, kynsinauhan fissuura, kynsien häiriö, kynsien karheutuminen, onykoklaasi, onykolyysi, paronykia

oletettavaa, että amivantamabi otettaisiin nopeasti käyttöön indikaation mukaisessa potilasryhmässä, jossa muiden hoitojen tulokset ovat varsin vaatimattomat.

Meneillään oleva faasin III PAPILLON-tutkimus (NCT04538664) tuottaa lisänäyttöä amivantamabi-hoidon tehosta ja turvallisuudesta ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa aikuispotilailla, joilla on aktivoivia EGFR eksonin 20 insertiomutaatioita. PAPILLON-tutkimuksen aineiston keruun odotetaan päättyvän ensisijaisen tulosmuuttujan (PFS) osalta tammikuussa 2022. Tällä hetkellä on lisäksi meneillään useita tutkimuksia edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidosta, joissa amivantamabi on mukana hoitovaihtoehtoissa yhdistelmähoitona.

# 4. Kustannukset ja budjettivaikutus

## 4.1. Tausta

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle arvion amivantamabin budjettivaikutuksesta edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon aikuispotilailla, joilla on aktivoivia EGFR eksonin 20 insertiomutaatioita, platinapohjaisen hoidon epäonnistumisen jälkeen. Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali sisälsi raportin, jossa kuvataan budjettivaikutusanalyysin menetelmä ja tulokset, sekä budjettivaikutusanalyysissä käytetyn Excel-tiedoston.

Kuvaus myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvussa 4.2** ja **4.3**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.4**.

## 4.2. Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusmalli

### 4.2.1. Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Lääke- ja annostelukustannukset on laskettu kustannuslaskelmana, jossa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset sekä hoidon kesto (**Taulukko 7**). Lääkehävikki huomioitiin laskelmissa siten, että käytettiin edullisinta pakkausten yhdistelmää, jolla tavoiteannos saavutettiin, ja yli jäävää lääkemäärää ei hyödynnetty muiden potilaiden hoidossa. Mikäli valmisteesta oli saatavilla geneerinen vaihtoehto tai biosimulaari, käytettiin edullisimpia valmisteita. Laskelmassa ei huomioitu amivantamabi-hoitoon liittyvän EGFR eksoni 20 insertiomutaation määrittämisestä aiheutuvia kustannuksia eikä haittavaikutusten hoitoon liittyviä kustannuksia.

Lääkekustannuksena on käytetty sairaalassa infuusiona annosteltaville valmisteille verotonta tukkumyyntihintaa ja sairaalan ulkopuolella annosteltaville valmisteille arvonlisäverottomia vähittäismyyntihintoja. Sairaalassa annostelun kustannuksena on käytetty julkaisun (18) nykyarvoon muutettua annostelukustannusta (279,5 €). Mahdollisia sairaalalle myönnettäviä alennuksia ei ole huomioitu.

Annostelu perustuu valmisteyhteenvetojen mukaisiin suositusannoksiin sekä suomalaisten keskimääräisiin ominaisuuksiin (paino 77,4 kg (19) ja kehon pinta-ala 1,89 m<sup>2</sup> DuBois-DuBois-kaavalla (20) laskettuna).

Perusanalyysin kustannukset on laskettu CHRYSALIS-tutkimuksesta saadulle amivantamabi-hoidon mediaanikestolle ■■■■■ kuukautta, jolloin hoitoa jatkettiin aina niin kauan kuin lääkäri katsoi potilaan hyötävän hoidosta. Skenaarioanalyysissä vaihtoehtona käytettiin PFS:lla mitattua mediaanikestoa 6,93 kuukautta, jossa hoito lopetettaisiin RECIST 1.1 (17) kriteerien mukaan. Vertailuhoidojen kesto perustuu myyntiluvan haltijan toimittamaan epäsuoraan vertailun PFS-tuloksiin (**Taulukko 4**).

**Taulukko 6.** Myyntiluvan haltijan toimittamassa budjettivaikutusmallissa mukana olevat hoitovaihtoehdot sekä potilaskohtaiset kuukausikustannukset.

Hoito	Annostelu	Annos	Lääke-kustannus (€/kk)	Annostelu-kustannus (€/kk)	Kuukausi-kustannus (€)
<b>Arvioitava hoito</b>					
Amivantamabi (aloitus) < 80 kg	kerran viikossa viikot 1-4	1050 mg	16 672	1 215	17 888
Amivantamabi (jatko) < 80 kg	kerran 2 viikossa alkaen viikolta 5	1050 mg	8 336	608	8 944
Amivantamabi (aloitus) ≥ 80 kg <sup>a</sup>	kerran viikossa viikot 1-4	1 400 mg	22 230	1 215	23 445
Amivantamabi (jatko) ≥ 80 kg <sup>a</sup>	kerran 2 viikossa alkaen viikolta 5	1 400 mg	11 115	608	11 723
<b>Vertailuhoidot</b>					
Dosetakseli	kerran 21 päivän syklistä	75 mg/m <sup>2</sup>	86	405	491
Paklitakseli	kerran 21 päivän syklistä	175 mg/m <sup>2</sup>	81	405	486
Nivolumabi	kerran 28 päivän syklistä	480 mg	7 712	304	8 016
Gemsitabiini	päivinä 1, 8 ja 15 kussakin 28 päivän syklistä	1000 mg/m <sup>2</sup>	109	912	1 020
Vinorelbiini (IV)	kerran viikossa	27,5 mg/m <sup>2</sup>	827	1 215	2 043
Vinorelbiini (kaps) (aloitus)	kerran viikossa, ensimmäiset 3 viikkoa	60 mg/m <sup>2</sup>	819	0	819
Vinorelbiini (kaps) (jatko)	kerran viikossa	80 mg/m <sup>2</sup>	1 095	0	1 095
Atetsolitsumabi	kerran 21 päivän syklistä	1200 mg	7 505	405	7 910
Pembrolitsumabi	kerran 21 päivän syklistä	200 mg	10 337	405	10 742

<sup>a</sup> 80 kg ja yli painoisia potilaita ei huomioitu perusanalyysissä

#### 4.2.2. Arvio potilaiden lukumäärästä

Myyntiluvan haltija oli arvioinut amivantamabilla potentiaalisesti hoidettavien potilaiden määrää kirjallisuuslähteiden, rekisteritiedon sekä asiantuntijakeskustelun perusteella (**Kuvio 7**). Suomen syöpärekisterin mukaan vuonna 2019 Suomessa todettiin 2 835 keuhko- ja henkitorven syöpää. Kirjallisuuden mukaan noin 85-90 % keuhkosyövistä on ei-pienisoluisia.

