

# Amivantamabin yhdistelmähoito edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ  
ARVIOI JA INFORMOI  
13/2024

## Amivantamabin yhdistelmähoito edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi  
-julkaisusarja 13/2024

Julkaisuajankohta lokakuu/2024  
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-  
ja kehittämiskeskus  
Fimea 2024

CC BY 4.0

Julkaisija  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA  
Puh. vaihde: 029 522 3341  
[www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Jakelutiedot  
[www.fimea.fi/tietoa\\_fimeasta/julkaisut](http://www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut)  
[www.julkari.fi](http://www.julkari.fi)

ISBN 978-952-7299-71-5  
ISSN-L 1799-7135  
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

## Arviointiryhmä

### **Essi Grönholm**

Proviisori  
Lääketaloustieteilijä  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

### **Jarno Kotajärvi**

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

## Kliininen asiantuntija

### **Kaisa Sunela**

dosentti, syöpätautien erikoislääkäri  
Ylilääkäri, jaostopäällikkö  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliiniset asiantuntijat osallistuvat arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoivat arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta eivät osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi klinisten asiantuntijoiden kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

# Sisällysluettelo

|                                                                                                                                                                                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tiivistelmä.....</b>                                                                                                                                                           | <b>5</b>  |
| <b>Resumé .....</b>                                                                                                                                                               | <b>8</b>  |
| <b>Abstract.....</b>                                                                                                                                                              | <b>11</b> |
| <b>Lyhenteet .....</b>                                                                                                                                                            | <b>14</b> |
| <b>1 Arvioinnin tavoite.....</b>                                                                                                                                                  | <b>16</b> |
| <b>2 Arvioitava hoito ja terveysongelma .....</b>                                                                                                                                 | <b>17</b> |
| 2.1 Keuhkosityöpä.....                                                                                                                                                            | 17        |
| 2.2 Hoitovaihtoehdot edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa potilailla, joilla on aktivoivia epidermaalisen kasvutekijäreseptorin eksonin 20 insertiomutaatioita ..... | 17        |
| 2.3 Amivantamabi.....                                                                                                                                                             | 18        |
| 2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit.....                                                                                                            | 19        |
| <b>3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus.....</b>                                                                                                                              | <b>20</b> |
| 3.1 Amivantamabi-yhdistelmähoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset.....                                                                                                           | 20        |
| 3.1.1 PAPILLON-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit .....                                                                                                                | 21        |
| 3.1.2 Interventio ja vertailuhoito .....                                                                                                                                          | 21        |
| 3.1.3 Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot .....                                                                                                                               | 22        |
| 3.1.4 Lopputulosmuuttajat .....                                                                                                                                                   | 23        |
| 3.1.5 Tutkimukseen osallistuneet potilaat .....                                                                                                                                   | 23        |
| 3.2 Amivantamabi-yhdistelmähoidon vaikutus lopputuloksiin.....                                                                                                                    | 24        |
| 3.2.1 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) .....                                                                                                                           | 25        |
| 3.2.2 Hoitovaste .....                                                                                                                                                            | 25        |
| 3.2.3 Elossaoloaika .....                                                                                                                                                         | 26        |
| 3.2.4 Terveysteen liittyvä elämänlaatu .....                                                                                                                                      | 26        |
| 3.2.5 Muut lopputulosmuuttajat .....                                                                                                                                              | 27        |
| 3.3 Alaryhmäanalyysit .....                                                                                                                                                       | 27        |
| 3.4 Turvallisuus .....                                                                                                                                                            | 27        |
| 3.4.1 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI).....                                                                                                        | 29        |
| 3.4.2 Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat.....                                                                                                                                   | 29        |
| 3.4.3 Yhteenveto .....                                                                                                                                                            | 29        |
| 3.5 Meneillään olevat tutkimukset .....                                                                                                                                           | 29        |
| 3.6 Pohdinta .....                                                                                                                                                                | 30        |
| <b>4 Kustannusvaikuttavuus .....</b>                                                                                                                                              | <b>32</b> |
| 4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät.....                                                                                                                     | 32        |
| 4.1.1 Mallin rakenne .....                                                                                                                                                        | 33        |
| 4.1.2 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto .....                                                                                                                                    | 33        |
| 4.1.3 Mallissa huomioitavat haittatapahtumat .....                                                                                                                                | 35        |
| 4.1.4 Terveysteen liittyvä elämänlaatu .....                                                                                                                                      | 35        |
| 4.1.5 Hoidon kesto .....                                                                                                                                                          | 36        |

|          |                                                                                          |           |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.1.6    | Resurssien käyttö ja kustannukset.....                                                   | 36        |
| 4.2      | Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset .....                                            | 37        |
| 4.2.1    | Perusanalyysin tulokset.....                                                             | 37        |
| 4.2.2    | Herkkyys- ja skenaarioanalyysit .....                                                    | 38        |
| 4.3      | Fimean skenaarioanalyysit .....                                                          | 39        |
| 4.4      | Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista<br>40 |           |
| <b>5</b> | <b>Kustannukset ja budjettivaikutus.....</b>                                             | <b>43</b> |
| 5.1      | Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät.....                                       | 43        |
| 5.2      | Potilasmääräarvio .....                                                                  | 44        |
| 5.3      | Potilaskohtaiset kustannukset .....                                                      | 45        |
| 5.4      | Budjettivaikutukset.....                                                                 | 45        |
| 5.5      | Pohdinta .....                                                                           | 46        |
| <b>6</b> | <b>Johtopäätökset .....</b>                                                              | <b>48</b> |
|          | <b>Lähteet.....</b>                                                                      | <b>50</b> |
|          | <b>Liitteet.....</b>                                                                     | <b>54</b> |

# Tiivistelmä

**Grönholm E, Kotajärvi J. Amivantamabin yhdistelmähoito edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 13/2024. 74 s. ISBN 978-952-7299-71-5.**

**Avainsanat:** Amivantamabi, ei-pienisoluisen keuhkosityöpä, adenokarsinoma, levyepiteelikarsinoma, kustannusvaikuttavuus

Tämä arviointi käsittelee amivantamabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia yhdistelmähoitona karboplatiinin ja pemetreksedin kanssa edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa aikuispotilailla, joilla on aktivoivia EGFR:n eksonin 20 insertiomutaatioita. Euroopan onkologiajärjestön (ESMO) päivitetystä hoitosuosituksesta ensilinjan hoitona eksonin 20 insertiomutaatioita ilmentäville potilaille on tämän arvioinnin kohteena oleva amivantamabi-yhdistelmähoito.

Amivantamabi-yhdistelmähoidon vaikutuksia tässä käyttöaiheessa on tutkittu yhdessä faasin III satunnaistetussa, avoimessa PAPILLON-tutkimuksessa. Tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko amivantamabin, karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmähoitoa (n = 153) tai pelkkää karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmähoitoa (n = 155). Kemoterapiahaarassa potilaiden, joiden tauti eteni, sallittiin siirtyä vaihtovuoroasetelmassa (crossover) saamaan amivantamabia monoterapiana.

PAPILLON-tutkimuksen päälopputulosmuuttujana oli elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Amivantamabi-yhdistelmähaaran PFS-mediaani (11,4 kuukautta) oli tilastollisesti merkitsevästi pidempi (HR: 0,4; 95 %:n LV: 0,30–0,53) kuin kemoterapiahaarassa (6,7 kuukautta) (tiedonkeruun katkaisuaikakohta 3.5.2023). Amivantamabi-haarassa kuusi potilasta saavutti täydellisen vasteen ja 105 osittaisen vasteen, objektiivisen vasteosuuden ollessa 73 %. Vastaavasti kemoterapiahaarassa täydellisen vasteen saavutti yksi potilas ja osittaisen vasteen 71 potilasta, ja objektiivinen vasteosuus oli 47 %.

Päivitetystä kokonaiselossaolon (OS) tulosten tarkasteluajankohdassa (tiedonkeruun katkaisuaikakohta 31.10.2023) OS-tulokset eivät olleet vielä kypsiä, eikä amivantamabi-yhdistelmähoidolle ollut määriteltävissä elossaoloajan mediaania. Tässä ajankohdassa OS-tapahtumia oli amivantamabi-haarassa 40 ja kemoterapiahaarassa 52, ja kemoterapiahoidon arvioitu elossaoloajan mediaani oli 28,6 kuukautta. Kokonaiselossaoloajan analyysissä ei huomioitu hoidosta toiseen siirtymisestä (crossover) aiheutuvaa mahdollista sekoittavaa vaikutusta, mikä aiheuttaa harhaa hoitoaikeen populaation (ITT) tulosten suoraan tulkintaan. Amivantamabin käytöstä toisessa hoitolinjassa on Suomessa Palveluvalikoimaneuvoston kielteinen suositus, joten kemoterapiahaaran OS-tulokset tässä tutkimusasetelmassa ilman hoidon vaihtamisen huomioimista eivät täysin vastaa Suomen hoitokäytäntöä.

Tuloksia potilaiden kokemasta elämänlaadusta PAPILLON-tutkimuksessa on julkaistu hyvin niukasti, eikä tuloksia yleisen elämänlaatumittarin EQ-5D:n osalta ole julkisesti saatavilla. Elämänlaadun mittaamiseen, kuten myös taudin etenemiseen seuraavan hoidon jälkeen ja oireisen taudin etenemisen lopputulosmuuttujiin liittyy samat mahdollisesti sekoittavat tekijät kuin OS-tuloksiin, johtuen tutkimuksen crossover-asetelmasta.

PAPILLON-tutkimuksen alaryhmäanalyyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät amivantamabi-yhdistelmähoidosta muita potilaita enemmän.

Tutkimuksen amivantamabi-haarassa kaikilla ja kemoterapiahaarassa lähes kaikilla potilailla havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma. Vähintään kolmannen haitta-asteen haittatapahtuma havaittiin 75 %:lla potilaista amivantamabi-haarassa ja 54 %:lla potilaista kemoterapiahaarassa. Amivantamabi-haarassa yleisimmät haittatapahtumat olivat neutropenia, kynsivallitulehdus ja ihottuma, joita kutakin havaittiin yli puolella hoitoa saaneista. Vähintään kolmannen asteen haittatapahtumista yleisimmät olivat neutropenia, leukopenia ja ihottuma. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan haitat olivat tyypillisiä hoitoyhdistelmän lääkkeille ja lisääntyivät kohtuullisesti verrattuna pelkkään kemoterapiayhdistelmään.

Myyntiluvan haltijan esittämän kustannusvaikuttavuusmallinnuksen perusteella amivantamabi-yhdistelmähoitoa saavien potilaiden oletettaisiin elävän 1,9 vuotta ja 1,6 laatupainotettua elinvuotta pidempään kuin kemoterapiahoitoa saavat potilaat. Vastaavasti amivantamabi-yhdistelmähoidon kustannukset olisivat noin 136 000 € korkeammat kuin kemoterapiahoidolla. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus olisi perusanalyysin mukaan 87 000 €/QALY.

Esitetty kustannusvaikuttavuusanalyysi perustui pääosin PAPILLON-tutkimuksen tuloksiin. Satunnaistettuun tutkimukseen pohjautuva analyysi on lähtökohtaisesti luotettava tapa hoidon tehon osoittamiseen. PAPILLON-tutkimuksessa seuranta-aika oli kuitenkin melko lyhyt ja OS-tulosten ekstrapolointiin liittyy suurta epävarmuutta amivantamabi- ja kemoterapiahaaran potilailla. Amivantamabi-yhdistelmähoitoa saavat potilaat näyttäisivät mallin mukaan elävän vuosia taudin etenemisen jälkeen, vaikka amivantamabi-yhdistelmähoito on lopetettu.

Kemoterapiahaaran OS-tulosten mallinnukseen liittyy suurta epävarmuutta, sillä PAPILLON-tutkimuksessa kemoterapiaa saaneilla potilailla oli mahdollista vaihtaa crossover-tutkimusasetelmassa saamaan amivantamabi-monoterapiaa. PAPILLON-tutkimuksessa yli puolet sai amivantamabi-monoterapiaa jatkohoitona. Tämä aiheuttaa harhaa tutkimuksen ITT-populaation OS-tuloksiin. Jos ekstrapolaatiojakaumien sovitus tehtäisi suoraan ITT-populaation tuloksiin, se voisi yliarvioida kemoterapiahaaran potilaiden elossaoloaikaa johtuen jatkohoitona saatavan amivantamabin vaikutuksesta. Hoidon vaihtamisen adjustointiin on erilaisia menetelmiä, jotka tuottavat hieman erilaisia tuloksia. Myyntiluvan haltija on valinnut perusanalyysiin IPCW-menetelmän, mutta myyntiluvan haltijan skenaarioanalyyseistä nähdään, että muut vaihtoehdot kasvattavat ICER:iä jopa [REDACTED]. Vaikka crossover-potilaiden siirtymistä on mallissa adjustoitu, se ei silti poista täysin tähän liittyvää harhaa, eikä adjustoinnin perusteella saatuja tuloksia voida pitää täysin luotettavina.

Fimean arviointiryhmä ei kokenut tarvetta Fimean erilliselle perusanalyysille. Sen sijaan Fimea esitti omia skenaarioanalyys ejään eri hoidon vaihtamisen menetelmillä yhdistettynä elämänlaatutariffiin valintaan. Sekä Fimean että myyntiluvan haltijan tuottamien skenaarioanalyysien perusteella todellinen amivantamabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde kemoterapiaan verrattuna ensimmäisessä hoitolinjassa on todennäköisesti jossain välillä 76 000–126 000 €/QALY, kun amivantamabia ei ole saatavilla toisessa hoitolinjassa.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan Suomessa olisi vuosittain [REDACTED] amivantamabi-yhdistelmähoidolle soveltuvaa potilasta. Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusten arviointi perustuu kustannusvaikuttavuusmalliin ja arvioituihin markkinaosuuksiin. Arvio budjettivaikutuksesta ensimmäiselle viidelle vuodelle olisi yhteensä [REDACTED] euroa.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan myyntiluvan haltijan potilasmääräarvio vaikuttaa oikean suuntaiselta. Eksoni 20 insertiomutaation omaavia potilaita voisi kuitenkin olla yhteensä jopa 20, myyntiluvan haltijan arvioiman [REDACTED] sijaan. Tarkkaa amivantamabi-yhdistelmähoidolle soveltuvaa potilasmäärää on haastava arvioida, koska kaikki potilaat eivät olisi kuntoisuutensa puolesta sille soveltuvia.

Fimean arviointiryhmä teki oman yksinkertaisen laskelmansa potilaskohtaisista lääke- ja annostelukustannuksista perustuen PAPILLON-tutkimuksen lääkeainekohtaisiin keskimääriin hoidon kestoihin. Arvion mukaan potilaskohtainen budjettivaikutus olisi noin 89 000 €.

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

**Grönholm E, Kotajärvi J. Amivantamab vid första linjens behandling av framskriden icke-småcellig lungcancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 13/2024. 74 s. ISBN 978-952-7299-71-5.**

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

Denna utvärdering behandlar de terapeutiska och ekonomiska effekterna av amivantamab i kombination med karboplatin och pemetrexed som förstahandsbehandling för avancerad icke-småcellig lungcancer hos vuxna patienter med aktiverande EGFR exon 20-insertionmutationer. I den uppdaterade behandlingsrekommendationen från European Society for Medical Oncology (ESMO) rekommenderas den amivantamab-kombinationsbehandling som utvärderas som förstahandsbehandling för patienter med exon 20-insertionmutationer.

Effekterna av amivantamab-kombinationsbehandling i denna indikation har studerats i en fas III randomiserad, öppen PAPILLON-studie. I studien randomiserades patienter 1:1 för att få antingen amivantamab, karboplatin och pemetrexed kombinationsbehandling (n = 153) eller karboplatin och pemetrexed kombinationsbehandling ensam (n = 155). I kemoterapiarmen tilläts patienter vars sjukdom fortskred att byta till amivantamab monoterapi i en crossover-design.

Det primära slutmålet i PAPILLON-studien var progressionsfri överlevnad (PFS). Den mediana PFS för amivantamab-kombinationsbehandling (11,4 månader) var statistiskt signifikant längre (HR: 0,4; 95% CI: 0,30–0,53) än i kemoterapiarmen (6,7 månader) (datainsamlingsstopp 3.5.2023). I amivantamab-armen uppnådde sex patienter fullständig respons och 105 partiell respons, med en objektiv responsfrekvens på 73%. I kemoterapiarmen uppnådde en patient fullständig respons och 71 partiell respons, med en objektiv responsfrekvens på 47%.

Vid den uppdaterade analysen av total överlevnad (OS) (datainsamlingsstopp 31.10.2023) var OS-resultaten ännu inte mogna, och median OS för amivantamab-kombinationsbehandling kunde inte fastställas. Vid denna tidpunkt fanns det 40 OS-händelser i amivantamab-armen och 52 i kemoterapiarmen, med en uppskattad median OS på 28,6 månader för kemoterapiarmen. OS-analysen tog inte hänsyn till den potentiella förväxlingsfaktorn av crossover, vilket introducerar bias i tolkningen av intention-to-treat (ITT) populationens resultat. Användningen av amivantamab i andra linjens behandling har en negativ rekommendation från den tjänsteutbudet inom hälso- och sjukvården, så OS-resultaten för kemoterapiarmen i denna studieinställning utan att beakta behandlingsbyte återspeglar inte helt de finska behandlingspraxis.

Resultat om patientrapporterad livskvalitet i PAPILLON-studien har publicerats mycket sparsamt, och resultat för det allmänna livskvalitetsmålet EQ-5D är inte offentligt tillgängliga. Samma potentiella förväxlingsfaktorer som i OS-resultaten gäller för mätning av livskvalitet, liksom för slutmåten av progression efter efterföljande behandling och symtomatisk progression, på grund av crossover-designen av studien.

Baserat på subgruppsanalyser av PAPILLON-studien verkar det inte vara möjligt att identifiera smalare patientgrupper inom den godkända indikationen som skulle dra mer nytta av amivantamab-kombinationsbehandling än andra patienter.

I amivantamab-armen av studien upplevde alla patienter och i kemoterapiarmen nästan alla patienter minst en biverkning. Grad 3 eller högre biverkningar observerades hos 75% av patienterna i amivantamab-armen och 54% av patienterna i kemoterapiarmen. De vanligaste biverkningarna i amivantamab-armen var neutropeni, paronyki och utslag, var och en observerades hos mer än hälften av de behandlade patienterna. De vanligaste grad 3 eller högre biverkningarna var neutropeni, leukopeni och utslag. Enligt Fimeas kliniska expert var biverkningarna typiska för läkemedlen i kombinationsbehandlingen och ökade måttligt jämfört med enbart kemoterapikombinationen.

Enligt den kostnadseffektivitetsmodellering som presenterades av marknadsföringstillståndsinnehavaren förväntas patienter som får amivantamab-kombinationsbehandling leva 1,9 år och 1,6 kvalitetsjusterade levnadsår längre än patienter som får kemoterapi. Motsvarande skulle kostnaderna för amivantamab-kombinationsbehandling vara cirka 136 000 € högre än för kemoterapi. Den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten (ICER) i basanalysen var 87 000 €/QALY.