[REDACTED]

Kirjallisuuden perusteella eurooppalaisessa väestössä löytyy EGFR-mutaatio noin 14 %:ssa ei-pienisoluisista keuhkosyövistä, ja näistä 4-12 %:ssa on kyse EGFR eksoni 20 insertiomutaatiosta.

[REDACTED]



KUVA POISTETTU

**Kuvio 7.** Myyntiluvan haltijan esittämä arvio amivantamabi-hoitoon soveltuvista potilaista.

#### **4.2.3. Potilaskohtaiset kustannukset**

Budjettivaikutusanalyysissä käytetyt potilaskohtaiset hoitokustannukset sekä hoitojen kestot on esitetty **Taulukko 7**. Kustannukset on laskettu potilaalle, jonka paino on 77,4 kg ja kehon pinta-ala 1,89 m<sup>2</sup>. Amivantamabi-hoidon potilaskohtainen kustannus on myyntiluvan haltijan arvion mukaan noin [REDACTED]. Vertailuhoitojen hinnat vaihtelevat muutamasta tuhannesta eurosta (doetakseli ja paklitakseli) kymmeneen tuhansiin euroihin (nivolumabi ja pembrolitsumabi).



**Taulukko 7.** Myyntiluvan haltijan esittämät hoitojen kestot, lääke- ja annostelukustannukset sekä hoitojen potilaskohtaiset kokonaiskustannukset.

Hoito	Hoidon kesto (kk)	Lääke-kustannus (€)	Annostelu-kustannus (€)	Yhteensä (€)
Amivantamabi	██████	██████	██████	██████
Dosetakseli	██████	██████	██████	██████
Paklitakseli	██████	██████	██████	██████
Nivolumabi	██████	██████	██████	██████
Gemsitabiini	██████	██████	██████	██████
Vinorelbiini <sup>a</sup>	██████	██████	██████	██████
Atetsolitsumabi	██████	██████	██████	██████
Pembrolitsumabi	██████	██████	██████	██████

<sup>a</sup> 50 % kapselit, 50 % i.v. annostelu

### 4.3. Budjettivaikutukset

#### 4.3.1. Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltija arvioi amivantamabin budjettivaikutusta potilasmäärään (**Kuvio 7**), hoitokohtaisiin kokonaiskustannuksiin (**Taulukko 7**) ja eri hoitojen osuuksiin (**Taulukko 8**) perustuen.

**Taulukko 8.** Myyntiluvan haltijan esittämä arvio nykyhoitojen käyttöosuuksista ja amivantamabin vaikutuksesta hoitokäytäntöihin vuosina 2023 ja 2024.

	Nykyhoito (%)			Uusi tilanne (%)	
	2023	2024		2023	2024
Amivantamabi	██████	██████	██████	██████	██████
Dosetakseli	██████	██████	██████	██████	██████
Paklitakseli	██████	██████	██████	██████	██████
Nivolumabi	██████	██████	██████	██████	██████
Gemsitabiini	██████	██████	██████	██████	██████
Vinorelbiini	██████	██████	██████	██████	██████
Atetsolitsumabi	██████	██████	██████	██████	██████
Pembrolitsumabi	██████	██████	██████	██████	██████

Perusanalyysin (**Taulukko 9**) mukaan amivantamabi-hoidosta aiheutuu ensimmäisenä vuonna ██████ lisäkustannus ja tätä seuraavina vuosina ██████ kun amivantamabi-hoitoon soveltuvia potilaita oletetaan olevan vuosittain ██████.

**Taulukko 9.** Myyntiluvan haltijan esittämä hoitojen osuus kokonaiskustannuksista sekä amivantamabin käyttöönoton budjettivaikutus.

	Nykyhoito (€)		Uusi tilanne (€)	
	2023	2024	2023	2024
Amivantamabi	██████	██████	██████	██████
Dosetakseli	██████	██████	██████	██████
Paklitakseli	██████	██████	██████	██████
Nivolumabi	██████	██████	██████	██████
Gemsitabiini	██████	██████	██████	██████
Vinorelbiini	██████	██████	██████	██████
Atetsolitsumabi	██████	██████	██████	██████
Pembrolitsumabi	██████	██████	██████	██████
<b>Kustannukset yhteensä</b>	██████	██████	██████	██████
<b>Amivantamabin budjettivaikutus</b>			██████	██████

#### 4.3.2. Skenaarioanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltija tarkasteli budjettivaikutusmalliin liittyvää epävarmuutta amivantamabin annostelun (potilaiden paino), potilasmäärän muutoksen ja hoidon keston suhteen skenaarioanalyysien avulla (**Taulukko 10**).

**Taulukko 10.** Myyntiluvan haltijan esittämät eri skenaarit amivantamabin käyttöönoton budjettivaikutukseen (euroina).

Skenaario	2023	2024	Muutos %
Perusanalyysi	██████	██████	██████
10 % potilaista ≥ 80 kg <sup>a</sup>	██████	██████	██████
Potilasmäärä -25 %	██████	██████	██████
Potilasmäärä +25 %	██████	██████	██████
Amivantamabi hoidon kesto 6,93 kk	██████	██████	██████

<sup>a</sup> Vaikutus ainoastaan amivantamabin kustannuksiin

#### 4.4. Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista

Myyntiluvan haltijan toimittama budjettivaikutusmalli on yksityiskohtaisesti kuvattu ja perusteltu. Myyntiluvan haltija arvioi vuosittaisten potilasmäärän olevan noin █████ potilasta. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan potilasmääräarvio on uskottava. EGFR-mutaatiopositiivisilla keuhkosyöpäpotilailla on tyypillisesti rajallinen tupakointihistoria ja suurin osa heistä soveltuu ensilinjan kemoterapiahoitoon.