Den presenterade kostnadseffektivitetsanalysen baserades främst på resultaten från PAPILLON-studien. En analys baserad på en randomiserad studie är i grunden ett tillförlitligt sätt att visa behandlingseffektivitet. Uppföljningstiden i PAPILLON-studien var dock relativt kort, och det finns stor osäkerhet i att extrapolera OS-resultat för patienter i amivantamab- och kemoterapiarmerna. Patienter som får amivantamab-kombinationsbehandling verkar leva i år efter sjukdomsprogression, även om amivantamab-kombinationsbehandlingen har avbrutits.

Det finns stor osäkerhet i modelleringen av OS-resultaten för kemoterapiarmen, eftersom patienter som får kemoterapi i PAPILLON-studien tilläts byta till amivantamab monoterapi i en crossover-design. I PAPILLON-studien fick mer än hälften av patienterna amivantamab monoterapi som efterföljande behandling. Detta introducerar bias i OS-resultaten för ITT-populationen. Om extrapolationsfördelningarna anpassades direkt till ITT-populationens resultat, skulle det kunna överskatta OS för patienter i kemoterapiarmen på grund av effekten av efterföljande amivantamab-behandling. Det finns olika metoder för att justera för behandlingsbyte, som ger något olika resultat. Marknadsföringstillståndsinnehavaren valde IPCW-metoden för basanalysen, men scenarioanalyserna från marknadsföringstillståndsinnehavaren visar att andra alternativ ökar ICER till upp till [REDACTED]. Även om crossover-patienter har justerats för i modellen, eliminerar detta inte helt den associerade biasen, och resultaten från justeringen kan inte anses vara helt tillförlitliga.

Fimeas utvärderingsteam såg inget behov av en separat basanalys från Fimea. Istället presenterade Fimea sina egna scenarioanalyser med olika metoder för behandlingsbyte kombinerat med valet av livskvalitetstaxa. Baserat på scenarioanalyserna från både Fimea och marknadsföringstillståndsinnehavaren är den verkliga inkrementella kostnadseffektivitetskvoten för amivantamab jämfört med kemoterapi i förstahandsinställningen sannolikt någonstans mellan 76 000 och 126 000 €/QALY, förutsatt att amivantamab inte är tillgängligt i andra linjens behandling.

Enligt marknadsföringstillståndsinnehavarens uppskattning skulle det finnas [REDACTED] patienter årligen i Finland som är lämpliga för amivantamab-kombinationsbehandling. Marknadsföringstillståndsinnehavarens budgetpåverkansbedömning baseras på kostnadseffektivitetsmodellen och uppskattade marknadsandelar. Den uppskattade budgetpåverkan för de första fem åren skulle vara totalt [REDACTED] euro.

Enligt Fimeas kliniska expert verkar marknadsföringstillståndsinnehavarens uppskattning av antalet patienter rimlig. Det kan dock finnas upp till 20 patienter med exon 20-insertionmutationer totalt, jämfört med de [REDACTED] som uppskattats av marknadsföringstillståndsinnehavaren. Det är utmanande att uppskatta det exakta antalet patienter som är lämpliga för amivantamab-kombinationsbehandling, eftersom inte alla patienter skulle vara lämpliga för det baserat på deras kondition.

Fimeas utvärderingsteam gjorde sin egen enkla beräkning av läkemedels- och administrationskostnader per patient baserat på de genomsnittliga behandlingstiderna för varje läkemedel i PAPILLON-studien. Enligt uppskattningen skulle budgetpåverkan per patient vara cirka 89 000 €.

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

**Grönholm E, Kotajärvi J. Amivantamab in the first line treatment of advanced non-small cell lung cancer. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 13/2024. 74 p. ISBN 978-952-7299-71-5.**

**Keywords:** amivantamab, non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, cost-effectiveness

This assessment addresses the therapeutic and economic impacts of amivantamab in combination with carboplatin and pemetrexed as a first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer in adult patients with activating EGFR exon 20 insertion mutations. In the updated treatment recommendation by the European Society for Medical Oncology (ESMO), the amivantamab combination therapy under evaluation is recommended as the first-line treatment for patients with exon 20 insertion mutations.

The effects of amivantamab combination therapy in this indication have been studied in a phase III randomized, open-label PAPILLON study. In the study, patients were randomized 1:1 to receive either amivantamab, carboplatin, and pemetrexed combination therapy (n = 153) or carboplatin and pemetrexed combination therapy (n = 155). In the chemotherapy arm, patients whose disease progressed were allowed to switch to amivantamab monotherapy in a crossover design.

The primary endpoint of the PAPILLON study was progression-free survival (PFS). The median PFS for the amivantamab combination therapy (11.4 months) was statistically significantly longer (HR: 0.4; 95% CI: 0.30–0.53) than in the chemotherapy arm (6.7 months) (data cut-off date 3.5.2023). In the amivantamab arm, six patients achieved complete response and 105 partial response, with an objective response rate of 73%. In the chemotherapy arm, one patient achieved complete response and 71 partial response, with an objective response rate of 47%.

At the updated overall survival (OS) analysis cut-off date (31.10.2023), the OS results were not yet mature, and the median OS for the amivantamab combination therapy could not be determined. At this time, there were 40 OS events in the amivantamab arm and 52 in the chemotherapy arm, with an estimated median OS of 28.6 months for the chemotherapy arm. The OS analysis did not account for the potential confounding effect of crossover, which introduces bias in the interpretation of the intention-to-treat (ITT) population results. The use of amivantamab in the second-line setting has a negative recommendation from the Council for Choices in Health Care Finland (COHERE) so the OS results for the chemotherapy arm in this study setting without considering treatment switching do not fully reflect Finnish treatment practices.

Results on patient-reported quality of life in the PAPILLON study have been published very sparsely, and results for the general quality of life measure EQ-5D are not publicly available. The same potential confounding factors as in the OS results apply to quality of life measurement, as well as to the endpoints of progression after subsequent treatment and symptomatic progression, due to the crossover design of the study.

Based on subgroup analyses of the PAPILLON study, it does not appear possible to identify narrower patient groups within the approved indication who would benefit more from amivantamab combination therapy than other patients.

In the amivantamab arm of the study, all patients and in the chemotherapy arm, almost all patients experienced at least one adverse event. Grade 3 or higher adverse events were observed in 75% of patients in the amivantamab arm and 54% of patients in the chemotherapy arm. The most common adverse events in the amivantamab arm were neutropenia, paronychia, and rash, each observed in more than half of the treated patients. The most common grade 3 or higher adverse events were neutropenia, leukopenia, and rash. According to Fimea's clinical expert, the adverse events were typical for the drugs in the combination therapy and increased moderately compared to the chemotherapy combination alone.

According to the cost-effectiveness modeling presented by the marketing authorization holder, patients receiving amivantamab combination therapy are expected to live 1.9 years and 1.6 quality-adjusted life years longer than patients receiving chemotherapy. Correspondingly, the costs of amivantamab combination therapy would be approximately €136,000 higher than chemotherapy. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) in the base analysis was €87,000/QALY.

The presented cost-effectiveness analysis was primarily based on the results of the PAPILLON study. An analysis based on a randomized study is fundamentally a reliable way to demonstrate treatment efficacy. However, the follow-up time in the PAPILLON study was relatively short, and there is significant uncertainty in extrapolating OS results for patients in the amivantamab and chemotherapy arms. Patients receiving amivantamab combination therapy appear to live for years after disease progression, even though the amivantamab combination therapy has been discontinued.

There is significant uncertainty in modeling the OS results for the chemotherapy arm, as patients receiving chemotherapy in the PAPILLON study were allowed to switch to amivantamab monotherapy in a crossover design. In the PAPILLON study, more than half of the patients received amivantamab monotherapy as subsequent treatment. This introduces bias in the OS results for the ITT population. If the extrapolation distributions were fitted directly to the ITT population results, it could overestimate the OS for patients in the chemotherapy arm due to the effect of subsequent amivantamab treatment. There are various methods for adjusting for treatment switching, which produce slightly different results. The marketing authorization holder chose the IPCW method for the base analysis, but the scenario analyses by the marketing authorization holder show that other options increase the ICER to up to [REDACTED]. Although crossover patients have been adjusted for in the model, this does not completely eliminate the associated bias, and the results obtained from the adjustment cannot be considered entirely reliable.

Fimea's assessment team did not see the need for a separate base analysis by Fimea. Instead, Fimea presented its own scenario analyses using different treatment switching methods combined with the choice of quality of life tariff. Based on the scenario analyses produced by both Fimea and the marketing authorization holder, the true incremental cost-effectiveness ratio of amivantamab compared to chemotherapy in the first-line setting is likely somewhere between €76,000 and €126,000 per QALY, assuming amivantamab is not available in the second-line setting.

According to the marketing authorization holder's estimate, there would be [REDACTED] patients annually in Finland suitable for amivantamab combination therapy. The marketing authorization holder's budget impact assessment is based on the cost-effectiveness model and estimated market shares. The estimated budget impact for the first five years would be a total of [REDACTED].

According to Fimea's clinical expert, the marketing authorization holder's patient number estimate seems reasonable. However, there could be up to 20 patients with exon 20 insertion mutations in total, compared to the [REDACTED] estimated by the marketing authorization holder. It is challenging to estimate the exact number of patients suitable for amivantamab combination therapy, as not all patients would be suitable for it based on their fitness.

Fimea's assessment team made its own simple calculation of per-patient drug and administration costs based on the average treatment durations for each drug in the PAPILLON study. According to the estimate, the per-patient budget impact would be approximately €89,000.

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          | E erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest) |
| AIC           | Akaiken informaatiokriteeri                                                                    |
| BIC           | Bayesiläinen informaatiokriteeri                                                               |
| CP            | Karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmähoito                                                |
| DoR           | Vasteen kesto (duration of response)                                                           |
| ECOG          | Syöpäpotilaiden toimintakykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)             |
| EGFR          | Epidermaalinen kasvutekijäreseptori (epidermal growth factor receptor)                         |
| EMA           | Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)                                              |
| EPAR          | EMAn lääkevalmisteesta tekemä julkinen arviointiraportti (European Public Assessment Report)   |
| EQ-5D-5L      | Geneerinen elämänlaatumitta                                                                    |
| EORTC-QLQ-C30 | Syöpäpotilaille kehitetty elämänlaatumittari                                                   |
| ESMO          | Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (European Society For Medical Oncology)            |
| HR            | Riskitiheyssuhde (hazard ratio)                                                                |
| HRQoL         | Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)                              |
| ICER          | Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)             |
| IgG1          | Humaani immunoglobuliini G1                                                                    |
| IPCW          | Inverse probability of censoring weight (hoidon vaihtamisen adjustointimenetelmä)              |
| ITT           | Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)                                 |
| i.v.          | Laskimoinfuusio (intravenosus)                                                                 |
| LV            | Luottamusväli                                                                                  |
| LY            | Elinvuosi (life-year)                                                                          |
| LYG           | Saavutetut elinvuodet (life years gained)                                                      |
| MET           | Mesenkymaalis-epidermaalinen siirtymä                                                          |
| NGS           | EGFR:n eksonin 20 insertiomutaation selvitysmenetelmä (next generation sequencing)             |
| NICE          | Englannin ja Walesin arviointiviranomainen                                                     |

|           |                                                                                                                                                                     |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| nrc       | Hoidon vaihtamisen adjustointimenetelmän yhteydessä ei tehty uudelleen sensurointia                                                                                 |
| NSCLC     | Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (non-small cell lung cancer)                                                                                                         |
| ORR       | Objektiivinen vasteosuus (objective response rate)                                                                                                                  |
| OS        | Kokonaiselossaoloaika (overall survival)                                                                                                                            |
| PFS       | Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)                                                                                                   |
| PR        | Osittainen vaste (partial response)                                                                                                                                 |
| PROMIS-PF | Potilaiden fyysistä kuntoa mittaava elämänlaatumittari                                                                                                              |
| rc        | Hoidon vaihtamiseen adjustointimenetelmän yhteydessä uudelleen sensurointi tehty                                                                                    |
| RECIST    | Kriteeristö, jota käytetään kiinteiden kasvainten syövissä esimerkiksi taudin etenemisen ja hoitovasteen arviointiin (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) |
| RPSFT     | Rank-preserving structural failure time (hoidon vaihtamisen adjustointimenetelmä)                                                                                   |
| QALY      | Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)                                                                                                              |
| SAE       | Vakava haattatapahtuma (serious adverse event)                                                                                                                      |
| SCLC      | Pienisoluinen keuhkosityöpä (small cell lung cancer)                                                                                                                |
| SD        | Keskihajonta (standard deviation)                                                                                                                                   |
| TEAE      | Hoidon aikana ilmaantuva haattatapahtuma (treatment-emergent adverse event)                                                                                         |
| TKI       | Tyrosiinikinaasin estäjä                                                                                                                                            |
| TSE       | Two-stage estimation (hoidon vaihtamisen adjustointimenetelmä)                                                                                                      |
| TTDD      | Aika hoidon lopettamiseen tai kuolemaan                                                                                                                             |
| TTSP      | Aika oireiseen etenemiseen (time to symptomatic progression)                                                                                                        |
| TRAE      | Hoitoon liittyvä haattatapahtuma (treatment-related adverse event)                                                                                                  |
| UK        | Yhdistyneet kuningaskunnat                                                                                                                                          |

# 1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää amivantamabin, karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmähoidon hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa aikuispotilailla, joilla on aktivoivia epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) eksonin 20 insertiomutaatioita. Arviointiaiheen määrittely ja rajausta on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

**Taulukko 1.** Arviointiaiheen määrittely ja rajausta.

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Väestö</b>                | Edennyttä ei-pienisoluisia keuhkosyöpää sairastavat aikuispotilaat, joilla on aktivoivia epidermaalisen kasvutekijäreseptorin eksonin 20 insertiomutaatioita                                                                                                             |
| <b>Arvioitava lääkehoito</b> | Amivantamabin, karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmähoido                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Vertailuhoito</b>         | Platinapohjainen kemoterapia                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Lopputulokset</b>         | Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)<br>Kokonaiselossaoloaika (OS)<br>Objektiivinen vasteosuus (ORR)<br>Vasteen kesto (DoR)<br>Terveysteen liittyvä elämänlaatu<br>Turvallisuus ja haittavaikutukset<br>Kustannukset<br>Budjettivaikutus<br>Kustannusvaikuttavuus |

## 2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

### 2.1 Keuhkosityöpä

Keuhkosityöpä aiheuttaa määrällisesti eniten syöpäkuolemia Pohjoismaissa, aiheuttaen vuonna 2022 yhteensä 11 736 kuolemantapausta (1). Vuonna 2022 Suomessa todettiin 2 947 uutta keuhko- ja henkitorvisyöpää (ICD10: C33–C34), joista 1740 miehillä ja 1 207 naisilla, ilmaantuvuuden ollessa suurinta 70–79-vuotiailla (2). Samana vuonna keuhko- ja henkitorvisyöpiin kuoli Suomessa 1 495 miestä ja 915 naista. Vuosina 2020–2022 keuhko- ja henkitorvisyöpään sairastuneiden yhden vuoden elossaolo-osuus oli 43 % ja viiden vuoden elossaolo-osuus 18 %. Elosaolo-osuudet ovat parantuneet viime vuosina (2,3).

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 75 %) keuhkosityöpään (4,5). NSCLC jaotellaan levyepiteelikarsinoomiin (noin 30–40 %), adenokarsinoomiin (noin 50–60 %) ja suurisoluisen karsinoomaan (noin 5 %). Erityisesti adenokarsinoomissa on käyttäytymiseltään ja ennusteeltaan toisista poikkeavia alaryhmiä, kuten syövän etenemistä kiihdyttäviä aktivoivia muutoksia epidermaalisisessä kasvutekijäreseptorissa (EGFR, epidermal growth factor receptor) (4,6). Eurooppalaisessa väestössä noin 14 %:ssa NSCLC-tapauksista havaitaan EGFR-mutoksia ja näistä 4–12 % on eksonin 20 insertioita (7–11). Yhdysvaltalaisen rekisteritutkimuksen mukaan eksoni 20 insertiomutaation potilailla on 75 % suurentunut kuolemanriski ja 93 % suurentunut riski sairauden etenemiseen tai kuolemaan verrattuna yleisempien EGFR-mutaatioiden potilaisiin (12).

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

Keuhkosityövän hoito pyritään kohdentamaan mahdollisimman tarkasti kasvaimen biologisten ominaisuuksien mukaan (4,6,13–15). Kansallisesti käytössä on 2023 päivitetyt Lääkärin käsikirjan artikkeli sekä Ficanin ja Suomen keuhkosityöpäryhmä ry:n tukema hoitosuositusryhmän laatima hoitosuositus (4,6,16). Keuhkosityövän Käypä hoito -suositus on poistettu 15.12.2023 (16). Lisäksi Euroopan onkologiajärjestö ESMO:lla on vuosina 2021–2024 päivitetyt kohdennetut keuhkosityöpäsuositukset edenneen NSCLC:n hoitoon (13–15,17).

Kansallisen hoitosuosituksen mukaan eksoni 20 insertiomutaation keuhkosityöpäpotilailla ensisijainen hoito on platinapohjainen kemoterapiahoito, koska he eivät hyödy nykyisistä tyrosiinkininaasin estoon perustuvista lääkkeistä (6). Suosituksessa nostetaan esiin myös amivantamabin osoittama teho eksoni 20 insertiomutaatioissa toisessa hoitolinjassa platinapohjaisen kemoterapian jälkeen ja se, ettei hoito ole Suomessa palveluvalikoimaneuvoston suosittelemaa. ESMO on päivittänyt heinäkuussa 2024 hoitosuosituksen, jossa amivantamabi-yhdistelmähoito on mainittu ensisijaisena

hoitovaihtoehtona ensimmäisessä hoitolinjassa eksoni 20 insertiomutaatiopotilaille (17). Ensilinjan hoidon jälkeen suositellaan amivantamabia sen aiemmin hyväksytyn käyttöaiheen mukaisesti, mikäli potilas ei ole saanut sitä aiemmassa hoitolinjassa.

Tässä arvioinnissa tärkeimpänä vertailuhoitona on platinapohjainen kemoterapia (**taulukko 1**) Fimean kliinisen asiantuntijan näkemykseen perustuen. Myyntiluvan haltija on hakemuksessaan verrannut amivantamabi-yhdistelmähoidon kliinistä vaikuttavuutta, kustannuksia ja kustannusvaikuttavuutta suhteessa karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmähoitoon.

## 2.3 Amivantamabi

Amivantamabi on 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. (18)

Tämä arviointi käsittelee amivantamabin yhdistelmähoitoa karboplatiinin ja pemetreksedin kanssa edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) ensilinjan hoidossa aikuispotilailla, joilla on aktivoivia EGFR:n eksonin 20 insertiomutaatioita. Euroopan komissio on myöntänyt myyntiluvan tälle käyttöaiheen laajennukselle kesäkuussa 2024 (19). Amivantamabilla on myös aiempi käyttöaihe monoterapiana edenneen NSCLC:n hoitoon platinapohjaisen hoidon epäonnistumisen jälkeen sekä uusi käyttöaihe yhdistelmähoitona NSCLC:n hoidossa potilailla, joilla on EGFR:n eksonin 19 deleetioita tai eksonin 21 L858R substituutiomutaatioita, aiemman EGFR:n tyrosiinikinaasin estäjää sisältäneen hoidon epäonnistumisen jälkeen (20).

Ennen amivantamabi-yhdistelmähoiton aloittamista EGFR:n eksonin 20 insertiomutaatiostatus täytyy määrittää validoidulla NGS (next generation sequencing) -testimenetelmällä kasvainkudos- tai plasmanäytteistä. Infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi on ennen ensimmäistä infuusiota annettava antihistamiinia, antipyreettiä ja glukokortikoidia esilääkityksenä. Myöhempiä annoksia varten on tarpeen antaa antihistamiinia ja antipyreettiä. (18)

Amivantamabin suositeltu annostelu yhdistelmähoidossa on kolmen viikon välein (**taulukko 2**). Ensimmäinen annos jaetaan kahdelle päivälle ja tämän jälkeen annetaan kolme annosta viikoittain. Seitsemännestä viikosta alkaen siirytään suurempaan annokseen ja kolmen viikon välein annosteluun. Potilaan paino lähtötilanteessa vaikuttaa käytettävään annokseen. Potilaita hoidetaan yhdistelmähoidolla, kunnes sairaus etenee tai ilmaantuu toksisuutta, mikä ei ole hyväksyttävissä (18). Tarvittaessa annosta pienennetään haittavaikutuksen aiheuttaman hoidon keskeyttämisen jälkeen tai hoidosta jätetään lääkkeitä pois muiden jatkuessa.

**Taulukko 2.** Amivantamabin suositeltu annostelu yhdistelmähoidossa (18, taulukko 1).

| Paino lähtötilanteessa <sup>a</sup> | Annos    | Hoitoaikataulu                                                                                                                                             | Injektiopullojen lukumäärä |
|-------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Alle 80 kg                          | 1 400 mg | Viikoittain (yhteensä 4 annosta) viikoilla 1–4<br>viikko 1: infuusio jaetaan päivälle 1 (350 mg) ja päivälle 2 (1050 mg)<br>viikot 2–4: infuusio päivänä 1 | 4                          |
|                                     | 1 750 mg | 3 viikon välein viikosta 7 alkaen                                                                                                                          | 5                          |
| Vähintään 80 kg                     | 1 750 mg | Viikoittain (yhteensä 4 annosta) viikoilla 1–4<br>viikko 1: infuusio jaetaan päivälle 1 (350 mg) ja päivälle 2 (1350 mg)<br>viikot 2–4: infuusio päivänä 1 | 5                          |
|                                     | 2 100 mg | 3 viikon välein viikosta 7 alkaen                                                                                                                          | 6                          |

<sup>a</sup> Lähtötilanteen jälkeiset painon muutokset eivät edellytä annosmuutoksia.

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

**Liitteessä 1** on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Ainoastaan Ranskassa amivantamabi tässä käyttöaiheessa on otettu käyttöön ennakkomenettelyssä, ennen sen varsinaista arviointia. Muissa maissa arviointi on vielä kesken, arvioinnin aloittamista on lykätty tai arvioinnin tilanteesta ei ole tietoa.

## 3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

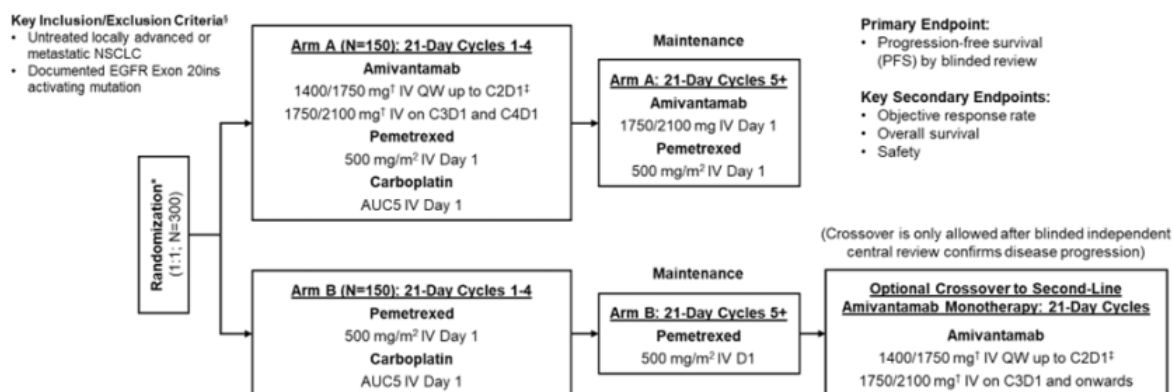
### 3.1 Amivantamabi-yhdistelmähoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset

Amivantamabi-yhdistelmähoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla<sup>1</sup>, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (21) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö amivantamabi-yhdistelmähoidon tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin PAPILLON-tutkimukseen. Yhteenveto PAPILLON-tutkimuksesta on esitetty **taulukossa 3** ja **kuviossa 1**.

**Taulukko 3.** Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

|                                  | PAPILLON                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tutkimusasetelma                 | Faasin III satunnaistettu, avoin tutkimus                                                                                                                                                                                                                     |
| Tunnisteet                       | ClinicalTrials.gov: NCT04538664<br>EudraCT Number: 2020-000633-40                                                                                                                                                                                             |
| Potilaat                         | Aikuispotilaat, joilla on edennyt ei-pienisoluihin keuhkosityöpä ja joita on hoidettu systeemisesti aiemmin korkeintaan lyhyellä EGFR-inhibiittorihoidolla                                                                                                    |
| Interventio                      | Amivantamabi yhdessä karboplatiinin ja pemetreksedin kanssa (n = 153)                                                                                                                                                                                         |
| Vertailuhoidot                   | Kemoterapia: karboplatiini ja pemetreksedi (n = 155)                                                                                                                                                                                                          |
| Ensisijainen lopputulosmuuttuja  | Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)                                                                                                                                                                                                                   |
| Toissijaiset lopputulosmuuttujat | Objektiivinen vasteisuus (ORR)<br>Kokonaiselossaoloaika (OS)<br>Vasteen kesto<br>Aika seuraavaan hoitoon<br>Aika taudin etenemiseen seuraavan hoidon jälkeen<br>Aika oireiseen etenemiseen (TTSP)<br>Turvallisuus<br>Terveysteen liittyvä elämänlaatu (HRQoL) |
| Seuranta-ajan mediaani           | Primäärianalyysi (tiedonkeruun katkaisu 3.5.2023): 14,9 kk<br>Päivitetty analyysi (OS-tulokset) (tiedonkeruun katkaisu 31.10.2023): 20,9 kk                                                                                                                   |
| Lähteet                          | (18,21,22)                                                                                                                                                                                                                                                    |

<sup>1</sup> Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (25.6.2024) hakutermein: (Amivantamab OR Rybrevant OR JNJ-61186372 OR JNJ-372) AND (non-small cell lung cancer OR NSCLC) AND first line AND chemotherapy. Hakutuloksia löytyi 24 kpl, joista tunnistettiin 1 artikkeli (22), joka kuvasi käyttöaiheen mukaista tutkimusta.



AUC=area under the concentration-time curve; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR=epidermal growth factor receptor; IV=intravenously; QW=once weekly; TKI=tyrosine kinase inhibitor.

\* Stratification factors: Brain metastases (yes vs no); ECOG performance status (0 vs 1); prior EGFR TKI use (yes or no)

† Doses shown by body weight (<80 kg/≥80 kg)

‡ Cycle 1: Days 1/2 (split dose), 8, 15; Cycle 2: Day 1

### Kuvio 1. PAPILLON-tutkimuksen kuvaus (21, kuvio 8).

PAPILLON-tutkimus on faasin III satunnaistettu tutkimus, jossa tutkittiin amivantamabi-yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa potilailla, joilla on aktivoivia epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) eksonin 20 insertiomutaatioita. Kun kemoterapiahaarassa olleiden potilaiden tauti eteni, heidän sallittiin siirtyä vaihtovuoroasetelmassa (crossover) saamaan amivantamabi-monoterapiana annosteltuna kolmen viikon välein vastaavasti kuin amivantamabi-haarassa. Sisäänottokriteerit crossover-potilaille on esitetty **liitteessä 2**.

PAPILLON-tutkimuksesta on saatavilla tuloksia pääosin tiedonkeruun katkaisuaikankohdasta 3.5.2023, jossa seuranta-ajan mediaani oli 14,9 kuukautta. Lisäksi päivitettyjä tuloksia on saatavilla OS-tulosten osalta tiedonkeruun katkaisuaikankohdasta 31.10.2023, jolloin seuranta-ajan mediaani oli 20,9 kuukautta.

PAPILLON-tutkimusta tukevaa näyttöä amivantamabi-yhdistelmähoidosta on tarjolla faasin I CHRYSALIS-tutkimuksesta. Tämän tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa amivantamabia annettiin yhdistelmänä kemoterapian kanssa ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa 20 potilaalle, joista ensilinjan hoitona viidelle eksonin 20 insertiomutaatioita ilmentäneelle vastaten PAPILLON-tutkimuksen potilasjoukkoa. (21)

#### 3.1.1 PAPILLON-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit

PAPILLON-tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa edenneeseen tai metastasoituneeseen NSCLC:ään. Lyhyt aiempi monoterapia tyrosiini-kinasaasin estäjillä oli sallittua. Yksityiskohtaisempi kuvaus sisäänotto- ja poissulkukriteereistä on esitetty **liitteessä 2**.

#### 3.1.2 Interventio ja vertailuhoito

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko amivantamabi-yhdistelmähoidon (n = 153) tai kemoterapiaa (n = 155). Satunnaistaminen stratifioitiin ECOG-

toimintakykyluokan (0 vai 1), aiempien aivoetäpesäkkeiden (kyllä vai ei) ja aiemmin saadun tyrosiinikinaasin estäjän (kyllä vai ei) mukaan.

Amivantamabia annosteltiin 21 päivän hoitosykliissä laskimoinfuusiona annoksella 1 400 mg (tai 1 750 mg yli 80 kg painaville) viikoittain ensimmäisten neljän viikon aikana. Alkaen syklistä 3 (viikko 7) annosta nostettiin annokseen 1 750 mg (tai 2 100 mg yli 80 kg painaville), jota annettiin joka kolmas viikko siihen asti, kunnes tauti eteni. Karboplatiinia annosteltiin kolmen viikon välein laskimoinfuusiona AUC-tavoitearvon 5 mg/(ml\*min) mukaisesti ensimmäiset neljä sykliä. Pemetreksediä annosteltiin kolmen viikon välein laskimoinfuusiona annoksella 500 mg/m<sup>2</sup> niin kauan, kunnes tauti eteni. Karboplatiinia ja pemetreksediä annosteltiin molemmissa hoitohaaroissa samalla tavalla. Karboplatiinia annettiin kummassakin haarassa tutkimuksen protokollan mukaan korkeintaan 12 viikkoa.

### 3.1.3 Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

Tiedonkeruun katkaisuaikajankohdassa 3.5.2023, hoidon keston mediaani amivantamabi-haarassa oli 9,7 kuukautta; amivantamabilla 9,3 kk (vaihteluväli 0,0–26,9), karboplatiinilla 2,1 kk (vaihteluväli 0,0–3,8) ja pemetreksedillä 8,3 kk (vaihteluväli 0,0–24,9) (21). Kemoterapia-haarassa hoidon keston mediaani oli 6,7 kk; karboplatiinilla 2,1 kk (vaihteluväli 0,0–3,9) ja pemetreksedillä 6,7 kk (vaihteluväli 0,0–25,3). Hoidon keston keskiarvot ja hoitosyklien määrä lääkeaineittain on esitetty **taulukossa 4**.

**Taulukko 4.** Hoidon kestot lääkeaineittain (21, taulukko 33,22, taulukko S2).

|                           | Amivantamabi-haara |               |               | Kemoterapia   |               |
|---------------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                           | Amivantamabi       | Karboplatiini | Pemetreksedi  | Karboplatiini | Pemetreksedi  |
| <b>Hoitosyklien määrä</b> |                    |               |               |               |               |
| Keskiarvo (SD)            | 13,99 (7,9)        | 3,77 (0,7)    | 13,50 (7,9)   | 3,88 (0,5)    | 10,77 (5,8)   |
| Mediaani (vaihteluväli)   | 14 (1–39)          | 4 (1–4)       | 13 (1–34)     | 4 (1–5)       | 10 (1–37)     |
| <b>Hoidon kesto, kk</b>   |                    |               |               |               |               |
| Keskiarvo (SD)            | 10,19 (6,1)        | 2,12 (0,6)    | 9,58 (6,0)    | 2,17 (0,5)    | 7,32 (4,1)    |
| Mediaani (vaihteluväli)   | 9,26 (0–26,9)      | 2,14 (0–3,8)  | 8,34 (0–24,9) | 2,14 (0–3,9)  | 6,74 (0–25,3) |

Tiedonkeruun katkaisuaikajankohdassa 3.5.2023 hoito jatkui amivantamabi-haarassa 46,4 %:lla (70 potilasta) ja kemoterapiahaarassa 15,5 %:lla (24 potilasta) (21). Yleisin syy hoidon lopettamiseen oli taudin eteneminen. Tutkimuksessa sallittiin kemoterapiahaaran potilaille vaihto amivantamabi-monoterapiahoitoon taudin etenemisen jälkeen. Kemoterapiahaaran 94 jatkohoitoa saaneesta potilaasta 71 sai ensimmäisenä jatkohoitonaan amivantamabia, joista 65 siirtyi saamaan amivantamabia monoterapiana tutkimuksen sisällä (crossover) (22, taulukko S3). Amivantamabi-haarassa yleisin jatkohoidoista oli pelkkä kemoterapia, jota sai 13 potilasta 43 jatkohoitoa saaneesta. Päivitetyssä analyysiaikajankohdassa (tiedonkeruun katkaisuaikajankohdassa 31.10.2023) 78 potilasta oli siirtynyt saamaan amivantamabi-monoterapiaa crossover-asetelmassa.

### 3.1.4 Lopputulosmuuttujat

Ensisijainen lopputulosmuuttuja oli elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) arvioituna sokkoutetun riippumattoman arviointiryhmän toimesta RECIST-kriteerien mukaan. Toissijaiset lopputulosmuuttujat olivat objektiivinen vasteisuus, kokonaiselossaoloaika (OS), vasteen kesto, aika seuraavaan hoitoon, PFS seuraavan hoidon jälkeen, oireinen PFS ja turvallisuus. PFS määriteltiin aikana satunnaistamisesta objektiiviseen taudin etenemiseen tai kuolemaan. Objektiivinen vasteisuus määriteltiin kokonaisvasteena tai osittaisena vasteena RECIST-kriteerien perusteella. Eksploratiivisina tuloksmuuttujina oli muun muassa aika hoidon lopettamiseen ja terveyteen liittyvä elämänlaatu mitattuna EQ-5D-5L-mittarilla.

Taudin eteneminen arvioitiin 28 päivän sisällä satunnaistamisesta, 6 viikon välein ensimmäiset 18 kuukautta ja sen jälkeen joka 12 viikko.

### 3.1.5 Tutkimukseen osallistuneet potilaat

Yhteenveto PAPILLON-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ja näiden sairauden keskeisistä ominaispiirteistä lähtötilanteessa on esitetty **taulukossa 5**. Yksityiskohtaisempi kuvaus potilaiden ominaispiirteistä on esitetty **liitteessä 3**.

**Taulukko 5.** Yhteenveto PAPILLON-tutkimukseen mukaan otettujen tutkimusten potilaiden keskeisistä ominaispiirteistä.

|                                                                           | Amivantamabi-haara (n = 153) | Kemoterapia (n = 155) |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| <b>Ikä vuosina</b>                                                        |                              |                       |
| • Keskiarvo                                                               | 59,3                         | 60,0                  |
| • Mediaani (vaihteluväli)                                                 | 61 (27–86)                   | 62 (30–92)            |
| <b>Sukupuoli, n (%)</b>                                                   |                              |                       |
| • Nainen                                                                  | 85 (56)                      | 93 (60)               |
| • Mies                                                                    | 68 (44)                      | 62 (40)               |
| <b>ECOG-toimintakykyluokka, n (%)</b>                                     |                              |                       |
| • 0                                                                       | 54 (35)                      | 55 (35)               |
| • 1                                                                       | 99 (65)                      | 100 (65)              |
| <b>Aiempiä aivometastaaseja, n (%)</b>                                    | 35 (23)                      | 36 (23)               |
| <b>Aiemmin hoidettu tyrosiinikinaasin estäjällä, n (%)</b>                |                              |                       |
| • Kyllä                                                                   | 1 (0,7)                      | 3 (1,9)               |
| • Ei                                                                      | 152 (99,3)                   | 152 (98,1)            |
| <b>Mediaaniaika alkuperäisestä diagnoosista, kk (vaihteluväli)</b>        | 1,8 (0,5–80,8)               | 1,8 (0,6–95,9)        |
| <b>Mediaaniaika metastaattisen taudin diagnoosista, kk (vaihteluväli)</b> | 1,5 (0,2–40,0)               | 1,6 (0,3–30,7)        |

## 3.2 Amivantamabi-yhdistelmähoidon vaikutus lopputuloksiin

Tässä raportoidaan PAPILLON-tutkimuksen tuloksia pääosin primäärianalyysin ajankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 3.5.2023), jolloin seuranta-ajan mediaani oli 14,9 kuukautta (**taulukko 6**). OS-tuloksia on saatavilla myös päivitetystä analyysistä, jolloin seuranta-ajan mediaani oli 20,9 kk (tiedonkeruun katkaisu 31.10.2023) (18).