Myyntiluvan haltija on esittänyt oman arvionsa nykyhoitojen käyttösuuksista (**Taulukko 8**). Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan käyttösuuksien arviointiin liittyy kuitenkin epävarmuutta. Immuno-onkologisten hoitojen asema eksoni20ins-positiivisilla potilailla on epäselvä ja käyttö todennäköisesti melko vähäistä. Tyrosiinikinaasin estäjiä mahdollisesti käytetään jonkin verran. Mobosertinibi ei ollut mukana myyntiluvan haltijan toimittamassa laskelmassa. Mikäli mobosertinibi saa Euroopassa myyntiluvan, se vaikuttanee myös amivantamabin oletettuihin käyttömääriin. Myyntiluvan haltijan esittämää hoitojen jakaumaa nykytilanteessa ja amivantamabin käyttöön otton jälkeen voi pitää kuitenkin yleisesti ottaen

mahdollisena, eikä edellä kuvatuilla mahdollisilla eroilla vertailuhoidoissa ole merkittävää vaikutusta vertailuhoidojen kokonaiskustannuksiin.

Amivantamabin-hoidon kesto oli perusanalyysissä määritetty tutkimuksessa toteutuneen hoidon keston mediaanin (■■■■■) perusteella, kun taas vertailuhoidojen kestoksi oli oletettu PFS mediaani epäsuorasta vertailusta. Tämä oletus suosii vertailuhoidoa, koska tutkimuksessa amivantamabia käytettiin jonkin verran taudin etenemisen (PFS mediaani 6,93 kk) jälkeen. Toisaalta hoidon keston keskiarvon voi olettaa olevan mediaania pidempi, koska joillain potilailla hoito voi kestää pitkään. Amivantamabi-hoidon keskimääräinen kustannus voi siis olla jonkin verran yrityksen esittämää suurempi, jos hoitoa käytetään taudin etenemisen jälkeen. Jos amivantamabi-hoidon keskimääräinen kesto olisi esimerkiksi ■■■■■, budjettivaikutus nousisi perusanalyysin noin ■■■■■ eurosta noin ■■■■■ euroon vuonna 2024.

Tässä arvioinnissa raportoitujen hoidon kustannusten ja budjettivaikutusten hyödynnettävyyttä rajoittaa se, että analyysit on tehty valmisteiden listahinnoin eikä Fimean tiedossa ole mahdollisia sairaaloille myönnettäviä alennuksia tai ehdotettuja alennuksia.

## 5. Johtopäätökset

- Amivantamabin kliinistä tehoa ja turvallisuutta platinapohjaisen hoidon jälkeen tutkittiin eksoni20ins-positiivista ei-pienisoluisista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla CHRYSALIS-tutkimuksessa. Välianalyysissä ensisijainen tulosmuuttuja kokonaisvasteisuus (ORR) tutkijan arvioimana oli 37 %, joista kaikki olivat osittaisia vasteita. Eloassaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä (PFS) oli 6,9 kuukautta.
- Mediaaniaika ensimmäisestä infuusiosta hoidon keskeyttämiseen kaikilla amivantamabi-hoitoa saaneilla oli [REDACTED] kuukautta.
- CHRYSALIS-tutkimuksessa ei ollut vertailuryhmää, joten amivantamabia verrattiin epäsuorasti eurooppalaisten rekisterien tietoihin nykyisin käytössä olevista hidoista (mm. tyrosiinikinaasin estäjät, immuno-onkologiset lääkkeet, ei-platinapohjaiset solunsalpaajahoidot, VEGF-estäjät).
- Amivantamabilla oli vertailuhoitoin nähden suurempi kokonaisvasteisuus (ORR: 37 % vs. [REDACTED]) sekä pidempi mediaaniaika taudin etenemistä edeltävälle elossaoloajalle (PFS: 6,9 kk vs. [REDACTED]), kokonaiselossaoloajalle (OS: 23 kk vs. [REDACTED]) sekä seuraavaan hoitolinjaan siirtymiselle (TTNT: [REDACTED] vs. [REDACTED]). Epäsuoran vertailun luotettavuus on lähtökohtaisesti suoraa vertailevaa tutkimusta huomattavasti alhaisempi.
- CHRYSALIS-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei voida sanoa, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi amivantamabin monoterapiasta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.
- Amivantamabiin liittyvät haittavaikutukset, kuten iho- ja kynsitoksisuus sekä infuusioreaktiot, olivat tavallisia. Ne johtivat kuitenkin hoidon lopettamiseen melko harvoin eivätkä ole este amivantamabin käytölle, huomioiden vertailuhoitoihinkin (solunsalpaajat ja immuno-onkologinen hoito) liittyvät haittavaikutukset. Interstitiaalisen keuhkosairauden riski tulee seurannassa huomioida.
- Myyntiluvan haltija arvioi hoitojen jatkossa painottuvan amivantamabiin, koska tähän käyttöaiheeseen ei ole muita hoitoja. Fimea pitää myyntiluvan haltijan arviota uskottavana.
- Amivantamabin potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset olisivat noin [REDACTED], mikäli amivantamabi-hoidon kesto olisi [REDACTED] kuukautta. Hoidon optimaalista kestoja ei tiedetä.
- Myyntiluvan haltijan ja Fimean arvion mukaan vuosittain amivantamabi-monoterapiaa voisi saada noin [REDACTED] potilasta. Tälle potilasmäärälle laskettu budjettivaikutus olisi noin [REDACTED] lisäkustannus ensimmäisenä vuonna ja [REDACTED] tätä seuraavina vuosina.