**Taulukko 6.** Yhteenveto keskeisistä PAPILLON-tutkimuksen tuloksista (tiedonkeruun katkaisu 3.5.2023 ja 31.10.2023) (18,21,22).

|                                                                  | Amivantamabi-haara<br>(n = 153) | Kemoterapia<br>(n = 155) | HR (95 %:n LV)   |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|------------------|
| <b>Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)<sup>a</sup></b>   |                                 |                          |                  |
| PFS-tapahtumia, n (%)                                            | 84 (54,9 %)                     | 132 (85,2 %)             | –                |
| PFS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)                              | 11,4 (9,8–13,7)                 | 6,7 (5,6–7,3)            | 0,4 (0,30–0,53)  |
| 6 kuukauden PFS-osuus (95 %:n LV)                                | 0,77 (0,69–0,83)                | 0,51 (0,43–0,59)         | –                |
| 12 kuukauden PFS-osuus (95 %:n LV)                               | 0,48 (0,39–0,56)                | 0,13 (0,08–0,19)         | –                |
| 18 kuukauden PFS-osuus (95 %:n LV)                               | 0,31 (0,22–0,40)                | 0,03 (0,01–0,09)         | –                |
| <b>Elossaoloaika (OS)<sup>b</sup></b>                            |                                 |                          |                  |
| OS-tapahtumien määrä, n (%)                                      | 40 (26,1 %)                     | 52 (33,5 %)              | –                |
| OS-mediaani, kuukautta<br>(95 %:n LV)                            | NE (28,3–NE)                    | 28,6 (24,4–NE)           | 0,76 (0,50–1,14) |
| 12 kuukauden elossaolo-osuus (95 %:n LV)                         | 0,87 (0,81–0,92)                | 0,83 (0,76–0,88)         | –                |
| 18 kuukauden elossaolo-osuus (95 %:n LV)                         | 0,76 (0,68–0,83)                | 0,69 (0,60–0,76)         | –                |
| 24 kuukauden elossaolo-osuus (95 %:n LV)                         | 0,72 (0,63–0,79)                | 0,63 (0,53–0,71)         | –                |
| <b>Hoitovasteen saavuttaminen ja vasteen kesto<sup>a,c</sup></b> |                                 |                          |                  |
| Lähtötilanteessa mitattavissa oleva tauti                        | n = 152                         | n = 152                  |                  |
| Kokonaisvasteosuus (ORR), % (95 %:n LV)                          | 73 % (65–80 %)                  | 47 % (39–56 %)           | –                |
| Täydellinen vaste, n (%)                                         | 6 (3,9 %)                       | 1 (0,7 %)                | –                |
| Osittainen vaste, n (%)                                          | 105 (69,1 %)                    | 71 (46,7 %)              | –                |
| Vasteen keston (DOR) mediaani, kuukautta (95 %:n LV)             | 9,7 (8,3–13,5)                  | 4,4 (4,1–5,6)            | –                |
| Stabiili tauti, n (%)                                            | 29 (19,1 %)                     | 62 (40,8 %)              | –                |
| Progressiivinen tauti, n (%)                                     | 4 (2,6 %)                       | 16 (10,5 %)              | –                |

|                               | Amivantamabi-haara<br>(n = 153) | Kemoterapia<br>(n = 155) | HR (95 %:n LV) |
|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------|----------------|
| Vaste ei arvioitavissa, n (%) | 8 (5,3 %)                       | 2 (1,3 %)                | –              |

HR: Riskiteheyssuhde (Hazard ratio).

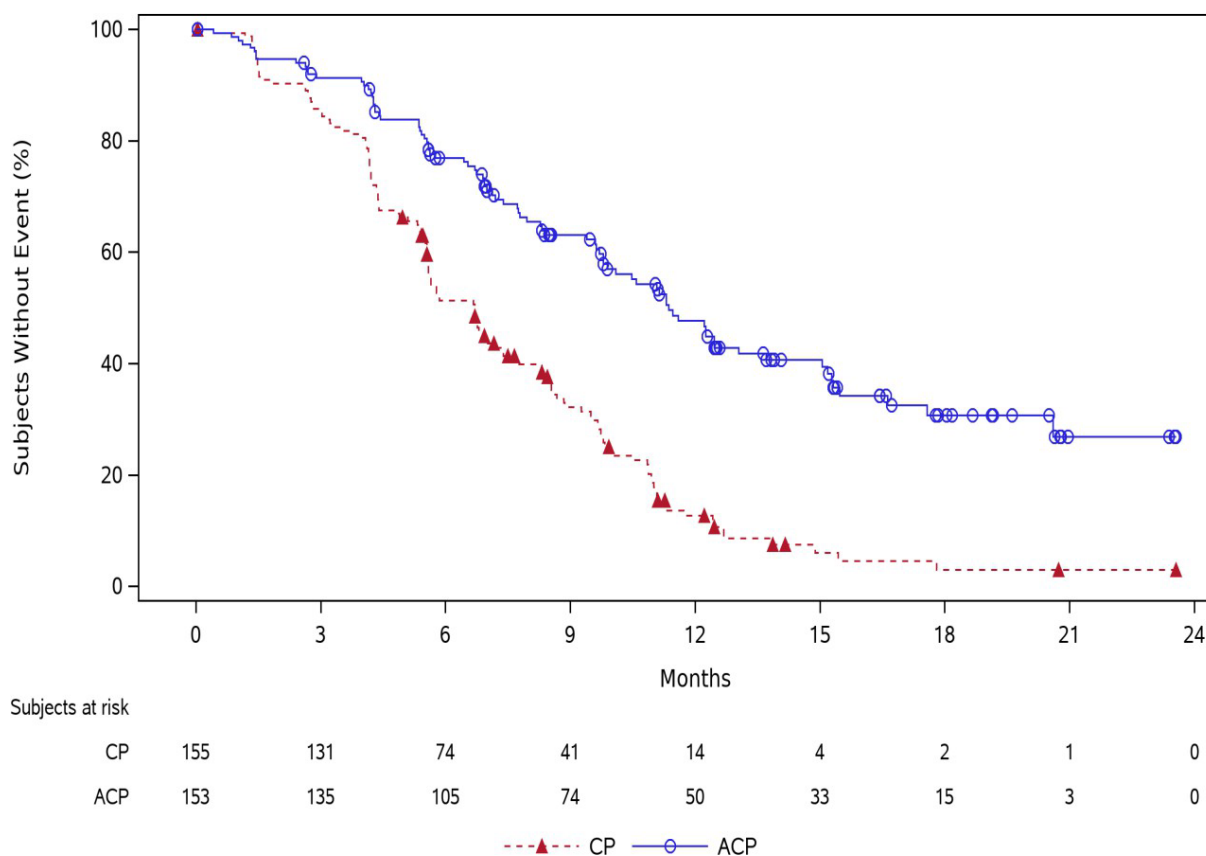
<sup>a</sup> Lopullisen PFS-analyysin ajankohta, tiedonkeruun katkaisu 3.5.2023, jolloin seuranta-ajan mediaani 14,9 kuukautta.

<sup>b</sup> Perustuu päivitettyyn kokonaiselinaikaan, tiedonkeruun katkaisu 31.10.2023, kun seuranta-ajan mediaani on 20,9 kuukautta. Kokonaiselinajan analyysiä ei säädetty hoidosta toiseen siirtymisestä (crossover) aiheutuvan mahdollisen sekoittavan vaikutuksen mukaan (18, taulukko 9).

<sup>c</sup> Suhteessa potilasjoukkoon, jolla lähtötilanteessa mitattavissa oleva tauti (n = 152 molemmissa haaroissa).

### 3.2.1 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Mediaani elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli amivantamabi-haarassa 11,4 kuukautta (95 %:n LV: 9,8–13,7) ja kemoterapiahaarassa 6,7 kuukautta (95 %:n LV: 5,6–7,3). Primäärianalyysin ajankohta (tiedonkeruun katkaisu 3.5.2023) toimi samalla PFS:n osalta lopullisen analyysiajankohtana, josta Kaplan-Meier-kuvaaja on esitetty **kuviossa 2**.



**Kuvio 2.** PAPILLON-tutkimuksen Kaplan-Meier-kuvaaja elossaoloajasta ennen taudin etenemistä (PFS) (21, kuvio 9). Tiedonkeruun katkaisukohta 3.5.2023.

### 3.2.2 Hoitovaste

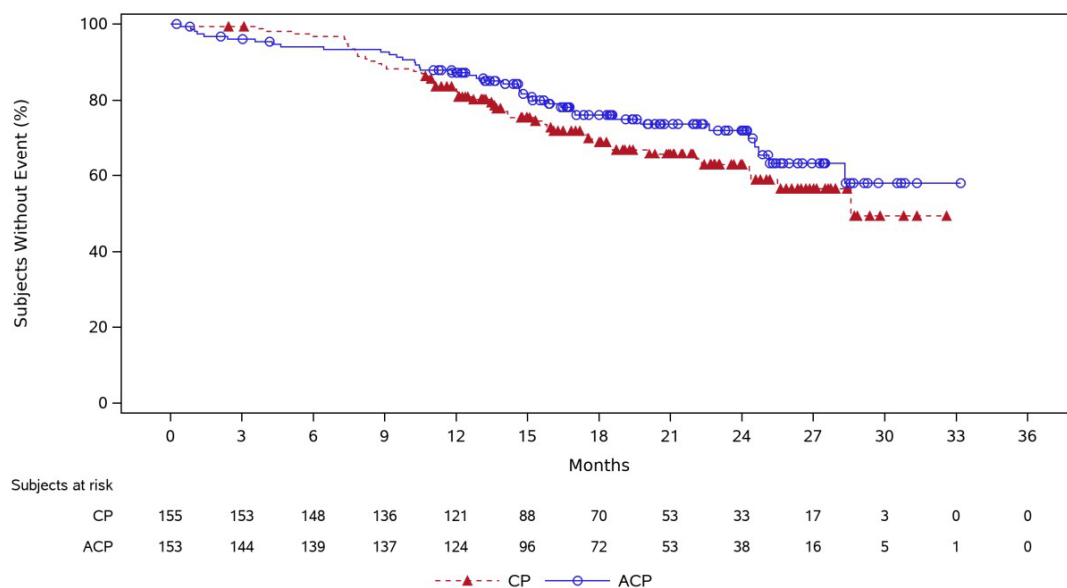
Amivantamabi-haarassa kuusi potilasta saavutti täydellisen vasteen ja 105 osittaisen vasteen, objektiivisen vasteosuuden ollessa 73 % (21). Kemoterapiahaarassa objektiivinen vasteosuus oli 47 %, kun täydellisen vasteen saavutti yksi potilas ja osittaisen vasteen 71

potilasta. Objektiivisen vasteen mediaanikesto amivantamabi-haarassa oli 9,7 kuukautta ja kemoterapiahaarassa 4,4 kuukautta (22).

### 3.2.3 Elossaoloaika

OS-tulosten välianalyysi tehtiin PFS:n primäärianalyysin yhteydessä (21). Alustavasti oli arvioitu OS-tapahtumia olevan silloin 85. Todellisuudessa OS-tapahtumia oli tuolla ajan hetkellä yhteensä 70, joista 28 amivantamabi-yhdistelmähoitoa saaneilla ja 42 kemoterapiaa saaneilla.

Elossaoloajasta on tehty ad-hoc-analyysi tiedonkeruun katkaisuaikankohdalta 31.10.2023, jolloin OS-tapahtumia oli amivantamabi-haarassa 40 (26 %) ja kemoterapiahaarassa 52 (34 %) (18,21). Tässä ajankohdassa kemoterapiahoidon arvioitu elossaoloajan mediaani oli noussut 28,6 kuukauteen (95 %:n LV: 24,38–NE) aiemmassa analyysiajankohdassa arvioidusta 24,4 kuukaudesta (95 %:n LV: 22,1–NE). Amivantamabi-haaran elossaoloajan mediaani ei ollut määriteltävissä kummassakaan tiedonkeruun katkaisuaikankohdassa. Kaplan-Meier-kuvaaja elossaoloajasta ad-hoc-analysistä (tiedonkeruun katkaisuaikankohdalla 31.10.2023) on esitetty **kuviossa 3**.



<sup>1</sup> Ad hoc OS analysis based on data available as of 31 October 2023

[gef01.rtf] [jnj-61186372/nsc3001/dbr\_120d\_os/re\_120d\_os/gef01.sas] 01NOV2023, 11:00

**Kuvio 3.** PAPILLON-tutkimuksen Kaplan-Meier-kuvaaja elossaoloajan (OS) ad-hoc analyysissä (21, kuvio 11). Tiedonkeruun katkaisukohta 31.10.2023.

Viimeinen analyysi elossaoloajasta oli alun perin suunniteltu tehtävän 48 kuukautta satunnaistamisen jälkeen (21). Lopullisen analyysin tavoitteena on saavuttaa 210 OS-tapahtumaa.

### 3.2.4 Terveysten liittyvä elämänlaatu

Terveysten liittyvää elämänlaatua arvioitiin tutkimuksessa potilaiden raportoimien EORTC-QLQ-C30, PROMIS-PF ja EQ-5D-5L-mittareiden avulla. Näistä ainoastaan osittaisia tuloksia on julkaistu kongressiposterissa EORTC-QLQ-C30:n ja PROMIS-PF:n osalta (23).

EMAn arvion mukaan elämänlaatu säilyi molemmissa hoitohaaroissa, kuitenkin niin, että aika oireiden ilmenemiseen oli pidempi amivantamabi-haarassa (21).

### 3.2.5 Muut lopputulosmuuttujat

Aika seuraavan hoitoon amivantamabi-haarassa oli 17,7 kuukautta (95 %:n LV: 13,7–NE) ja kemoterapiahaarassa 9,9 kuukautta (95 %:n LV: 8,6–11,1) riskitiheyssuhteen ollessa 0,35 (95 %:n LV 0,25–0,49) (21). Mediaaniaikaa taudin etenemiseen seuraavan hoidon jälkeen ei oltu saavutettu amivantamabi-haarassa sen ollessa kemoterapiahaarassa 17,2 kuukautta (95 %:n LV: 14,0–21,5).

Myöskään oireisen etenemisen (TTSP) mediaania ei saavutettu amivantamabi-haarassa (95 %:n LV: 18,6–NE) kemoterapiahaarassa sen ollessa 2,1 kk (95 %:n LV: 13,1–NE) (21).

## 3.3 Alaryhmäanalyysit

Alaryhmäanalyysien tuloksista raportoidaan metsikkökuviona muun muassa iän, sukupuolen, ECOG-toimintakykyluokan ja aiempien aivometastaasien suhteen **liitteessä 4**. Esitettyjen alaryhmäanalyysien perusteella ei voida sanoa, että jokin raportoiduista potilasjoukoista hyötyisi amivantamabi-yhdistelmähoidosta enemmän kuin jokin toinen.

## 3.4 Turvallisuus

Turvallisuustulokset perustuvat pääosin PAPILLON-tutkimuksen turvallisuusjoukkoon tiedonkeruun katkaisuaajankohdasta 3.5.2023. Turvallisuusjoukko käsittää 151 potilasta, jotka olivat saaneet amivantamabi-yhdistelmähoitoa ja 155 potilasta, jotka olivat saaneet kemoterapiaa. Kaksi amivantamabi-yhdistelmähoitoa saavaksi satunnaistettua potilasta vetäytyi tutkimuksesta ennen ensimmäistä annostelua. Heidät sisällytettiin kliinisen vaikuttavuuden analyysihin, mutta poistettiin turvallisuuden analyysistä.

PAPILLON-tutkimuksen lisäksi faasin I CHRYSALIS-tutkimuksessa 20 potilasta sai amivantamabin, karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmähoitoa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa (tiedonkeruun katkaisuaajankohta 15.11.2022). Amivantamabi-yhdistelmähoidosta tehtiin näiden tutkimusten osalta yhdistetty turvallisuuskohortti 171 potilaasta. Johtuen CHRYSALIS-tutkimuksen pienestä soveltuvasta potilasjoukosta (20), joista ainoastaan viisi sai ensilinjan hoitoa ja ilmensi eksonin 20 insertiomutaatioita sekä siitä, että PAPILLON-tutkimuksen potilasjoukko edusti suurinta osaa (yli 88 %) yhdistetystä turvallisuuskohortista, ei tätä turvallisuuskohorttia ole arvioitu tässä tarkemmin. Lisää näyttöä amivantamabin turvallisuudesta on kertynyt myös niistä 65 potilaasta, jotka siirtyivät tutkimuksen ehtojen mukaisesti (crossover) saamaan amivantamabi-monoterapiaa kemoterapiahoidon jälkeen (tiedonkeruun katkaisuaajankohta 3.5.2023).

Hoidon aikana ilmeneviksi haittatapahtumiksi (TEAE) määriteltiin PAPILLON-tutkimuksessa ne, jotka ilmenivät tai joiden oireet pahenivat ensimmäisestä hoidosta alkaen. Niiden tuli ilmaantua 30 päivän kuluessa viimeisimmästä hoitoannoksesta ja ennen seuraavan linjan syöpähoidon aloittamista. Yhteenveto tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 7**.

PAPILLON-tutkimuksen amivantamabi-haarassa hoidon keston mediaani oli 9,72 kk ja kemoterapiahaarassa 6,74 kk. Hoidon keston keskiarvot ja mediaanit lääkeaineittain on esitetty **taulukossa 4**. Potilaista 70 (46,4 %) amivantamabi-haarassa ja 24 (15,5 %) kemoterapiahaarassa jatkoivat edelleen hoitoa tiedonkeruun katkaisujankohotana (3.5.2023).

CHRYSLIS-tutkimuksen amivantamabi-haarassa hoidon keston mediaani oli 7,49 kuukautta. Samoin mediaanikesto amivantamabi-hoidolle oli 7,49 kuukautta, kun hoidon kesto tarkasteltiin lääkeaineittain. Tutkimuksessa amivantamabi-yhdistelmähoitoa saaneista potilasta neljä (20 %) jatkoi hoidossa tiedonkeruun katkaisujankohotana (15.11.2022).

**Taulukko 7.** Yhteenveto PAPILLON-tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista. (21)

|                                                                          | Amivantamabi-haara<br>(n = 151)<br>n (% potilaista) | Kemoterapia<br>(n = 155)<br>n (% potilaista) |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat (TEAE)</b>                   |                                                     |                                              |
| Vähintään yksi haittatapahtuma                                           | 151 (100)                                           | 152 (98,1)                                   |
| Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)                     | 107 (70,9)                                          | 79 (50,0)                                    |
| Vakava haittatapahtuma (SAE)                                             | 56 (37,1)                                           | 48 (31,0)                                    |
| Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma                            | 36 (23,8)                                           | 16 (10,3)                                    |
| Kuolemaan johtanut haittatapahtuma                                       | 7 (4,6)                                             | 4 (2,6)                                      |
| <b>Hoitoon liittyvät haittatapahtumat (TRAE)</b>                         |                                                     |                                              |
| Vähintään yksi haittatapahtuma                                           | 151 (100)                                           | 146 (94,2)                                   |
| Vaikea, henkeä uhkaava tai kuolemaan johtanut haittatapahtuma (aste 3–5) | 100 (66,2)                                          | 57 (36,8)                                    |
| Kuolemaan johtanut haittatapahtuma                                       | 3 (2,0)                                             | 2 (1,3)                                      |

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

**TEAE:** Hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event); **SAE:** Vakava haittatapahtuma (serious adverse event), haittatapahtuma, joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, aiheuttaa tutkimushenkilöille hengenvaaran, vaatii sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan taikka synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman (Direktiivi 2001/20/EY); **TRAE:** Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event)

PAPILLON-tutkimuksen amivantamabi-haarassa kaikki ja kemoterapiahaarassa lähes kaikki potilaat kokivat vähintään yhden haittatapahtuman (**taulukko 7**). Vähintään kolmannen asteen haittatapahtuman koki 114 (75,5 %) potilasta amivantamabi-haarassa ja 83 (53,5 %) potilasta kemoterapiahaarassa (**liitetaulukko 5b**).

Amivantamabi-haarassa yleisimmät haittatapahtumat olivat neutropenia, kynsivallitulehdus ja ihottuma, joita kutakin havaittiin yli puolella hoitoa saaneista. Vähintään kolmannen asteen haittatapahtumista yleisimmät olivat neutropenia, leukopenia ja ihottuma. Yleisimmistä haittatapahtumista on kuvattu tarkemmin **liitteessä 5**.