# Lähteet

1. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol.* 2017;7(AUG):193. [viitattu 1.2.2022]. DOI:10.3389/FONC.2017.00193
2. de Mello RA, Neves NM, Tadokoro H, ym. New Target Therapies in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Review of the Literature and Future Perspectives. *J Clin Med.* 2020;9(11):1–20. [viitattu 1.2.2022]. DOI:10.3390/JCM9113543
3. Duodecim. Keuhkosityöpä. Käypä hoito -suositus. 2017. [viitattu 31.1.2022]. <https://www.kaypahoito.fi/hoi06050>
4. Syöpätilastosovellus - Syöpärekisteri. [viitattu 31.1.2022]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>
5. Jemal A, Bray F, Center MM, ym. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69–90. [viitattu 31.1.2022]. DOI:10.3322/CAAC.20107
6. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, ym. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(48):78985. [viitattu 8.2.2022]. DOI:10.18632/ONCOTARGET.12587
7. Park K, Haura EB, Leighl NB, ym. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion–Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39\(30\):3391–402](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39(30):3391–402). DOI:10.1200/JCO.21.00662
8. Girard N, Bazhenova L, Minchom A, ym. MA04.07 Comparative Clinical Outcomes for Patients with NSCLC Harboring EGFR Exon 20 Insertion Mutations and Common EGFR Mutations. *J Thorac Oncol.* 2021;16(3):S145–6. [viitattu 1.2.2022]. DOI:10.1016/J.JTHO.2021.01.228
9. Planchard D, Popat S, Kerr K, ym. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. *ESMO Updat Clin Pract Guidel.* 2018;29:iv192–237. DOI:10.1093/annonc/mdy275
10. Network NCC. Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 5.2021. 2021. NCCN.org
11. Bazhenova L, Minchom A, Viteri S, ym. Comparative clinical outcomes for patients with advanced NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations. *Lung Cancer.* 2021;162:154–61. [viitattu 1.3.2022]. DOI:10.1016/J.LUNGCAN.2021.10.020/ATTACHMENT/452AEFC2-ED33-43E7-BD51-EEA810E3B739/MMC1.PDF
12. Koivunen JP, Iivanainen S. Edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän lääkehoito: molekyyli-genetiikka, täsmälääkkeet ja immuno-onkologia tiennäyttäjinä. *Lääketieteellinen Aikakausk Duodecim.* 2021;137(24):2653–8. [viitattu 15.3.2022]. <https://www.duodecimlehti.fi/duo16497>
13. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, ym. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion–Positive Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-label Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(12):1772–81. [viitattu 15.3.2022]. DOI:10.1001/JAMAONCOL.2021.4761
14. Rybrevant (amivantamabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005454/0000. European

- medicines agency EMA. 2021.
15. Rybrevant. Amivantamabi. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 1.2.2022. [viitattu 3.2.2022]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybrevant-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybrevant-epar-public-assessment-report_en.pdf)
  16. Development JR& L. Updates to the CCDS, Including Updated Efficacy and Safety Data for Study 61186372EDI1001 (CHRYSALIS) (November 2021, Version 2.0 CCDS Update). 2021.
  17. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, ym. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47. [viitattu 9.2.2022]. DOI:10.1016/J.EJCA.2008.10.026
  18. Mankinen P, Vihervaara V, Torvinen S, ym. Costs of administration, travelling, and productivity losses associated with hospital administration of multiple myeloma drugs in Finland. *J Med Econ*. 2019;22(4):328–35. [viitattu 4.2.2022]. DOI:10.1080/13696998.2019.1569457
  19. Peltonen, Markku; Harald, Kennet; Männistö, Satu; Saarikoski, Liisa; Lund, Laura; Sundvall, Jouko; Juolevi, Anne; Laatikainen, Tiina; Aldén-Nieminen, Helena; Luoto, Riitta; Jousilahti, Pekka; Salomaa, Veikko; Taimi, Marketta; Vartiainen E. Kansallinen FINRISKI 2007 -terveystutkimus : tutkimuksen toteutus ja tulokset: taulukkoliite. *Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B* : 35/2008. [viitattu 8.2.2022]. <https://www.julkari.fi/handle/10024/78147>
  20. Du Bois D, Du Bois EF. A Formula to Estimate the Approximate Surface Area if Height and Weight Be Known. *Clinical Calorimetry: Tenth Paper. Arch Intern Med*. 1916;XVII(6\_2):863–71. [viitattu 8.2.2022]. DOI:10.1001/ARCHINTE.1916.00080130010002

# Liitteet

## Liite 1. Muiden maiden arvioinnit ja suositukset.

**Liitetaulukko 1.** Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät amivantamabi-hoitoon ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla aikuispotilailla, joilla on aktiivisia EGFR-geenin eksonin 20 insertiomutaatioita ja joita on aiemmin hoidettu platinaa sisältävällä solunsalpaajahoidolla.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 4.3.2022.
Englanti ja Wales ( <a href="#">NICE</a> )	Arviointi kesken, odotetaan valmistuvan 12.10.2022.
Espanja ( <a href="#">AEMPS</a> )	Arviointi tehdään, mutta aikataulusta ei ole tietoa.
Irlanti ( <a href="#">NCPE</a> )	Nopea arvio (3.2.2022) puoltaa täyden HTA:n tekemistä.
Italia ( <a href="#">AIFA</a> )	Ei tietoa.
Kanada ( <a href="#">CADTH</a> )	Ei tietoa.
Norja ( <a href="#">Nye Metoder</a> )	Arviointi kesken.
Ranska ( <a href="#">HAS</a> )	Ei tietoa.
Ruotsi ( <a href="#">TLV / NT-rådet</a> )	Suositus tehdään, mutta aikataulusta ei ole tietoa.
Saksa ( <a href="#">IQWiG</a> )	Ei tietoa.
Skotlanti ( <a href="#">SMC</a> )	Ei tietoa.
Tanska ( <a href="#">Medicinerådet</a> )	Arviointi tehdään, mutta aikataulusta ei ole vielä tietoa.

**Liite 2.** CHRYSALIS-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit, joista tätä arviota koskee erityisesti osan 2 kohortti D (15).

**Key eligibility criteria for inclusion in the study:**

- ≥18 years of age.
- Have histologically or cytologically confirmed NSCLC that was metastatic or unresectable. Subjects must have either progressed after prior standard of care therapy (e.g., Cohort C and MET-1: EGFR TKI; Cohort D and MET-2: platinum-based chemotherapy) for metastatic disease, be ineligible for, or have refused all other currently available therapeutic options.
  - Treatment with prior chemotherapy, targeted cancer therapy, immunotherapy, or treatment with an investigational anti-cancer agent must have been stopped within 2 weeks or 4 half-lives (whichever was longer) before the first administration of study drug. For agents with long half-lives, the maximum required time since last dose to the start of study drug was 4 weeks. Further, toxicities from previous anti-cancer therapies were to have been resolved to baseline levels or to Grade 1 or less, (except for alopecia [any grade], Grade ≤2 peripheral neuropathy, and Grade <2 hypothyroidism stable on hormone replacement).
- For Part 2 only, have disease with a previously-diagnosed activating EGFR mutation (included both inhibitor sensitive primary mutations such as Exon 19 deletion and L858R [Cohorts C and MET-1], as well as marketed TKI-resistant mutations such as Exon 20ins [Cohorts C, D, and MET-1], or activating MET Exon 14 skipping mutation [Cohort MET-2]). Documentation of primary activating EGFR or MET mutation eligibility by Clinical Laboratory Improvement Amendment-certified laboratory (or equivalent) testing was required. Note: in Part 2, subjects were assigned to cohorts on the basis of tissue or blood sample NGS analysis submitted during Screening, or on the basis of previous local testing.

**Specifically:**

- Cohorts A and B: Recent progression of EGFR-mutated disease following treatment with a marketed EGFR inhibitor, with the exception for subjects diagnosed with mutations associated with de novo EGFR inhibitor resistance (e.g., Exon 20ins) where only previous treatment with combination platinum-based chemotherapy was required. The inclusion criteria for Cohort A thus allowed inclusion of patients with EGFR T790M+ disease after prior first- or second-generation TKI, or EGFR C797S+ disease after prior third-generation TKI, as well as for patients with EGFR Exon 20ins disease. Identification of EGFR-mutated disease for Cohort A or B assignment was based on local circulating tumour deoxyribose nucleic acid (ctDNA) or tumour NGS.
- Cohort C: Primary EGFR mutated disease, with a documented EGFR alteration (e.g., C797S) mediating resistance to previous treatment with a third generation EGFR TKI (e.g., osimertinib). In the case of primary Exon20ins disease, the documented EGFR alteration could have arisen following treatment with a TKI with known activity against Exon 20ins disease (e.g. poziotinib). Cohort C assignment was based on identification of EGFR resistance mutation (e.g., C797S) by any of the following: central tumour NGS, local NGS, central ctDNA, or local ctDNA.
- Cohort D: EGFR Exon20ins mutation not been previously treated with a TKI with known activity against Exon20ins disease (e.g., poziotinib). Identification



of EGFR-mutated disease for Cohort D assignment was based on local test results (tumour or ctDNA).

- Cohort MET-1: Documented primary EGFR mutated disease and documented MET amplification or MET mutation after progression on any EGFR TKI. Subjects in this cohort could have received or have been intolerant to prior platinum-based chemotherapy. MET-1 assignment was based on identification of 3 or more copies of MET as detected by any of the following: local fluorescence in situ hybridization, local tumour NGS; or central tumour NGS.
- Cohort MET-2: Documented primary MET Exon 14 skipping mutation. Identification of MET Exon 14 skipping mutation was detected by any of the following: central tumour NGS, local tumour NGS, local ctDNA, or central ctDNA.
- Have evaluable disease (Part 1) or measurable disease according to Response Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 (Part 2).
- Have an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1.
- Subject must have organ and bone marrow function as follows:

LABORATORY PARAMETER	VALUE
Hematology	
Hemoglobin	≥10 g/dL
ANC	≥1,5 x 10 <sup>9</sup> /L
Platelets	≥75 x 10 <sup>9</sup> /L
Hepatic and Renal	
AST and ALT	≤3 x ULN
Total bilirubin	≤1,5 x ULN; subjects with Gilbert's syndrome can enroll if conjugated bilirubin is within normal limits
Serum creatinine	<1,5 x ULN or if available, calculated or measured creatinine clearance* >50 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>

ALT = alanine aminotransferase; ANC = absolute neutrophil count; AST = aspartate aminotransferase; ULN = upper limit of normal

\* For Chemotherapy Combination Cohorts, Creatinine clearance must be calculated by Cockcroft-Gault formula and should be >50 mL/min

- A number of criteria ensuring non-pregnant state and pregnancy prevention for women and men.
- Subjects eligible for Part 2 must agree to the pre-treatment tumour biopsy (or submission of equivalent archival material) and a tumour biopsy at the time of disease progression, as well as corresponding blood samples for ctDNA analysis. For subjects in Cohorts C, MET-1, MET-2, and E, equivalent pre-treatment tumour tissue must have been collected after progression on the most recent systemic anti-cancer treatment.

#### Key exclusion criteria:

- Subjects with untreated brain metastases. Patients with definitively, locally-treated metastases that are clinically stable and asymptomatic for at least 2 weeks and who are off or receiving low-dose corticosteroid treatment (≤10 mg prednisone or equivalent) for at least 2 weeks prior to study treatment are eligible.
- Medical history of interstitial lung disease (ILD), including drug-induced ILD or radiation pneumonitis requiring treatment with prolonged steroids or other immune suppressive agents within the last 2 years.

**Liite 3.** CHRYSALIS-tutkimuksen ITT-populaation ominaispiirteet (baseline data, välialalyysin data cut-off 30.3.2021) (15, taulukot 19, 20 ja 21).

	<b>Exon 20 Ins (RP2D) Prior Chemotherapy<sup>a</sup> (n = 114)</b>
<b>Demographics and baseline characteristics</b>	
Median age, years (range)	62,0 (36–84)
< 75 years, n (%)	105 (92,1)
Female / Male, n (%)	70 (61,4) / 44 (38,6)
Median weight, kg (range)	62,05 (35,4–115,0)
<80 kg, n (%)	92 (80,7 %)
Median body mass index, kg/m <sup>2</sup> (range)	23,5 (14,0–36,9)
<b>Race, n (%)</b>	
Asian	59 (51,8)
Black	3 (2,6)
White	42 (36,8)
Not reported	10 (8,8)
<b>Lung cancer baseline clinical disease characteristics</b>	
<b>Initial diagnosis NSCLC<sup>b</sup> subtype, n (%)</b>	
Adenocarcinoma	109 (95,6)
Large cell carcinoma	0
Squamous cell carcinoma	3 (2,6)
Other	2 (1,8)
<b>Histology grade at initial diagnosis, n (%)</b>	
Moderately differentiated	23 (20,2)
Poorly differentiated	19 (16,7)
Well differentiated	7 (6,1)
Other	64 (56,1)
Not reported	1 (0,9)
<b>Cancer stage at initial diagnosis, n (%)</b>	
0	0
IA	7 (6,1)
IB	1 (0,9)
IIA	2 (1,8)
IIB	4 (3,5)
IIIA	6 (5,3)
IIIB	4 (3,5)
IV	90 (78,9)
<b>Location of metastasis, n (%) <sup>c</sup></b>	
Bone	51 (44,7%)