### 3.4.1 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI)

Erityisen mielenkiinnon kohteena oleviksi tapahtumiksi (AESI) ennen tutkimusta tunnistettiin ihottumat, infuusioon liittyvät haittatapahtumat ja keuhkotulehdukset. Näitä ilmeni amivantamabi-haarassa seuraavasti: ihottumat (89,4 %, joista vakavia 11 %), infuusioon liittyvät haittatapahtumat (41,7 %, joista vakavia 1 %) ja keuhkotulehdukset (2,6 %). Tutkimuksen kuluessa ei tunnistettu uusia haittatapahtumia, joita olisi nostettu erityisen mielenkiinnon kohteeksi.

### 3.4.2 Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat

Protokollan mukaisesti ne potilaat, jotka kuolivat 30 päivän sisällä viimeisestä hoitoannoksesta tuli raportoida haittatapahtumiin liittyväksi, vaikka kuolemaan olisi liittynyt myös taudin eteneminen. Amivantamabi-haarassa 28 potilasta kuoli tutkimuksen kuluessa ja heistä seitsemällä tähän liittyi haittatapahtuma. Vastaavasti kemoterapiaa saaneista 42 kuolleesta seitsemällä tähän liittyi haittatapahtuma. Kun tästä joukosta poistettiin tutkimuksessa amivantamabi-monoterapiaan siirtyneet potilaat, haittatapahtumiin liittyviä kuolemia oli neljä. (21)

### 3.4.3 Yhteenveto

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan amivantamabi-kemoterapiayhdistelmähoidossa oli jonkin verran enemmän haittoja kuin kemoterapiahoidossa yksinään. EGFR-estäjälääkkeisiin liittyvät haitat tulivat kemoterapiahoidon haittojen lisäksi. Vakavista haitoista neutropenia lisääntyi jonkin verran, mutta kuumeisia neutropenioita oli vain lievästi enemmän (3 % vs. 2 %). Vakavia haittoja oli amivantamabi-yhdistelmähaarassa 37 % ja kemoterapiahaarassa 31 %, mikä huomioiden tehon lisäys, tuntuu hallittavalta lisäykseltä. Aiempaan amivantamabi-tutkimukseen (CHRYSLIS) verrattuna PAPILLON-tutkimuksen yhdistelmähaarassa oli vähemmän infuusioreaktioita. Tämä johtuu todennäköisesti pemetreksedi-hoidon kanssa automaattisesti annettavasta kortikosteroidi-esilääkityksestä.

Turvallisuuden seurannaksi on EPAR:issa määritelty **taulukossa 8** esitetyt tärkeimmät turvallisuushuolet, joita tulee noudattaa riskienhallintasuunnitelmassa. PAPILLON-tutkimuksen aikana ei ilmennyt odottamattomia uusia haittatapahtumia.

**Taulukko 8.** EMA:n arviointiraportissa todettujen turvallisuuteen liittyvien huomioiden yhteenveto. (21, taulukko 51)

| Kategoria                     | Riski                         |
|-------------------------------|-------------------------------|
| Tärkeät tunnistetut riskit    | Infuusioon liittyvät reaktiot |
| Tärkeät potentiaaliset riskit | Maksamyrkyllisyys             |
| Tärkeät puuttuvat tiedot      | Ei ole                        |

## 3.5 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia amivantamabin tehosta ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 6**. Tietokannasta tunnistettiin 17 tutkimusta, joista 15 otettiin tarkempaan tarkasteluun. Monessa tutkimuksessa amivantamabia tutkittiin yhdistelmähoitona latsertinibin

kanssa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa potilailla, joilla on EGFR:n eksoni 19 deleetio- ja 21 L858R substituutiomutaatioita. Latserinibi on tablettimuotoinen tyrosiinikinaasin estäjä. Myyntilupa amivantamabin käyttöaiheen laajennuksesta yhdessä latserinibin kanssa on parhaillaan EMA:ssa arvioitavana (24). Lisäksi amivantamabi on saanut Euroopan ihmislääkekomitealta heinäkuussa 2024 myyntilupaa puoltavan kannanoton käyttöaiheelle, jossa amivantamabi yhdessä karboplatiinin ja pemetreksedin kanssa on tarkoitettu käytettäväksi toisessa hoitolinjassa ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, joilla on eksoni 19 deleetio- ja eksoni 21 L858R-substituutiomutaatioita (25). On siis mahdollista, että amivantamabin käyttöaihe laajenee myös tulevaisuudessa.

## 3.6 Pohdinta

Arvioitavana olevassa käyttöaiheessa amivantamabi-yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta kemoterapiahoitoon verrattuna on tutkittu yhdessä satunnaistetussa faasin III PAPILLON-tutkimuksessa. Tutkimuksen päälopputulospaikkana oli PFS, jonka lopullisessa analyysissä seuranta-ajan mediaani oli 14,9 kuukautta (tiedonkeruun katkaisuaikana 3.5.2023). Amivantamabi-yhdistelmähoidon PFS-mediaani (11,4 kuukautta) oli tilastollisesti merkitsevästi pidempi (HR: 0,4; 95 %:n LV: 0,30–0,53) kuin kemoterapiahaarassa (6,7 kuukautta). Tässä ajankohdassa kuitenkin vain noin 55 %:lla amivantamabi-yhdistelmähoitoa saaneista oli PFS-tapahtuma. Uusia päivitettyjä tuloksia ei ole odotettavissa tämän lopputulospaikkana suhteen. Amivantamabi-haarassa kuusi potilasta saavutti täydellisen vasteen ja 105 osittaisen vasteen, objektiivisen vasteosuuden ollessa 73 %. Vastaavasti kemoterapiahaarassa täydellisen vasteen saavutti yksi potilas ja osittaisen vasteen 71 potilasta, ja objektiivinen vasteosuus oli 47 %.

Tutkimuksessa havaittu amivantamabi-yhdistelmähoidon pidempi kesto selittyy erityisesti amivantamabi-hoidon kestolla. Myös pemetreksedi-hoidon kesto on hieman pidempi osana amivantamabi-yhdistelmähoitoa kuin pelkässä kemoterapiahoitossa. Karboplatiinia annettiin kummassakin haarassa tutkimuksen protokollan mukaan korkeintaan 12 viikkoa.

Päivitettyssä OS-tulosten tarkasteluajankohdassa (tiedonkeruun katkaisuaikana 31.10.2023) OS-tulokset eivät olleet vielä kypsiä, eikä amivantamabi-yhdistelmähoidolle ollut määriteltävissä elossaoloajan mediaania. Lopullisen OS-analyysin tarkkaa ajankohtaa ei ole tiedossa. Tutkimuksessa oli vaihtovuoroasetelma (crossover), joka mahdollisti kemoterapiahaarassa olleiden potilaiden siirtymisen saamaan amivantamabia monoterapiana, kun heidän tautinsa eteni. PFS-analyysin ajankohdassa (tiedonkeruun katkaisuaikana 3.5.2023) amivantamabia ensimmäisenä jatkohoitonaan oli saanut yhteensä 71 potilasta, joista 65 potilasta crossover-asetelmassa. Päivitettyssä analyysiajankohdassa (tiedonkeruun katkaisuaikana 31.10.2023) yli puolet oli saanut amivantamabia jatkohoitona, kun yhteensä 78 potilasta oli siirtynyt saamaan amivantamabia crossover-asetelmassa.

Kokonaiselossaoloajan analyysiä ei säädetty hoidosta toiseen siirtymisestä (crossover) aiheutuvan mahdollisen sekoittavan vaikutuksen mukaan, mikä aiheuttaa harhaa tulosten suoraan tulkintaan. Amivantamabin käytöstä toisessa hoitolinjassa on Suomessa palveluvalikoimaneuvoston kielteinen suositus, joten kemoterapiahaaran OS-tulokset tässä tutkimusasetelmassa ilman hoidon vaihtamisen säätämistä eivät täysin vastaa Suomen hoitokäytäntöä. Tutkimuksen kemoterapiahaaran ITT-potilaiden OS-tulokset näyttäytyvät

parempina, kuin sellaisessa tosielämän tilanteessa, jossa amivantamabia ei ole saatavilla toisessa hoitolinjassa.

Tuloksia potilaiden kokemasta elämänlaadusta PAPILLON-tutkimuksessa on julkaistu hyvin niukasti, eikä tuloksia yleisen elämänlaatumittarin EQ-5D:n osalta ole julkisesti saatavilla. Elämänlaadun mittaamiseen kuten myös taudin etenemiseen seuraavan hoidon jälkeen ja oireisen taudin etenemisen lopputulosmuuttujiin liittyy samat mahdollisesti sekoittavat tekijät kuin OS-tuloksiin, johtuen tutkimuksen crossover-asetelmasta.

On huomioitava, että amivantamabi-yhdistelmähoitoa on verrattu ainoastaan karboplatiini-pemetreksedi-hoitoon. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan hyvän yleistilan ja elintoiminnon omaavalle keuhkosityöpöpotilaalle kemoterapiavalinta voisi olla myös sisplatiini-pemetreksedi-hoito. Sisplatiini-pemetreksedi-hoitoa on verrattu sisplatiini-gemsitabiini-hoitoon edenneessä ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä (26). Koska yhdistelmää ei kuitenkaan ole tutkittu tässä nimenomaisessa potilaspopulaatiossa, eksoni 20 insertiomutaation potilaille, ei Fimea tehnyt erillistä epäsuoraa vertailua sisplatiinipohjaiseen kemoterapiaan, eikä sellaista toimitettu Fimean arvioitavaksi.

EMA:n mukaan amivantamabi-hoidon tärkeimmät turvallisuushuolet ovat infuusioreaktiot ja maksamyrkyllisyys, eikä PAPILLON-tutkimuksen yhteydessä ilmennyt uusia merkittäviä turvallisuushuolia. Jokainen amivantamabi-yhdistelmähoitoa saaneista potilaista koki tutkimuksen aikana vähintään yhden hoitoon liittyvän haittatapahtuman. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan turvallisuuden suhteen ei tullut yllättäviä löydöksiä PAPILLON-tutkimuksessa, vaan havaitut haitat olivat kunkin lääkkeen tyypillisiä haittoja ilman havaittavaa potentoivaa vaikutusta yhdistelmästä johtuen.

## 4 Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa amivantamabi-yhdistelmähoitoa verrataan kemoterapiahoitoon. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvussa 4.1** ja **4.2**. Fimean laatimia skenaarioanalyysijä myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen on esitetty **luvussa 4.3**. Fimean arvio myyntiluvan haltijan analyysistä ja tuloksista ovat **luvussa 4.4**.

### 4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 9**.

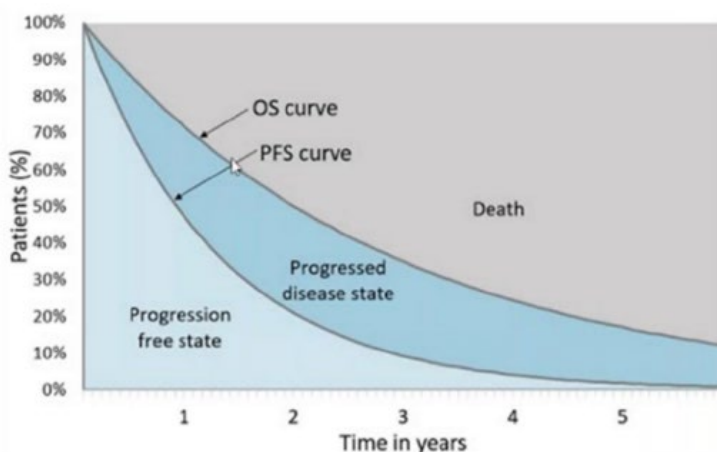
**Taulukko 9.** Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

| Arvioinnin raja                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Väestö                             | Edennyttä tai metastaatista ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavat potilaat, joilla on eksoni 20 insertiomutaatioita ja jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa kyseiseen sairauteen. Mallissa potilaiden ominaispiirteet perustuvat PAPILLON-tutkimuksen potilaisiin (22): <ul style="list-style-type: none"> <li>- keski-ikä: 59,6 vuotta</li> <li>- naisia: 57,8 %</li> <li>- keskimääräinen paino: 65,8 kg <ul style="list-style-type: none"> <li>o &lt; 80 kg: 84 %</li> <li>o ≥ 80 kg: 16 %</li> </ul> </li> <li>- keskimääräinen ihon pinta-ala: 1,71 m<sup>2</sup></li> </ul> |
| Arvioitava lääkehoito              | Amivantamabi yhdessä karboplatiinin ja pemetreksedin kanssa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Vertailuhoito                      | Kemoterapiahoito: karboplatiini ja pemetreksedi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Lopputulokset                      | Kustannukset, elinvuodet, inkrementaaliset kustannukset, lisäelinvuodet, laatupainotetut elinvuodet (QALY), inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (ICER)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Menetelmät</b>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Taloudellisen arvioinnin menetelmä | Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG), Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Näkökulma                          | Terveystalouden maksaja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Mallin rakenne                     | Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Diskonttokorko                     | 3 % kustannuksille ja terveyshyödyille                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Aikahorisontti                     | 30 vuotta (elinaika)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Syklin pituus                      | 1 viikko                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Arvioinnin raja                                       |                                                                         |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Amivantamabi-yhdistelmähoidon tulosten ekstrapolointi | Perustuu PAPILLON-tutkimuksen tuloksiin                                 |
| Kemoterapiahoito tulosten ekstrapolointi              | Perustuu PAPILLON-tutkimuksen tuloksiin                                 |
| Herkkyysanalyysit                                     | Probabilistinen ja deterministinen herkkyysanalyysi, skenaarioanalyysit |

#### 4.1.1 Mallin rakenne

Ositetussa elinaikamallissa eri terveydentiloja on kolme: etenemisvapaa tauti, edennyt tauti ja kuolema (**kuvio 4**). Kaikki potilaat aloittavat mallinnuksen alussa etenemisvapaa tauti-tilassa. Aikahorisonttina on 30 vuotta, jonka oletettiin kattavan potilaiden elinajan. Syklin pituus on yksi viikko.



**Kuvio 4.** Myyntiluvan haltijan ositetun elinaikamallin rakenne.

#### 4.1.2 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto

Potilaiden osuus mallin eri tiloissa eri ajanhetkinä perustuu PAPILLON-tutkimuksen tulosten ekstrapolointiin. Ekstrapolointi toteutettiin sovitamalla tutkimuksen havaintoihin (Kaplan-Meier-käyrät) useita jakaumia, joista valittiin visuaalisen tarkastelun, kliinisen uskottavuuden ja tilastollisten kriteerien perusteella paras sovite. Tilastollisina kriteereinä käytettiin Akaiken informaatiokriteeriä (AIC) ja Bayesiläistä informaatiokriteeriä (BIC).

##### Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Seitsemän eri tilastollista jakaumaa (eksponentiaalinen, Weibull-, Gompertz-, log-logistinen, lognormaali-, gamma- ja yleistetty gammajakauma) sovitettiin PAPILLON-tutkimuksen PFS-tulosten Kaplan-Meier-käyriin tiedonkeruun katkaisuaikajankohdasta 3.5.2023.

Amivantamabi-hoidolle saatiin matalimmat AIC- ja BIC-arvot log-logistisella ja gammajakaumalla. Gammajakaumaa pidettiin kuitenkin kliinisesti uskottavampana, joten se valittiin perusanalyysiin (**kuvio 5**). Log-logistista jakaumaa on tarkasteltu skenaarioanalyysissä. Kemoterapiahoitoon matalimmat AIC- ja BIC-arvot saatiin Weibull- ja

gammajakaumilla. Perusanalyysiin valittiin gammajakauma ja Weibull-jakaumaa tarkasteltiin skenaarioanalyysissä. Kuvaajia muista vaihtoehtoista jakaumista esitetty **liitteessä 7**.

KUVIO POISTETTU

**Kuvio 5.** PAPILLON-tutkimuksen PFS-tulosten Kaplan-Meier-käyrät ja niihin sovitetut jakaumat. Amivantamabi-hoidolle (amivantamabi + CP) on käytetty log-logistista jakaumaa ja kemoterapiahoidolle (CP) gammajakaumaa. **BICR**: sokkouttamaton riippumaton arviointikomitea; **CP**: kemoterapia (karboplatiini ja pemetreksedi); **KM**: Kaplan-Meier; **PFS**: elossaoloaika ennen taudin etenemistä.

### Elossaoloaika (OS)

Erilaisia tilastollisia jakaumia sovitettiin PAPILLON-tutkimuksen kokonaiselossaoloaikaa (OS) kuvaaviin Kaplan-Meier-käyriin, joissa crossover-asetelma oli adjustoitu. Perusanalyysissä käytettiin tietoja 31.10.2023 tiedonkeruun katkaisuaikankohdasta. PAPILLON-tutkimuksen kemoterapiahaarassa oli protokollan mukaan mahdollisuus siirtyä vaihtovuoroasetelmassa (crossover) saamaan amivantamabi-monoterapiaa kolmen viikon välein annosteluna vastaavasti kuin amivantamabi-yhdistelmähoidon ryhmässä. Tutkimuksessa 78 potilasta kemoterapiahaarasta oli siirtynyt crossover-asetelmassa saamaan amivantamabi-monoterapiaa (31.10.2023 tiedonkeruun katkaisuaikankohda). Koska Suomessa Palko ei ole hyväksynyt amivantamabia palveluvalikoimaan toisessa linjassa platinapohjaisen kemoterapian jälkeen, on mahdollista, että ilman painotusta pelkän ITT-populaation tulokset PAPILLON-tutkimuksesta aiheuttaisivat harhaa mallinnuksen lopputuloksiin, eikä se vastaisi tosielämän tilannetta. Myyntiluvan haltija harkitsi kolmea erilaista menetelmää harhan vähentämiseksi: IPCW (inverse probability of censoring weight), TSE (two-stage estimation) ja RPSFT (rank-preserving structural failure time).

Perusanalyysin OS-mallinnuksessa käytettiin käänteisen todennäköisyyden painotusta (inverse probability of censoring weight, IPCW). Menetelmässä potilaat sensuroidaan heidän saadessaan myöhempää hoitoa ja jäljelle jääneitä ei-sensuroituja potilaita painotetaan käyttäen lähtötilanteen tietoja ja aikariippuvaisia kovariaatteja. Myyntiluvan haltija perusteli IPCW-menetelmän valintaa siten, että sen tulokset vastasivat muita menetelmiä paremmin julkaisemattoman tosielämäntutkimuksen (RWE) NECTAR:n OS-käyrää. IPCW- ja TSE-menetelmillä saatiin kapeammat luottamusvälit verrattuna RPSFT-menetelmään. TSE- ja RPSFT-menetelmiä on tarkasteltu skenaarioanalyysissä.