	<b>Exon 20 Ins (RP2D) Prior Chemotherapy<sup>a</sup> (n = 114)</b>
<b>Demographics and baseline characteristics</b>	
Liver	13 (11.4%)
Brain	29 (25.4%)
Lymph Node	62 (54.4%)
Adrenal Gland	6 (5.3%)
Other	62 (54.4%)
Median time from initial diagnosis of cancer to first dose, months (range)	17,5 (1,5–130,1)
Median time from metastatic disease diagnosis to first dose, months (range)	15,5 (0,7–116,4)
Number of prior lines of therapy, n (%)	
1	48 (42,1)
2	34 (29,8)
3	15 (13,2)
4	9 (7,9)
5	6 (5,3)
6	1 (0,9)
7	1 (0,9)
ECOG <sup>d</sup> performance status, n (%)	
0	33 (28,9)
1	80 (70,2)
2	1 (0,9)
History of smoking	
Yes	49 (43,0)
No	65 (57,0)
<b>Prior systemic therapies</b>	
Platinum-based chemotherapy, n (%)	114 (100)
Immunotherapy, n (%)	50 (43,9)
Any EGFR TKI <sup>e</sup> , n (%)	23 (20,2)

<sup>a</sup> All treated patients at RP2D cohort with Exon 20 insertion and prior chemotherapy in monotherapy (JNJ-61186372). Dosing in RP2D: 1 050 mg if baseline weight <80 kg and 1 400 mg if baseline weight ≥80 kg. Prior Chemotherapy: subjects whose disease progressed on or after platinum-based chemotherapy.

<sup>b</sup> non-small cell lung cancer (NSCLC)

<sup>c</sup> Subjects can be counted in more than one category

<sup>d</sup> Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

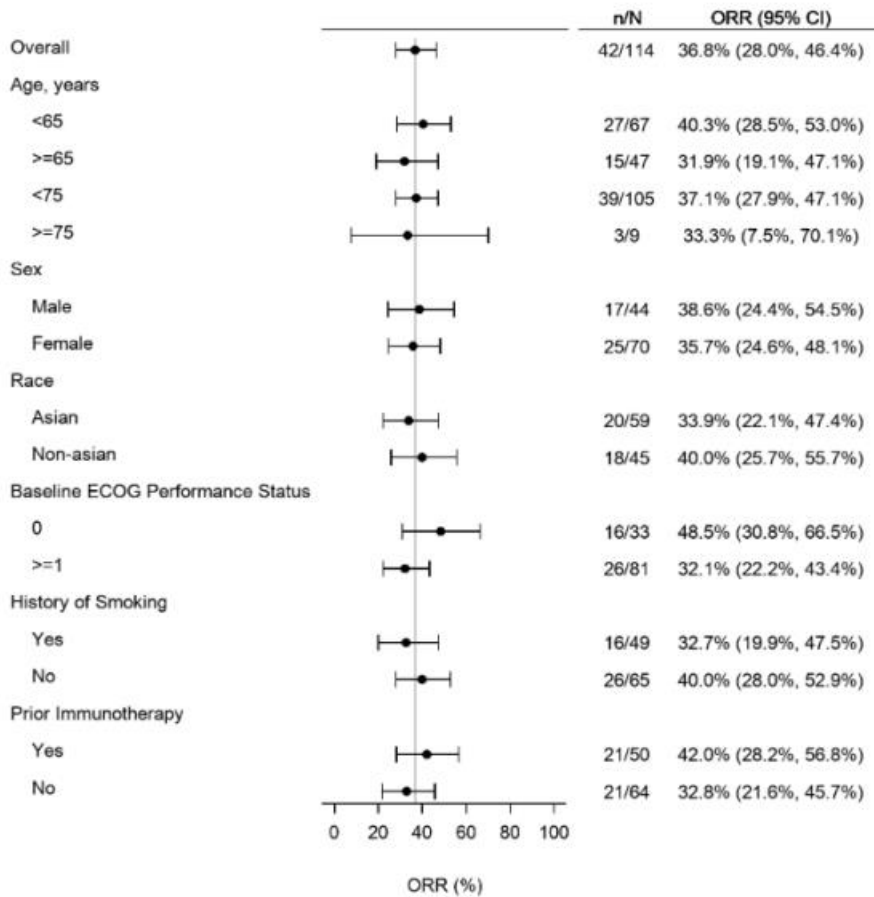
<sup>e</sup> EGFR TKI includes EGFR TKI (1<sup>st</sup> Generation), EGFR TKI (2<sup>nd</sup> Generation), EGFR TKI (3<sup>rd</sup> Generation) and EGFR TKI (Exon 20 Insertion)