Amivantamabi-hoidolle saatiin matalimmat AIC- ja BIC-arvot eksponentiaalisella ja Gompertz-jakaumalla. Myyntiluvan haltijan mukaan amivantamabi-haaran OS-tulokset eivät olleet kypsiä, joten valinta perustui pelkästään kliiniseen uskottavuuteen. Myyntiluvan haltijan mukaan Gompertz-jakaumalla riski nousi nopeasti, mitä ei pidetty kliinisesti uskottavana, joten perusanalyysiin valittiin Weibull-jakauma (**kuvio 6**). Myös splini-mallia testattiin amivantamabi-haaran tuloksiin. Kemoterapiahoidolle matalimmat AIC- ja BIC-arvot saatiin log-logistisella ja gammajakaumalla, ja perusanalyysiin valittiin gammajakauma. Kuvaajia muista vaihtoehtoista jakaumista on esitetty **liitteessä 7**.

KUVIO POISTETTU

**Kuvio 6.** PAPILLON-tutkimuksen OS-tulosten Kaplan-Meier-käyrät ja niihin sovitetut jakaumat. Amivantamabi-haaran Kaplan-Meier-käyrät kuvaavat ITT-populaation tuloksia ja kemoterapiahaaran käyrät kuvaavat tilannetta hoidon sovittamisen jälkeen, kun on käytetty IPCW-menetelmää. Amivantamabi-hoidolle (amivantamabi + CP) on käytetty Weibull-jakaumaa ja kemoterapiahoidolle (CP) gammajakaumaa. **CP**: kemoterapia (karboplatiini ja pemetreksedi); **KM**: Kaplan-Meier; **OS**: kokonaiselossaoloaika.

#### 4.1.3 Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Mallissa huomioitiin asteen 3–4 haittatapahtumat, joita PAPILLON-tutkimuksessa ilmeni vähintään 5 %:lla potilaista vähintään toisessa tutkimuksen hoitohaaroista (**liitetaulukko 9e**). Haittatapahtumat vaikuttivat sekä kustannuksiin että terveyteen liittyvään elämänlaatuun.

#### 4.1.4 Terveyteen liittyvä elämänlaatu

Tulokset terveyteen liittyvästä elämänlaadusta johdettiin PAPILLON-tutkimuksen EQ-5D-5L-mittarilla kerätyistä tiedoista. Utiliteetit perustuvat Tanskan väestön taustaelämänlaatuun (23). Yhdistyneiden kuningaskuntien (UK) taustaelämänlaatuun perustuvat tulokset on esitetty skenaarioanalyysinä. UK:n utiliteettiarvot on esitetty **liitteessä 8**. Myyntiluvan haltija perusteli tanskalaisen taustaelämänlaadun valintaa sillä, että tanskalaiset taustaelämänlaadut ovat Pohjoismaihin perustuvia ja ne ovat paljon tuoreempia kuin UK:n väestöön perustuvat. Lisäksi Tanska on kulttuurisesti ja maantieteellisesti lähempänä Suomea kuin UK. Mallinnuksessa käytetyt utiliteettiarvot eri terveystiloissa on esitetty **taulukossa 10**. Haittatapahtumista aiheutuneet disutiliteetit johdettiin kirjallisuudesta ja vähennykset tehtiin kerran etenemisvapaassa tautitilassa.

**Taulukko 10.** Myyntiluvan haltijan perusanalyysin mallinnuksessa käytetyt PAPILLON-tutkimukseen perustuvat utiliteetti-arvot eri sairautentiloissa.

|                         | Utiliteetti-arvo |
|-------------------------|------------------|
| Etenemisvapaa tautitila | ■                |
| Edennyt tautitila       | ■                |

#### 4.1.5 Hoidon kesto

Aika hoidon lopettamiseen tai kuolemaan (TTDD) määriteltiin tutkimuksen satunnaistamispäivästä hoidon lopettamiseen mistä tahansa syystä. TTDD-käyriä käytettiin mallissa kustannusten arvioimiseen. Amivantamabi-yhdistelmähoidon osalta perusanalyysissä amivantamabin ja kemoterapiahoidon TTDD-käyrät mallinnettiin erikseen (**kuvio 7**). Skenaarioanalyysissä käytettiin näiden yhdistelmää.



**Kuvio 7.** PAPILLON-tutkimuksen TTDD-tulosten Kaplan-Meier-käyrät ja myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa niihin sovitettut TTDD-jakaumat. **CP**: kemoterapia (karboplatiini ja pemetreksedi); **KM**: Kaplan-Meier; **TTDD**: aika hoidon lopettamiseen tai kuolemaan.

#### 4.1.6 Resurssien käyttö ja kustannukset

Mallissa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset, muut samanaikaisten hoitojen kustannukset, jatkohoidon kustannukset, haittatapahtumien hoitoon liittyvät kustannukset, terveydenhuollon resurssien kustannukset ja terminaalihoidon kustannukset. Kustannukset on esitetty vuoden 2023 hintatasossa.

Lääkehoitojen kustannuksissa käytettiin tukkuhintoja sairaalavalmisteille ja vähittäismyyntihintoja tablettivalmisteille. Mallinnuksessa huomioitiin halvin valmiste ja pienin lääkehävikki. Lääke- ja annostelukustannukset on esitetty **liitteessä 9**. Lisäksi mallinnuksessa huomioitiin muu samanaikainen lääkitys, johon sisältyi deksametasoni, B12-vitamiini ja foolihappo.

Jatkohoitojen osalta mallissa on huomioitu toisen ja kolmannen linjan jatkohoito kertakustannuksena edenneen taudin tilassa. Toisessa ja kolmannessa linjassa jatkohoitoa saavien potilaiden osuudet saatiin PAPILLON-tutkimuksesta (**liitetaulukko 9c**). Potilaat

saivat jatkohoitona joko platinapohjaista kemoterapiaa, ei-platinapohjaista kemoterapiaa tai tyrosiinikinaasin estäjää (**liitetaulukko 9d**). Kaikki muut potilaat, jotka eivät saaneet jatkohoitoa, saivat palliatiivista hoitoa. Terminaalihoidon kustannuksena (15 431,53 €) käytettiin palliatiivisen hoidon keskimääräistä kustannusta kaikkien syöpäsairaiden osalta Haltia ym. (28) tutkimuksesta.

Terveystieteiden resurssien käytön kustannukset saatiin kertomalla resurssien käyttö yksikkökustannuksella. Resurssien käyttö perustui UK:n arviointiviranomaisen NICE:n aikaisempiin HTA-arviointeihin (29,30). Yksikkökustannukset saatiin Tyksin palveluhinnastosta (31), Pirkanmaan hyvinvointialueen tuotehinnastosta (32) ja Fimlabin hinnastosta.

Haattatapahtumien hoitokustannukset arvioitiin keskimääräisten DRG-hintojen perusteella (33). Kustannukset on laskettu kertomalla haattatapahtuman ilmaantuvuus yksikkökustannuksella. Haattatapahtumien ilmaantuvuuden on esitetty **liitetaulukossa 9e**.

## 4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

### 4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 11** ja diskonttaamattomat tulokset on esitetty **liitteessä 10**. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä yhdistelmähoitoon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde kemoterapiahoitoon verrattuna olisi noin 87 000 €/QALY. Mallinnuksen mukaan amivantamabi-yhdistelmähoitoa saavien potilaiden oletettaisiin elävän 1,9 vuotta ja 1,6 laatupainotettua elinvuotta pidempään kuin kemoterapiahoitoa saavat potilaat. Vastaavasti amivantamabi-yhdistelmähoitoon kustannukset olisivat noin 136 000 € korkeammat kuin kemoterapiahoitoon.

**Taulukko 11.** Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

|                   | Absoluuttiset tulokset |      |         | Inkrementaaliset tulokset |      |         | ICER   |
|-------------------|------------------------|------|---------|---------------------------|------|---------|--------|
|                   | LY                     | QALY | €       | LY                        | QALY | €       | €/QALY |
| Amivantamabi + CP | ■                      | ■    | 165 302 | -                         | -    | -       | -      |
| Kemoterapia (CP)  | ■                      | ■    | 29 399  | 1,85                      | 1,56 | 135 904 | 87 059 |

**ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **LY:** elinvuosi (life year); **QALY:** laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year); **CP:** karboplatiini ja pemetreksedi.

Tarkempi erittely myyntiluvan haltijan perusanalyysin kustannuksista on esitetty **taulukossa 12**. Suurin ero amivantamabi-yhdistelmähoitoon ja kemoterapiahoitoon kustannuksista tulee lääkekustannuksista.

**Taulukko 12.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tarkempia tuloksia kustannusten ja terveysvaikutusten osalta.

| Kustannus                              | Amivantamabi + CP | Kemoterapia (CP) |
|----------------------------------------|-------------------|------------------|
| <b>Ennen taudin etenemistä</b>         |                   |                  |
| Lääkekustannukset                      | ■■■■              | 615              |
| Annostelukustannukset                  | ■■■■              | 3 559            |
| Samanaikaisen lääkityksen kustannukset | ■■                | 106              |
| Hoidon aikaiset seurantakustannukset   | ■■                | 76               |
| Haittatapahtumien hoitokustannukset    | ■■                | 398              |
| Hoidon jälkeiset seurantakustannukset  | ■■■■              | 752              |
| <b>Taudin etenemisen jälkeen</b>       |                   |                  |
| Myöhemmät hoitokustannukset            | ■■■■              | 5 048            |
| Seurantakustannukset                   | ■■■■              | 4 312            |
| Terminaalihoidon kustannus             | ■■■■              | 14 533           |
| <b>Kustannukset yhteensä</b>           | <b>165 302</b>    | <b>29 399</b>    |

CP: karboplatiini ja pemetreksedi.

Tarkempi erittely myyntiluvan haltijan perusanalyysin terveysvaikutuksista on esitetty **taulukossa 13**. Mallin mukaan elinvuodet ja laatupainotetut elinvuodet kertyvät molemmilla hoitoaaroilla erityisesti taudin etenemisen jälkeen.

**Taulukko 13.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tarkemmat tulokset terveysvaikutusten osalta.

|                                                   | Amivantamabi + CP | Kemoterapia (CP) |
|---------------------------------------------------|-------------------|------------------|
| <b>Yhteensä elinvuodet (LY)</b>                   | ■■■■              | ■■■■             |
| Ennen taudin etenemistä                           | ■■■■              | ■■■■             |
| Taudin etenemisen jälkeen                         | ■■■■              | ■■■■             |
| <b>Yhteensä laatupainotetut elinvuodet (QALY)</b> | ■■■■              | ■■■■             |
| Ennen taudin etenemistä                           | ■■■■              | ■■■■             |
| Taudin etenemisen jälkeen                         | ■■■■              | ■■■■             |

CP: karboplatiini ja pemetreksedi; LY: elinvuosi (life year); QALY: laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year).

#### 4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin liittyvää epävarmuutta skenaario- ja herkkyysanalyysien avulla. Yksisuuntaisen herkkyysanalyysin tuloksia on esitetty tornadokuvaajana **liitekuviossa 11a**. Herkkyysanalyysin perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos oli herkkä muutoksille amivantamabi-yhdistelmähoidon ja kemoterapiahoidon erillisille sovituksille.

Probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset on esitetty **liitekuvioissa 11b ja 11c**. Parametreihin liittyvää epävarmuutta on nähtävissä erityisesti QALY-arvoissa.

Tuloksia skenaarioanalyysistä, joissa nähtiin [REDACTED] muutos perusanalyysin tulokseen nähden on esitetty **liitetaulukossa 11d**. Skenaarioanalyysin tulosten perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos oli herkkä muutoksille mallin aikahorisontissa, hoidon vaihtamisen sovittamisen menetelmän valinnassa, amivantamabin OS-mallinnuksen jakauman valinnassa sekä taustaelämänlaadun valinnassa.

## 4.3 Fimean skenaarioanalyysit

Fimea tuotti omia skenaarioanalyysijä myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallilla, sillä tiettyjen parametrien muutosten kokonaisvaikutuksia ICER:iin haluttiin tutkia tarkemmin.

Kliinisissä tutkimuksissa mitattuja terveyteen liittyvän elämänlaadun tuloksia painotetaan kustannusvaikuttavuusanalyysissä tietyn maan populaationormilla eli tariffilla. Myyntiluvan haltija on käyttänyt perusanalyysissä tanskalaisia tariffeja. Perusteluna tälle oli, että Tanska on maantieteellisesti ja kulttuurisesti lähempänä Suomea kuin Yhdistyneet kuningaskunnat (UK), ja muista pohjoismaista kuin Tanskasta ei ole julkaistu omia tariffeja. Fimean arviointiryhmän mukaan on hyväksyttävää käyttää tanskalaista tariffia, sillä on ymmärrettävää, ettei vuodelta 1999 olevia suomalaisia painotuksia ole käytetty terveystaloudellisen mallin pohjana (34). Kansainvälisiin monikeskustutkimuksiin perustuvissa terveystaloudellisissa analyyseissä, joissa tariffin valintaa ei ole voitu tehdä yksiselitteisesti tutkittujen potilaiden mukaan, on kuitenkin usein käytetty UK:n tariffia. Tästä syystä tariffin valinnan vaikutusta haluttiin tutkia tarkemmin yhdessä eri kemoterapiahaaran hoidon vaihtamisen adjustointimenetelmien kanssa myyntiluvan haltijan esittämien yksisuuntaisten skenaarioanalyysien lisäksi.

Myyntiluvan haltija oli perustellut kattavasti, miksi IPCW-menetelmä oli valikoitunut perusanalyysiin. Kaikkien eri menetelmien tuottamia tuloksia verrattiin amivantamabin tehoa tutkivan faasin I CHRYSALIS-tutkimuksen tuloksiin sekä vielä julkaisemattoman retrospektiivisen, havainnoivan RWE-kohorttitutkimuksen (NECTAR) tuloksiin. Myyntiluvan haltijan mukaan kaikista menetelmistä IPCW:llä saadut tulokset vastasivat parhaiten CHRYSALIS- ja NECTAR-tutkimusten tuloksia. IPCW-menetelmä nojaa oletukseen, että analyyseissä ei ole mittaamattomia sekoittavia muuttujia, mikä tarkoittaa sitä, että tietoa pitää olla saatavilla sekä lähtötilanteesta että aikariippuvaisista muuttujista, jotka ennustavat hoidon vaihtamista ja taudin ennustetta. Vaikka myyntiluvan haltija oli käyttänyt sekoittavien muuttujien tunnistamiseen asiantuntijoita, ei kuitenkaan voida sanoa varmasti, etteikö joitakin sekoittavia muuttujia olisi jäänyt tunnistamatta. Näin ollen myös muut vaihtoehtoiset menetelmät ovat mahdollisia, eikä pystytä täysin luotettavasti sanomaan, että IPCW-menetelmä olisi paras.

RPSFT- ja TSE-menetelmät ovat sellaisia, joilla pyritään poistamaan hoidon vaihtamisen vaikutusta lyhentämällä potilaiden elinaikaa. NICE:n TSD16-menetelmäohjeen mukaan RPSFT- ja TSE-menetelmillä tulisi tehdä uudelleen sensuroitu analyysi (rc) ja analyysi ilman uudelleen sensurointia (nrc) (35). Myyntiluvan haltijan mukaan uudelleen sensurointia käytettäessä kemoterapiahaaran seuranta-aika pieneni merkittävästi, mikä johti informaation katoamiseen ja lisääntyneeseen epävarmuuteen. Harhan pienentämiseksi RPSFT- ja TSE-menetelmistä ensisijaisia vaihtoehtoja tässä tapauksessa ovat analyysit ilman uudelleen sensurointia (nrc).

Eri menetelmistä IPCW ja TSE hyödyntävät bootstrap-menetelmää, mikä tuottaa tarkempia estimaatteja ja kapeampia luottamusvälejä, joten ne tuottavat robustimpia estimaatteja kuin

RPSFT-menetelmä. Siten ensisijaisena vaihtoehtona IPCW-menetelmälle Fimean arviointiryhmä näkee analyysin TSE-menetelmällä ilman uudelleen sensurointia. Kaikki eri vaihtoehdot on kuitenkin selkeyden vuoksi esitetty.

Fimean omat skenaarioanalyysit tehtiin myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallilla, jossa muutettiin vain tässä esitettyjä parametreja. Muita muutoksia malliin ei tehty. Skenaarioanalyysien tulokset on esitetty **taulukossa 14**.

**Taulukko 14.** Fimean arviointiryhmän skenaarioanalyysit myyntiluvan haltijan malliin perustuen.

| Kategoria         | Parametrit               | Inkr. kustannus (€) | Inkr. QALY | ICER (€/QALY) |
|-------------------|--------------------------|---------------------|------------|---------------|
| Perusanalyysi     | IPCW + Tanskan tariffi   | 135 904             | 1,56       | 87 059        |
| Skenaarioanalyysi | RPSFT nrc + UK:n tariffi | ██████              | ████       | 126 408       |
|                   | RPSFT rc + UK:n tariffi  | ██████              | ████       | 115 889       |
|                   | TSE nrc + UK:n tariffi   | ██████              | ████       | 107 425       |
|                   | TSE rc + UK:n tariffi    | ██████              | ████       | 83 493        |

**Nrc:** ei tehty uudelleen sensurointia, **rc:** uudelleen sensurointi tehty.

## 4.4 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä amivantamabi-yhdistelmähoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde kemoterapiaan verrattuna on 87 000 €/QALY. Fimean arviointiryhmä ei kokenut tarvetta Fimean erilliselle perusanalyysille. Sen sijaan Fimea esitti omia skenaarioanalyysijään eri hoidon vaihtamisen menetelmillä yhdistettynä UK:n elämänlaatatutariifiin.

Kustannusvaikuttavuusmalli perustuu pääosin PAPILLON-tutkimuksen tuloksiin. Satunnaistettuun tutkimukseen pohjautuva analyysi on lähtökohtaisesti luotettava tapa hoidon tehon osoittamiseen. PAPILLON-tutkimuksessa seuranta-aika oli kuitenkin melko lyhyt, eikä viimeisimpänä tiedonkeruun katkaisuaikakohtana (31.10.2023) amivantamabi-yhdistelmähaarassa oltu vielä saavutettu elossaolon mediaaniaikaa. Fimean arviointiryhmän mukaan OS-tulosten ekstrapolointiin liittyy suurta epävarmuutta amivantamabi- ja kemoterapiahaaran potilailla. Amivantamabi-yhdistelmähoitoa saavat potilaat näyttäisivät mallin mukaan elävän vuosia taudin etenemisen jälkeen, vaikka amivantamabi-yhdistelmähoito on lopetettu. Tämä voi johtua siitä, että amivantamabi-yhdistelmähoidon vaikutuksen kesto on poikkeuksellisen pitkä, vaikutus alkaa vasta taudin etenemisen jälkeen tai jatkohoito olisi erittäin hyvin toimiva. Tässä tapauksessa on epätodennäköistä, että jatkohoito olisi erittäin hyvin toiminut, sillä myös kemoterapiahaarassa olleet potilaat saavat samoja jatkohoitoja, eikä heillä nähdä samankaltaista vaikutusta OS-sovitteessa. Epävarmuus OS-tulosten ekstrapolointiin liittyen tulee esille myös myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysissä, missä AIC:n ja BIC:n mukaan soveltuvamman eksponentiaalisen OS-sovitteen käyttäminen laskee ICER:iä ██████████, kun taas splini-mallin käyttö kasvattaa ICER:iä ██████████.