**Liite 4.** CHRYSALIS-tutkimuksen toisen osan kohortti D:n lopputulosmuuttujat (15, taulukko 29).

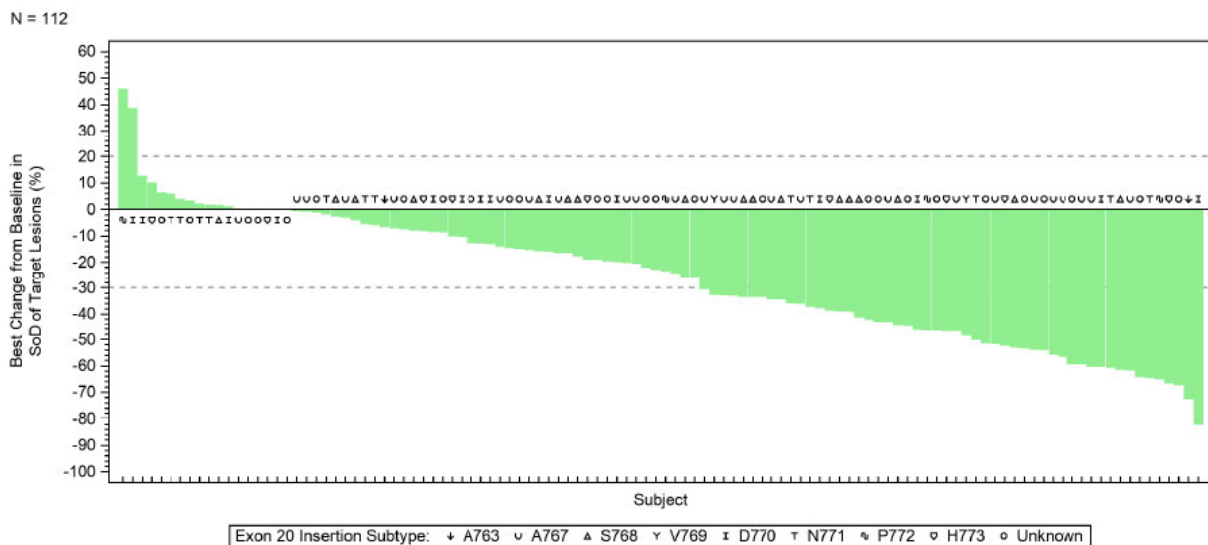
Endpoints	Objective
<b>Primary endpoints</b>	
ORR	Evaluate the proportion of subjects with a best overall response of a confirmed CR or PR based on RECIST v1.1 criteria
<b>Secondary endpoints</b>	
CBR	Evaluate the proportion of subjects achieving a best overall response of confirmed CR, PR, or SD (duration of at least 11 weeks) as defined by RECIST v1.1.
DOR	Evaluate DOR (Time from first documented PR or CR, to documented evidence of disease progression or death due to any cause) using the Kaplan-Meier method
PFS	Evaluate PFS (Time from first dosing date to the first date of disease progression or death due to any cause) using the Kaplan-Meier method
OS	Evaluate OS (Time from first dosing date to the date of death due to any cause) using the Kaplan-Meier method
TTF	Evaluate TTF using the Kaplan-Meier method

**Liite 5.** CHRYSALIS-tutkimuksen RP2D-kohortin eksoni20ins-alaryhmäanalyysit (data cut-off 30.3.2021) tutkijan arvioimana.

**Kuvio 8.** Kokonaisvasteen (ORR) alaryhmäanalyysin forest plot -kuvio (15, kuvio 10).



**Kuvio 9.** Waterfall plot of Best percentage change from baseline in Sum of diameters (SoD) of target lesions based on subjects with measurable disease at baseline and first dose on or before 04 June 2020 - Investigator (DCO 30 March 2021) (15, kuvio 12).



**Liite 6.** CHRYSALIS-tutkimuksen potilasryhmittäin jaotellut amivantamabi-hoitoon liittyvät haittatapahtumat, joita esiintyi yli 10 %:lla potilaista (data cut-off 30.3.2021) (15, taulukko 37).

System Organ Class / Adverse event	RP2D		
	Exon 20 ins Prior Chemotherapy (n = 153) n (% potilaista)	Total (n = 380) n (% potilaista)	Total (n=489) n (% potilaista)
Subjects with 1 or more AEs	153 (100)	378 (99,5)	487 (99,6)
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	136 (88,9)	304 (80,0)	387 (79,1)
Rash	66 (43,1)	136 (35,8)	174 (35,6)
Dermatitis acneiform	60 (39,2)	133 (35,0)	169 (34,6)
Pruritus	24 (15,7)	68 (17,9)	89 (18,2)
Dry skin	21 (13,7)	48 (12,6)	58 (11,9)
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	102 (66,6)	269 (70,8)	343 (70,1)
Infusion related reaction	97 (63,4)	256 (67,4)	326 (66,7)
<b>Gastrointestinal disorders</b>	114 (74,5)	265 (69,7)	334 (68,3)
Nausea	38 (24,8)	88 (23,2)	110 (22,5)
Constipation	36 (23,5)	86 (22,6)	111 (22,7)
Stomatitis	34 (22,2)	77 (20,3)	96 (19,6)
Vomiting	21 (13,7)	46 (12,1)	57 (11,7)
Diarrhoea	21 (13,7)	42 (11,1)	54 (11,0)
<b>Infections and infestations</b>	107 (69,9)	232 (61,1)	295 (60,3)
Paronychia	81 (52,9)	164 (43,2)	208 (42,5)
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	92 (60,1)	209 (55,0)	262 (53,6)
Hypoalbuminaemia	60 (39,2)	115 (30,3)	149 (30,5)
Decreased appetite	27 (17,6)	59 (15,5)	76 (15,5)
Hypocalcaemia	16 (10,5)	38 (10,0)	53 (10,8)
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	88 (57,5)	209 (55,0)	260 (53,2)
Dyspnoea	30 (19,6)	75 (19,7)	94 (19,2)
Cough	26 (17,0)	62 (16,3)	77 (15,7)

System Organ Class / Adverse event	RP2D		
	Exon 20 ins Prior Chemotherapy (n = 153) n (% potilaista)	Total (n = 380) n (% potilaista)	Total (n=489) n (% potilaista)
<b>General disorders and administration site conditions</b>	96 (62,7)	207 (54,5)	262 (53,6)
Oedema peripheral	35 (22,9)	80 (21,1)	100 (20,4)
Fatigue	30 (19,6)	73 (19,2)	100 (20,4)
Pyrexia	26 (17,0)	41 (10,8)	46 (9,4)
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	73 (47,7)	166 (43,7)	208 (42,5)
Back pain	25 (16,3)	51 (13,4)	64 (13,1)
Myalgia	18 (11,8)	41 (10,8)	52 (10,6)
<b>Investigations</b>	63 (41,2)	142 (37,4)	176 (36,0)
Alanine aminotransferase increased	34 (22,2)	56 (14,7)	73 (14,9)
Aspartate aminotransferase increased	25 (16,3)	49 (12,9)	62 (12,7)
Blood alkaline phosphatase increased	16 (10,5)	44 (11,6)	57 (11,7)
<b>Nervous system disorders</b>	50 (32,7)	128 (33,7)	168 (34,4)
Dizziness	18 (11,8)	44 (11,6)	59 (12,1)
Headache	11 (7,2)	39 (10,3)	56 (11,5)
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	36 (23,5)	80 (21,1)	101 (20,7)
Anaemia	20 (13,1)	44 (11,6)	53 (10,8)
<b>Psychiatric disorders</b>	29 (19,0)	77 (20,3)	97 (19,8)
Insomnia	16 (10,5)	42 (11,1)	56 (11,5)

RP2D (recommended phase 2 dose): 1050 mg if baseline weight <80 kg and 1400 if baseline weight ≥ 80 kg.