Myös kemoterapiahaaran OS-tulosten mallinnukseen liittyy epävarmuutta, sillä PAPILLON-tutkimuksessa kemoterapiaa saaneilla potilailla oli mahdollista vaihtaa crossover-tutkimusasetelmassa saamaan amivantamabi-monoterapiaa. PAPILLON-tutkimuksessa 78 potilasta sai amivantamabia crossover-asetelmassa, minkä lisäksi sitä voitiin saada jatkohoitona ilman tutkimuksen crossover-asetelmaan kuulumista. Tämä aiheuttaa harhaa tutkimuksen ITT-populaation OS-tuloksiin. Jos ekstrapolaatiojakaumien sovitus tehtäisi suoraan ITT-populaation tuloksiin, se voisi yliarvioida kemoterapiahaaran potilaiden elossaoloaikaa johtuen jatkohoitona saatavan amivantamabi-monoterapian vaikutuksesta. Myyntiluvan haltija on esittänyt skenaarioanalyysissä kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset tilanteessa, jossa kemoterapiahaaran mallinnus on tehty ITT-populaatioon, ja sen analyysin tulos on [REDACTED]. Kuitenkin mitä tahansa hoidon vaihtamisen menetelmää käytetään, sen tulisi tuottaa tässä asetelmassa lähtökohtaisesti parempia estimaatteja amivantamabin tehosta suhteesta pelkkään kemoterapiaan kuin ITT-tulosten käyttäminen.

Hoidon vaihtamisen adjustointiin on erilaisia menetelmiä, jotka tuottavat hieman erilaisia tuloksia. Myyntiluvan haltija on valinnut perusanalyysiin IPCW-menetelmän, mutta myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysistä nähdään, että muut vaihtoehdot kasvattavat ICER:iä jopa [REDACTED]. Vaikka crossover-potilaiden siirtymistä on mallissa adjustoitu, se ei silti poista täysin tähän liittyvää harhaa, eikä adjustoinnin perusteella saatuja tuloksia voida pitää täysin luotettavina.

Elämänlaatutariffin valinta vaikuttaa jonkin verran kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin, mikä nähdään myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysistä, joissa UK:n tariffia käyttäen saadaan tulokseksi [REDACTED]. Tariffin tarkoitus on kuvastaa tutkimukseen osallistuneiden potilaiden elämänlaadun tuntemusta, joten jää epäselväksi kumpi vaihtoehtoista tariffeista (Tanska vai UK) kuvastaisi PAPILLON-tutkimuksen potilasjoukkoa paremmin.

Fimean arviointiryhmä tuotti omia skenaarioanalyys ejään, joissa on yhdistetty eri hoidon vaihtamisen adjustointimenetelmiä UK:n elämänlaatutariffiin. Eri skenaarioista erityisesti TSE nrc -menetelmällä tuotetun analyysin tulos olisi relevantti vaihtoehto IPCW-menetelmälle. Fimea ei ole kuitenkaan skenaarioanalyys eissään tarkastellut erikseen OS-tuloksille eri tilastollisten sovitteiden sopivuutta, vaan analyys eissä on käytetty samoja sovitteita kuin perusanalyysissä. Mikäli TSE-menetelmä valittaisi perusanalyysiin, tulisi tilastollisten sovitteiden sopivuutta tarkastella vielä erikseen. Fimean skenaarioanalyys eistä kuitenkin nähdään, että kaikki eri hoidon sovittamisen menetelmät yhdessä eri elämänlaatutariffin kanssa tuottavat korkeampia ICER-tuloksia verrattuna myyntiluvan haltijan perusanalyysiin. Muutokset ICER:ssä johtuvat pääosin muutoksista mallin tuottamissa inkrementaalisissa QALY:issa, sillä inkrementaaliset kustannukset eivät muutu merkittävästi eri menetelmävaihtoehtojen välillä.

Myyntiluvan haltija on kustannusvaikuttavuusmallissaan olettanut, että kaikki potilaat saavat jatkohoitona platinapohjaista tai ei-platinapohjaista kemoterapiaa tai tyrosiinikinaasin estäjää (TKI). Tämä vastaa osittain Suomessa käytössä olevaa hoitostrategiaa. Amivantamabi-monoterapialla on myyntilupa toisessa linjassa, mutta Palko on antanut sen käytöstä kielteisen suosituksen (36). Fimean tukkumyyntirekisterin mukaan amivantamabia on kuitenkin käytetty jonkin verran. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysi vastaa hoitostrategiaa, jossa amivantamabia ei käytetä toisessa hoitolinjassa, vaan pelkästään ensimmäisessä hoitolinjassa. Se ei ota kantaa siihen, millainen amivantamabin kustannusvaikuttavuus olisi, jos amivantamabi olisi myös toisessa hoitolinjassa käytössä.

Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysiin liittyy huomattavaa epävarmuutta OS-tulosten osalta sekä kemoterapiahaaran hoidon vaihtamisen adjustointiin että kummankin hoitohaaran tulosten ekstrapolointiin liittyen. Sekä Fimean että myyntiluvan haltijan tuottamien skenaarioanalyysien perusteella todellinen amivantamabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde kemoterapiaan verrattuna ensimmäisessä hoitolinjassa on todennäköisesti jossain välillä 76 000–126 000 €/QALY, kun amivantamabia ei ole saatavilla toisessa hoitolinjassa.

## 5 Kustannukset ja budjettivaikutus

Kustannusten ja budjettivaikutuksen arviointi perustuu myyntiluvan haltijan esittämään terveystaloudelliseen mallinnukseen ja sen osana olevaan budjettivaikutusten laskelmaan. Lisäksi Fimea teki oman yksinkertaistetun laskelman potilaskohtaisista kustannuksista ja siihen perustuvasta budjettivaikutuksesta.

### 5.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan esittämissä arvioissa on huomioitu hoidon keskeytyminen jokaisessa syklissä. Potilaskohtaiset kustannukset vastaavat terveystaloudellisella mallilla mallinnettuja kustannuksia.

Fimea teki oman yksinkertaistetun laskelmansa kustannuksista perustuen PAPILLON-tutkimuksen lääkeainekohtaisiin keskimääriin hoidon kestoihin, jotka on esitelty **taulukossa 4**. Molempien laskelmien pohjana oleva annostelu on esitetty **taulukossa 15**. Samassa taulukossa esitetään myös Fimean laskeman suorat syklikohtaiset lääkekustannukset amivantamabi-yhdistelmähoidossa ilman hoitoihin liittyvää muuta samanaikaista lääkitystä. Kokonaiskustannuksia laskettaessa potilaiden alkupainosta johtuvat erot kustannuksissa huomioitiin samassa suhteessa PAPILLON-tutkimuksen potilaiden ominaispiirteiden kanssa.

Fimean laskelma poikkeaa joiltakin osin lääkekustannuksiltaan terveystaloudellisessa mallinnuksessa käytetyistä kustannuksista. Hintatiedot laskelmaan on haettu 1.8.2024 voimassaolevat hinnat, niin että on varmistettu annostelultaan edullisin valmiste, jolla on ollut myyntiä Fimean tukkumyyntirekisterin perusteella.

Laskimoinfuusiona tai injektiona annosteltavien valmisteiden osalta käytettiin tukkuhintoja ja lääkehävikki huomioitiin, kuitenkin niin, että useammasta kerta-annospakkauksesta koostuva monipakkaus voitiin jakaa. Tablettimuotoisten valmisteiden osalta käytettiin arvonlisäverottomia vähittäishintoja eikä lääkehävikkiä huomioitu. Laskelmassa eriytettiin amivantamabi- ja pemetreksedi-hoitojen valmisteyhteenvedonmukaisten muiden samanaikaisen lääkityksien kustannukset. Annostelukustannuksena käytettiin samaa kuin terveystaloudellisessa mallinnuksessa oli käytetty (**liitetaulukko 9b**). Erillisiä annostelukustannuksia ei kuitenkaan laskettu samanaikaiselle lääkitykselle.

**Taulukko 15.** Arvioinnissa mukana olevat lääkkeet, niiden annostelu ja suorat lääkekustannukset hoitosykliä kohden.

| Lääkeaine    | Annostelu                                                                                               | Lääkekustannukset per 1-4 hoitosykli | Lääkekustannukset per seuraavat hoitosykliä (5-) |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Amivantamabi | < 80 kg:<br>1 400 mg/viikko 4 kertaa <sup>a</sup> , siten 1 750 mg 3 viikon välein, kunnes tauti etenee | 5 112,44 €                           | 6 390,55 €                                       |
|              | ≥ 80 kg:<br>1 750 mg/viikko 4 kertaa <sup>a</sup> , siten 2 100 mg 3 viikon välein, kunnes tauti etenee | 6 390,55 €                           | 7 668,66 €                                       |
| Karboplatini | 550 mg 3 viikon välein, 4 sykliä                                                                        | 45,00 €                              | -                                                |
| Pemetreksedi | 885 mg 3 viikon välein, kunnes tauti etenee                                                             | 78,00 €                              | 78,00 €                                          |

<sup>a</sup> Ensimmäinen annos jaetaan päiville 1 ja 2.

## 5.2 Potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltijan arvio amivantamabi-hoidon potilasmäärästä perustui Suomen syöpärekisterin mukaiseen keuhkosityövän ilmaantuvuuteen vuonna 2022 ja katsausartikkeliin (**taulukko 16**). Arvion mukaan Suomessa olisi vuosittain yhteensä [REDACTED] amivantamabin käyttöaiheen mukaista potilasta. Näistä [REDACTED] olisi soveltuvia amivantamabi-hoidolle, koska osa potilaista ei siedä kemoterapiahoitoa tai tauti havaitaan niin myöhään, että amivantamabi-hoito ei ole heille mahdollinen.

**Taulukko 16.** Myyntiluvan haltijan arvio amivantamabi-yhdistelmähoidolle soveltuvasta vuosittaisesta potilasmäärästä.

| Selite                                                                                                            | Potilasmäärä | Lähde                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------|
| Keuhkosityöpöpotilaita yhteensä                                                                                   | 2 947        | Suomen syöpärekisteri vuonna 2022 (2) |
| Ei-pienisoluihin keuhkosityöpä [REDACTED]                                                                         | [REDACTED]   | (37)                                  |
| Aktivoivia EGFR-mutaatioita, [REDACTED]                                                                           | [REDACTED]   | (37)                                  |
| EGFR eksoni 20 insertiomutaatioita, [REDACTED]                                                                    | [REDACTED]   | (37)                                  |
| Amivantamabi-hoidolle soveltuvat potilaat (osa ei sovellu saamaan kemoterapiaa tai tauti havaitaan liian myöhään) | [REDACTED]   | Myyntiluvan haltijan arvio            |

Fimean klinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan arvioitu potilasmäärä vaikuttaa oikeasuuntaiselta, joskin eksoni 20 insertiomutaation omaavia potilaita, joille amivantamabi-yhdistelmähoidon soveltuvuutta arvioitaisiin voisi olla yhteensä jopa 20 myyntiluvan haltijan arvioiman [REDACTED] potilaan sijaan. Tosin osalle potilaista amivantamabi-hoito ei olisi mahdollinen esimerkiksi alentuneen yleistilan takia. Kirjallisuuden mukaan EGFR eksoni 20 mutaatioita on muualla maailmassa todettu olevan noin 12 % EGFR-mutaatioista (22). Lisäksi primääristi levinneitä tauteja on 50 % keuhkosityövistä ja paikallisesti hoidetuistakin 30–55 % kehittää myöhemmin etäpesäkkeitä (38). Näin ollen parantavasti leikattuja voisi olla

keuhkosyövästä 22–35 %. Tarkkaa amivantamabi-yhdistelmähoidolle soveltuvaa potilasmäärää on haastava arvioida.

## 5.3 Potilaskohtaiset kustannukset

Myyntiluvan haltijan arvioimat potilaskohtaiset kustannukset on esitelty **taulukossa 17**. Kustannukset vastaavat terveystaloudellisen mallinnuksen tulosta, jos mallinnuksen ajanjakso olisi yksi vuosi eikä diskonttokorkoa käytettäisi. Vuosikustannuksen perusteella on laskettu keskimääräiset kuukausittaiset kustannukset. Potilaskohtaisissa kustannuksissa on esitetty ainoastaan suorat lääke- ja annostelukustannukset.

**Taulukko 17.** Arvioitavan hoidon ja vertailuhoidon ensimmäisen vuoden potilaskohtaiset kustannukset myyntiluvan haltijan arvion mukaan.

|                                         | Amivantamabi-yhdistelmähoito | Kemoterapia <sup>a</sup> |
|-----------------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| <b>Kokonaiskustannus kuukaudessa, €</b> | ■■■■                         | ■■■                      |
| • Lääkekustannus                        | ■■■■                         | ■                        |
| • Annostelukustannus                    | ■■■                          | ■■■                      |
| <b>Kokonaiskustannus vuodessa, €</b>    | ■■■■■                        | ■■■■■                    |

<sup>a</sup> Sisältää karboplatiinin ja pemetreksedin.

Fimean laskemat potilaskohtaiset kustannukset on esitetty **taulukossa 18**. Laskelma perustuu **taulukossa 4** esitettyihin lääkeainekohtaisiin keskimääräisiin hoitosykliden määriin. Pemetreksedi-hoitoon liittyvän foolihappohoidon osalta laskelma perustui pemetreksedi-hoidon keskimääräiseen hoidon kestoon kuukausissa. Eksoni 20 insertiomutaatioiden testauksesta aiheutuvaa lisäkustannusta ei ole huomioituna laskelmissa, sillä oletetaan, että testaus tehdään rutiininomaisesti kaikille potilaille.

**Taulukko 18.** Amivantamabi-hoidon ja kemoterapian potilaskohtaiset kustannukset laskettuna keskimääräiselle hoidon kestolle Fimean arvion mukaan.

| Hoito                                     | Lääkekustannukset (€) | Annostelukustannukset (€) | Samanaikainen muu lääkitys (€) | Yhteensä (€) |
|-------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------|
| Amivantamabi-yhdistelmähoito <sup>a</sup> | 88 625                | 4 714                     | 109                            | 93 448       |
| Kemoterapia <sup>a</sup>                  | 1 015                 | 3 387                     | 72                             | 4 474        |

<sup>a</sup> PAPILLON-tutkimuksen mukaan toteutunut keskimääräinen hoidon kesto, kustannukset laskettu lääkeainekohtaisten hoidon kestojen perusteella, jotka on esitetty **taulukossa 4**.

## 5.4 Budjettivaikutukset

**Taulukossa 19** esitetyt myyntiluvan haltijan arviot budjettivaikutuksesta perustuvat ■■■■ uuteen EGFR eksoni 20 insertiomutaatioita ilmentävään potilaaseen vuosittain sekä prosentuaalisiin markkinaosuuksiin. Budjettivaikutuksen laskelmissa kustannuksiin on huomioituna kaikki terveystaloudsmallinnuksessa huomioidut, **luvussa 4.1.6** esitellyt, kustannukset. Ensimmäisenä vuotenaan potilaiden oletetaan tulevan hoitoon uusina potilaina

ja heidän kustannuksiaan katsotaan viiden vuoden ajanjaksolle yhdessä myöhempinä vuosina hoitoon tulevien potilaiden kanssa. Näin ollen myyntiluvan haltijan mukaan budjettivaikutus olisi yhteensä [REDACTED] euroa vuosina 2024–2028.

**Taulukko 19.** Myyntiluvan haltijan arvio amivantamabi-yhdistelmähoidon budjettivaikutuksesta ensimmäisenä viitenä vuotena.

| Kustannukset (€)                                | 2024       | 2025       | 2026       | 2027       | 2028       |
|-------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Nykytilanne</b>                              | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmähoito | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| <b>Arvioitava hoito osana palveluvalikoimaa</b> | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Amivantamabi-yhdistelmähoito                    | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmähoito | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| <b>Budjettivaikutus</b>                         | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| <b>Kumulatiivinen budjettivaikutus</b>          | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Fimean yksinkertaistetun potilaskohtaisten kustannusten laskelman perusteella yhden potilaan hoito amivantamabilla aiheuttaisi noin 89 000 € lisäkustannuksen verrattuna kemoterapiahoitoon. Myyntiluvan haltijan arvioimalla [REDACTED] potilasmäärällä tämä tarkoittaisi [REDACTED] lisäkustannusta.

## 5.5 Pohdinta

Myyntiluvan haltijan arvioima potilasmäärä on hieman pienempi kuin mitä vuonna 2022 Fimean amivantamabia käsittelevässä arviointiraportissa on esitetty soveltuvaksi toisen linjan hoitoon (3). Tämä selittyy niin potilasmäärälaskelmien perusteena olevan keuhkosityövän yleisen esiintyvyyden laskuna kuin muutoksena arviosta eksoni 20 insertiomutaatioiden osuudesta keuhkosityövässä.

Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan eksoni 20 insertiomutaation omaavia potilaita voisi olla yhteensä jopa 20, myyntiluvan haltijan arvioiman [REDACTED] sijaan. Kuitenkaan kaikki potilaat eivät olisi kuntoisuutensa puolesta soveltuvia amivantamabi-yhdistelmähoidolle. Tämä Fimean kliinisen asiantuntijan eri kirjallisuuslähteisiin perustuva arvio on myös lähempänä myyntiluvan haltijan esittämää aiempaa potilasmääräarviota, joka on toimitettu Fimean arviointiraporttiin, jossa arvioitiin amivantamabia monoterapiana toisessa hoitolinjassa (3).

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutuslaskelmat perustuvat samoihin kustannustietoihin kuin terveystaloudellisessa mallinnuksessa ja antavat näin yhtenäisen kuvan hoidon kustannuksista ja niihin perustuvasta kustannusvaikuttavuudesta. Potilasmääräarvio budjettivaikutuksen osalta on kuitenkin teoreettinen. Laskelmassa lähdetään tilanteesta, että [REDACTED] potilasta ovat hoitonaiveja potilaita, joilla on eksoni 20 insertiomutaatio ja joille aloitetaan hoito joko amivantamabi-yhdistelmähoidolla tai kemoterapialla. Seuraavina vuosina hoidetaan saman verran uusia hoitonaiveja potilaita. Uudet potilaat jaetaan

vuosittain hoidoille prosentuaalisesti arvioitujen markkinaosuuksien mukaan. Koska osan potilaista oletetaan aiheuttavan kustannuksia yli vuoden, kustannukset kumuloituvat seuraaville tarkasteltaville vuosille. Myyntiluvan haltijan mukaan budjettivaikutus olisi yhteensä [REDACTED] euroa vuosina 2024–2028.