Prior Chemotherapy: subjects whose disease progressed on or after platinum-based chemotherapy.

AE = Adverse event.

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 23.0

**Liite 7.** CHRYSALIS-tutkimuksen amivantamabi-hoitoon liittyvät haittatapahtumat, joita esiintyi yli 10 %:lla potilaista RP2D-kohortissa (data cut-off 30.3.2021) (15, taulukko 38).

Haittatapahtuma <sup>a</sup>	Kaikki RP2D-kohortissa hoidetut (n = 380) (% potilaista)	
	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste 3–4
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		
Hypoalbuminemia	31	2*
Ruokahaluttomuus	16	0,5*
Hypokalsemia	10	0,3*
<b>Keskushermosto</b>		
Huimaus	13	0,3*
<b>GI-kanava</b>		
Ripuli	11	2*
Suutulehdus	24	0,4*
Pahoinvointi	23	0,5*
Ummetus	23	0
Oksentelu	12	0,5*
<b>Maksa</b>		
Kasvanut alaniiniaminotransferaasin pitoisuus	15	2
Kasvanut aspartaattiaminotransferaasin pitoisuus	13	1
Kasvanut alkaalifosfataasin pitoisuus veressä	12	0,5*
<b>Iho ja subkutaanikudos</b>		
Ihottuma	76	3
Kynsitoksisuus	47	2
Kuiva iho	19	0
Kutina	18	0
<b>Tukielimistö</b>		
Myalgia	11	0,3*
<b>Yleiset häiriöt ja pistoskohtaan liittyvät</b>		
Turvotus	26	0,8*
Väsymys	26	0,8*
<b>Toimenpiteeseen liittyvät</b>		
Infuusioon liittyvät reaktiot	67	2

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

\* Vain asteen 3 haittatapahtumia

<sup>a</sup> Haittatapahtumat, jotka raportoitiin alkaen tietoisuuden lomakkeen (ICF) täyttöpäivämäärästä ja päättyen ensimmäiseen seuraavista: 1) 30 päivää viimeisen annoksen jälkeen, 2) suostumuksen peruminen, 3) seuraavaan linjan syöpähoidon aloittaminen.



## Liite 8. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät amivantamabi-hoitoa edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän alaryhmissä tai yhdistelmähoidoissa aikuispotilailla.

Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 10.2.2021. Hakutermit: Amivantamab OR Rybrevant OR JNJ-61186372 | Non-Small-Cell Lung Cancer | Phase 2, 3, 4.

Hakutuloksia löytyi 4 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun kaikki tutkimukset.

**Liitetaulukko 2.** Meneillään olevat tutkimukset amivantamabista edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän (NSCLC) alaryhmissä tai yhdistelmähoidoissa aikuispotilailla.

Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Sairaus	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT04965090 21-144 (faasi 2)	Metastatic Non Small Cell Lung Cancer Recurrent Non Small Cell Lung Cancer	Amivantamab + Lazertinib	40	CNS ORR, measure CNS ORR	31.7.2024
NCT04538664 CR108850 2020-000633-40 61186372NSC3001 (PAPILLON) (faasi 3)	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	<ul style="list-style-type: none"><li>Amivantamab + Chemotherapy</li><li>Chemotherapy alone</li></ul>	300	PFS	12.1.2022
NCT04487080 CR108856 2020-000743-31 73841937NSC3003 (MARIPOSA) (faasi 3)	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	<ul style="list-style-type: none"><li>Amivantamab + Lazertinib</li><li>Osimertinib + Placebo</li><li>Osimertinib</li><li>Lazertinib + Placebo</li><li>Osimertinib</li></ul>	1000	PFS	30.4.2024
NCT04988295 CR109061 2021-001825-33 61186372NSC3002 (MARIPOSA-2) (faasi 3)	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	<ul style="list-style-type: none"><li>Lazertinib + Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed</li><li>Carboplatin + Pemetrexed</li><li>Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed</li></ul>	500	PFS	31.5.2023

**Liite 9.** Potilaiden ominaispiirteitä EU RW-kohortissa ja CHRYSALIS-tutkimuksessa

**Liitetaulukko 3.** EU RW kohortti, ei sisällä ESME-rekisteristä poimittujen potilaiden tietoja

Kovariaatti	CHRYSALIS EAS	EU RW kohortti*	Total
N	114		
<b>Aiemmat hoitolinjat</b>			
1	48 (42,1%)		
2	34 (29,8%)		
3	15 (13,2%)		
4+	17 (14,9%)		
<b>Aivometastaasit</b>			
Ei	85 (74,6%)		
Kyllä	29 (25,4%)		
<b>Maksametastaasit</b>			
Ei	101 (88,6%)		
Kyllä	13 (11,4%)		
<b>Ikä</b>			
≤55	30 (26,3%)		
55≤60	20 (17,5%)		
>60	64 (56,1%)		
<b>Sukupuoli</b>			
Mies	44 (38,6%)		
Nainen	70 (61,4%)		

\*Ei sisällä ESME rekisteristä poimittua kohorttia

**Liitetaulukko 4.** ESME-rekisterin potilaiden ominaispiirteitä

Kovariaatti	CHRYSALIS EAS	ESME PC arm
N	114	
<b>Aiemmat hoitolinjat</b>		
1	48 (42.1%)	
2	34 (29.8%)	
3+	32 (28.1%)	
<b>Aivometastaasit</b>		
Ei	85 (74.6%)	
Kyllä	29 (25.4%)	
<b>Ikä</b>		
≤60	48 (42.1)	
60<70	38 (33.3)	
≥ 70	28 (24.6)	
<b>Maksametastaasit</b>		
Ei	101 (88.6%)	
Kyllä	13 (11.4%)	
<b>Metastaasien määrä</b>		
1	42 (36.8%)	
2	45 (39.5%)	
3	18 (15.8%)	
4+	9 (7.9%)	

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. The letter "i" is stylized with a small pink horizontal bar above its dot.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus  
Säkerhets- och utvecklingscentret  
för läkemedelsområdet  
Finnish Medicines Agency

ISBN 978-952-7299-35-7