Fimea halusi esittää yksinkertaistetun laskelman perustuen tutkimuksen mukaisiin keskimääräisiin hoidon kestoihin lääkeaineittain ja arvoituun potilasmäärään. Yksinkertaistetusta laskelmasta puuttuvat eksoni 20 insertiomutaatioiden testaamisesta aiheutuvat kustannukset, jatkohoitojen kustannukset, haittatapahtumien hoitoon liittyvät kustannukset, terveydenhuollon resurssien kustannukset seurannan osalta ja terminaalihoidon kustannukset. Laskelma on tehty, vastaavasti kuin myyntiluvan haltijan laskelmassa, verrattuna ainoastaan karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmähoitoon. Myös sisplatiiniin pohjautuva kemoterapia voisi olla potilaille vaihtoehto, mutta sen kustannuksia ei ole laskettu erikseen. Yksinkertaistettu laskelma antaa kuitenkin kuvaa ensimmäisen linjan amivantamabi-yhdistelmähoidon lääke- ja annostelukustannuksista aiheutuvan budjettivaikutuksen osalta. Yksinkertaistettu amivantamabi-yhdistelmähoidon budjettivaikutus keskimääräisillä hoidon kestoilla laskettuna on Fimean arvion mukaan noin 89 000 € potilasta kohden verrattuna kemoterapiahoitoon.

## 6 Johtopäätökset

- Amivantamabi-yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta edennyttyä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla aikuispotilailla, joilla on aktivoivia epidermaalisen kasvutekijäreseptorin eksonin 20 insertiomutaatioita, on tutkittu faasin III satunnaistetussa, avoimessa PAPILLON-tutkimuksessa, jossa amivantamabi-yhdistelmähoitoa verrattiin karboplatiinin ja pemetreksedin yhdistelmähoitoon.
- PAPILLON-tutkimuksen primäärianalyysiajakohdassa (3.5.2023) elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli amivantamabi-haarassa 11,4 kuukautta ja kemoterapiahaarassa 6,7 kuukautta. Amivantamabi-haarassa kuusi potilasta saavutti täydellisen vasteen ja 105 osittaisen vasteen, objektiivisen vasteosuuden ollessa 73 %. Kemoterapiahaarassa täydellisen vasteen saavutti yksi potilas ja osittaisen vasteen 71 potilasta, kun objektiivinen vasteosuus oli 47 %.
- PAPILLON-tutkimuksessa elossaoloajasta tehtiin ad-hoc-analyysi tiedonkeruun ajankohdalta 31.10.2023, jolloin OS-tapahtumia oli amivantamabi-haarassa 40 ja kemoterapiahaarassa 52. Tässä ajankohdassa kemoterapiahaaran arvioitu elossaolon mediaaniaika oli 28,6 kuukautta, mutta amivantamabi-haarassa elossaolon mediaaniaikaa ei oltu saavutettu eikä se ollut arvioitavissa.
- PAPILLON-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät amivantamabi-yhdistelmähoidosta muita potilaita enemmän.
- Tutkimuksen amivantamabi-haarassa kaikilla ja kemoterapiahaarassa lähes kaikilla potilailla havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma. Vähintään kolmannen asteen haittatapahtuma havaittiin 75 %:lla potilaista amivantamabi-haarassa ja 54 %:lla potilaista kemoterapiahaarassa. Amivantamabi-haarassa yleisimmät haittatapahtumat olivat neutropenia, kynsivallitulehdus ja ihottuma, joita kutakin havaittiin yli puolella hoitoa saaneista. Vähintään kolmannen asteen haittatapahtumista yleisimmät olivat neutropenia, leukopenia ja ihottuma.
- Myyntiluvan haltijan esittämän kustannusvaikuttavuusanalyysin mukaan amivantamabi-yhdistelmähoitoa saavien potilaiden oletettaisiin elävän 1,9 vuotta ja 1,6 laatupainotettua elinvuotta pidempään kuin kemoterapiahoitoa saavat potilaat. Vastaavasti amivantamabi-yhdistelmähoidon kustannukset olisivat noin 136 000 € korkeammat kuin kemoterapiahoidolla. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde olisi perusanalyysin mukaan 87 000 €/QALY.
- Fimea toteutti omia skenaarioanalyyskejä, joissa yhdistettiin kemoterapiahaaran hoidon vaihtamisen adjustointimenetelmiä UK:n elämänlaatatutariin. Tulokset olivat välillä 83 000–126 000 €/QALY.
- Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalliin liittyy epävarmuutta erityisesti OS-tulosten osalta. Kemoterapiahaaran hoidon vaihtamisen mallinnus ja OS-tulosten ekstrapolointi pitkälle tulevaisuuteen aiheuttavat suurta epävarmuutta, eikä kustannusvaikuttavuusanalyysin tulosta voi pitää täysin luotettavana. Fimean arviointiryhmän mukaan todellinen inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on todennäköisesti välillä 76 000–126 000 €/QALY.
- Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusten arviointi perustuu kustannusvaikuttavuusmalliin ja arvio budjettivaikutuksesta ensimmäiselle viidelle vuodelle olisi yhteensä [REDACTED] euroa. Fimean arviointiryhmä teki oman

yksinkertaisen laskelmansa potilaskohtaisista lääke- ja annostelukustannuksista ja sen arvion mukaan potilaskohtainen budjettivaikutus olisi noin 89 000 €.

- Myyntiluvan haltijan potilasmääräarvio on [REDACTED] vuosittain. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan arvio on oikeaa suuruusluokkaa. Eksoni 20 insertiomutaation omaavia potilaita, joille amivantamabi-yhdistelmähoidon soveltuvuutta arvioitaisiin voisi kuitenkin olla yhteensä jopa 20 myyntiluvan haltijan arvioiman [REDACTED] potilaan sijaan. Tarkkaa amivantamabi-yhdistelmähoidolle soveltuvaa potilasmäärää on haastava arvioida, koska osalle potilaista hoito ei olisi mahdollinen esimerkiksi alentuneen yleistilan takia.

# Lähteet

1. Larønningen S, Arvidsson G, Bray F, ym. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 9.4 (29.08.2024). Association of the Nordic Cancer Registries. 2024 [Viitattu 12.9.2024]. <https://nordcan.iarc.fr/en>
2. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus - Syöpärekisteri. Keuhkot, henkitorvi (C33-34). [Viitattu 12.9.2024]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>
3. Oravilahti T, Kotajärvi J, Lamminsalo M. Amivantamabi ei pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2022. 2022 [Viitattu 20.6.2024]; <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-35-7>
4. Knuuttila A. Keuhkosyövät. Lääkärin käsikirja. 2023 [Viitattu 25.6.2024]. <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt00184?toc=23180>
5. Zhang Y, Vaccarella S, Morgan E, ym. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. *Lancet Oncol.* 11 2023;24(11):1206–18. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00444-8
6. Ficanin ja Suomen keuhkosyöpäryhmä ry:n tukema hoitosuosituustyöryhmä. Hoitosuositus: Ei-pienisoluisen keuhkosyöpä (NSCLC) ja pienisoluisen (SCLC) keuhkosyöpä. 12.4.2023 päivitetty kansallinen keuhkosyövän hoitosuositus, korvaa aiemmat työryhmän hoitosuositukset. 2023.
7. Riess JW, Gandara DR, Frampton GM, ym. Diverse EGFR Exon 20 Insertions and Co-Occurring Molecular Alterations Identified by Comprehensive Genomic Profiling of NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology.* 1 10 2018;13(10):1560–8. DOI:10.1016/j.jtho.2018.06.019
8. Oxnard GR, Lo PC, Nishino M, ym. Natural History and Molecular Characteristics of Lung Cancers Harboring EGFR Exon 20 Insertions. *Journal of Thoracic Oncology.* 2 2013;8(2):179–84. DOI:10.1097/JTO.0b013e3182779d18
9. Arcila ME, Nafa K, Chaft JE, ym. EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Lung Adenocarcinomas: Prevalence, Molecular Heterogeneity, and Clinicopathologic Characteristics. *Mol Cancer Ther.* 1 2 2013;12(2):220–9. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-12-0620
10. 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.* 29 11 2016;7(48):78985–93. DOI:10.18632/oncotarget.12587
11. Burnett H, Emich H, Carroll C, ym. Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review. *PLoS One.* 1 3 2021 [Viitattu 12.8.2024];16(3):e0247620. DOI:10.1371/JOURNAL.PONE.0247620
12. 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. 1 12 2021 [Viitattu 12.8.2024];162:154–61.  
DOI:10.1016/j.lungcan.2021.10.020
13. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, ym. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 1 4 2023;34(4):339–57. DOI:10.1016/j.annonc.2022.12.009
  14. Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, ym. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. Annals of Oncology. 1 8 2015;26(8):1573–88. DOI:10.1093/annonc/mdv187
  15. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, ym. ESMO Non-Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Living Guidelines, v1.1 March 2024. Annals of Oncology. 1 4 2023;34(4):358–76. DOI:10.1016/j.annonc.2022.12.013
  16. Duodecim. Keuhkosityöpä, Käypä hoito -suosituksen historiatiedot. [Viitattu 25.6.2024]. <https://www.kaypahoito.fi/nix01248>
  17. Hendriks L, Cortiula F, Mariamidze E, ym. ESMO Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Living Guidelines, v1.1 July 2024. Ann Oncol. 2023;34(4):339–57.
  18. Amivantamabi. Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005454/II/0010. European medicines agency EMA. 2024 [Viitattu 18.7.2024]. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240627162738/anx\\_162738\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240627162738/anx_162738_fi.pdf)
  19. Komission täytäntöönpanopäätös, myyntiluvan myöntämisestä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti ihmisille tarkoitetulle lääkkeelle ”Rybrevant - amivantamabi” ja päätöksen C(2021)9440(final) kumoamisesta. annettu 27.6.2024. [Viitattu 18.7.2024]. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240627162738/dec\\_162738\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240627162738/dec_162738_fi.pdf)
  20. Amivantamabi. Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005454/II/0011. European medicines agency EMA. 2024 [Viitattu 26.9.2024]. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240822163786/anx\\_163786\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240822163786/anx_163786_fi.pdf)
  21. Rybrevant. Amivantamabi. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 17.7.2024. [Viitattu 18.7.2024]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rybrevant-h-c-005454-ii-0010-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rybrevant-h-c-005454-ii-0010-epar-assessment-report_en.pdf)
  22. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, ym. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions . New England Journal of Medicine. 30 11 2023 [Viitattu 20.6.2024];389(22):2039–51.  
DOI:10.1056/NEJMOA2306441/SUPPL\_FILE/NEJMOA2306441\_DATA-SHARING.PDF
  23. Paz-Ares L. 7P - Patient-relevant endpoints from PAPILLON: Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment of EGFR exon 20 insertion-mutated (Ex20ins) advanced NSCLC. European Lung Cancer Congress, March 20–23, 2024. [Viitattu 26.8.2024]; <https://oncologypro.esmo.org/meeting->

- resources/european-lung-cancer-congress-2024/patient-relevant-endpoints-from-papillon-amivantamab-plus-chemotherapy-vs-chemotherapy-as-first-line-treatment-of-egfr-exon-20-insertion-mutated
24. Press release: Janssen Submits Marketing Authorisation Application to the European Medicines Agency Seeking Approval of Lazertinib, in combination with RYBREVANT®▼ (amivantamab), for the First-Line Treatment of Patients with EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. [Viitattu 26.6.2024]. <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/janssen-submits-marketing-authorisation-application-to-the-european-medicines-agency-seeking-approval-of-lazertinib-in-combination-with-rybrevant-amivantamab-for-the-first-line-treatment-of-patients-with-egfr-mutated-non-small-cell-lung-cancer>
  25. Komission täytäntöönpanopäätös ihmisille tarkoitetulle lääkkeelle “Rybrevant - amivantamabi” päätöksellä C(2024)4605(final) myönnetyn myyntiluvan muuttamisesta. Annettu 22.8.2024. [Viitattu 10.9.2024]. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240822163786/dec\\_163786\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240822163786/dec_163786_fi.pdf)
  26. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, ym. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(21). DOI:10.1200/JCO.2007.15.0375
  27. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, ym. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 17 2021 [Viitattu 22.8.2024];19(4):579–91. DOI:10.1007/S40258-021-00639-3
  28. Haltia O, Färkkilä N, Roine RP, ym. The indirect costs of palliative care in end-stage cancer: A real-life longitudinal register- and questionnaire-based study. *Palliat Med*. 12 2018 [Viitattu 26.8.2024];32(2):493–9. DOI:10.1177/0269216317729789
  29. Atezolizumab in combination for treating metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer. 2019 [Viitattu 26.8.2024]; [www.nice.org.uk/guidance/ta584](http://www.nice.org.uk/guidance/ta584)
  30. Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. 2018 [Viitattu 26.8.2024]; [www.nice.org.uk/guidance/ta531](http://www.nice.org.uk/guidance/ta531)
  31. TYKS. Palveluhinnasto 2022 Somaattinen ja psykiatrinen hoito. [Viitattu 26.8.2024]; <https://www.tyks.fi/sites/default/files/2022-10/Tyks%20Palveluhinnasto%202022.pdf>
  32. Pirkanmaan hyvinvointialueen hinnastot 2024 | Pirkanmaan hyvinvointialue. [Viitattu 26.8.2024]. [https://pirha.cloudnc.fi/fi-FI/Toimielimet/Aluehallitus/Kokous\\_11122023/Pirkanmaan\\_hyvinvointialueen\\_hinnastot\\_2\(13594\)](https://pirha.cloudnc.fi/fi-FI/Toimielimet/Aluehallitus/Kokous_11122023/Pirkanmaan_hyvinvointialueen_hinnastot_2(13594))
  33. Mäklin S, Kokko P. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (Institute of Health and Welfare). 2021 [Viitattu 14.8.2024]; <https://www.julkari.fi/handle/10024/142882>
  34. Ohinmaa A, Sintonen H. Inconsistencies and Modelling of the Finnish EuroQol (EQ-5D) preference values. In EuroQol Plenary Meeting 1998 Oct 1 (pp 1-2) Health Economics and Health System Research, University of Hannover.

35. Latimer NR, Abrams KR. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 16: ADJUSTING SURVIVAL TIME ESTIMATES IN THE PRESENCE OF TREATMENT SWITCHING REPORT BY THE DECISION SUPPORT UNIT. 2014 [Viitattu 6.9.2024]; <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/treatment-switching>
36. Palveluvalikoimaneuvosto. Suositus amivantamabista ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. 2022 [Viitattu 28.8.2024]. [https://palveluvalikoima.fi/documents/1237350/138112629/Amivantamabi+suositus\\_+hyv%C3%A4ksytty+271022.pdf/65273fa9-6e2a-4398-dcd4-018cce65b7d2/Amivantamabi+suositus\\_+hyv%C3%A4ksytty+271022.pdf?t=1666933477801](https://palveluvalikoima.fi/documents/1237350/138112629/Amivantamabi+suositus_+hyv%C3%A4ksytty+271022.pdf/65273fa9-6e2a-4398-dcd4-018cce65b7d2/Amivantamabi+suositus_+hyv%C3%A4ksytty+271022.pdf?t=1666933477801)
37. Koivunen JP, Iivanainen S. Edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän lääkehoito: molekyyli-genetiikka, täsmälääkkeet ja immuno-onkologia tiennäyttäjinä. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. 2021;137(24):2653–8.
38. Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. Transl Lung Cancer Res. 2014;3(4). DOI:10.3978/j.issn.2218-6751.2013.12.05
39. 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. 34 2019 [Viitattu 4.9.2024];22(4):328–35. DOI:10.1080/13696998.2019.1569457

# Liitteet

**Liite 1.** Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät amivantamabi-yhdistelmähoitoon edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa.

| Maa (arviointiviranomainen)                               | Arvioinnin tai suosituksen tilanne 13.9.2024.                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Englanti ja Wales ( <a href="#">NICE</a> )                | Arviointi kesken. Arvioitu valmistumispäivä 30.4.2025.                                                                         |
| Espanja ( <a href="#">AEMPS</a> )                         | Arviointi kesken. Aikataulusta ei ole tietoa.                                                                                  |
| Irlanti ( <a href="#">NCPE</a> )                          | Ei tietoa.                                                                                                                     |
| Italia ( <a href="#">AIFA</a> )                           | Ei tietoa.                                                                                                                     |
| Kanada ( <a href="#">CADTH</a> )                          | Arviointi kesken. Aikataulusta ei ole tietoa.                                                                                  |
| Norja ( <a href="#">Nye Metoder</a> )                     | Arviointi kesken. Odotetaan yrityksen hakemusta. Aikataulusta ei ole tietoa.                                                   |
| Ranska ( <a href="#">HAS</a> )                            | Otettu käyttöön ennakkomenettelyssä.                                                                                           |
| Ruotsi ( <a href="#">TLV</a> / <a href="#">NT-rådet</a> ) | Arviointi kesken. NT-rådet suosittaa 12.9.2024 antamassaan lausunnossa pidättäytymään käytöstä ennen arvioinnin valmistumista. |
| Saksa ( <a href="#">IQWiG</a> / <a href="#">G-BA</a> )    | Arvioinnin aloittamista lykätty.                                                                                               |
| Skotlanti ( <a href="#">SMC</a> )                         | Ei tietoa.                                                                                                                     |
| Tanska ( <a href="#">Medicinrådet</a> )                   | Arviointi kesken. Yrityksen tulisi jättää hakemus 17.10.2024 mennessä.                                                         |

**Liite 2.** PAPILLON-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (21).

Inclusion Criteria:

- Participants had to be  $\geq 18$  years of age (or the legal age of consent in the jurisdiction in which the study took place).
- Participants had to have:
  - histologically or cytologically confirmed, locally advanced or metastatic, nonsquamous NSCLC with documented primary EGFR exon 20ins mutations
  - measurable disease according to RECIST v1.1
  - ECOG performance status 0 or 1.
  - adequate organ and bone marrow function.

Exclusion Criteria:

- Participants having received any prior systemic treatment for locally advanced or metastatic disease including prior therapy with investigational EGFR TKI agents targeting Exon20ins mutations, including TAK788 or poziotinib.
- Evidence of synchronous NSCLC disease.
- Untreated brain metastases.

Eligibility criteria for inclusion in the Crossover phase:

- Participants could not have received any intervening systemic anti-cancer therapy or investigational therapy following discontinuation of assigned Arm B (CP arm) study treatment.
- Any unresolved toxicities from prior therapy should have resolved to NCI-CTCAE  $\leq$  Grade 1 severity (except for alopecia, which may be Grade 2) at the time of starting amivantamab monotherapy.
- Participants had to have:
  - ECOG performance status 0 or 1.
  - adequate organ and bone marrow function.

Crossover-siirtymisen sisäänottokriteerit:

The key eligibility criteria for inclusion in the Crossover phase were as follows:

- Participants could not have received any intervening systemic anti-cancer therapy or investigational therapy following discontinuation of assigned Arm B (CP arm) study treatment.
- Any unresolved toxicities from prior therapy should have resolved to NCI-CTCAE  $\leq$  Grade 1 severity (except for alopecia, which may be Grade 2) at the time of starting amivantamab monotherapy.
- Participants had to have:
  - ECOG performance status 0 or 1.

- adequate organ and bone marrow function.
- Participants could not initiate treatment with amivantamab earlier than 21 days or later than 90 days after their last dose of chemotherapy, regardless of the time of progression.

**Liite 3.** PAPILLON-tutkimuksen ITT-populaation ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (21).

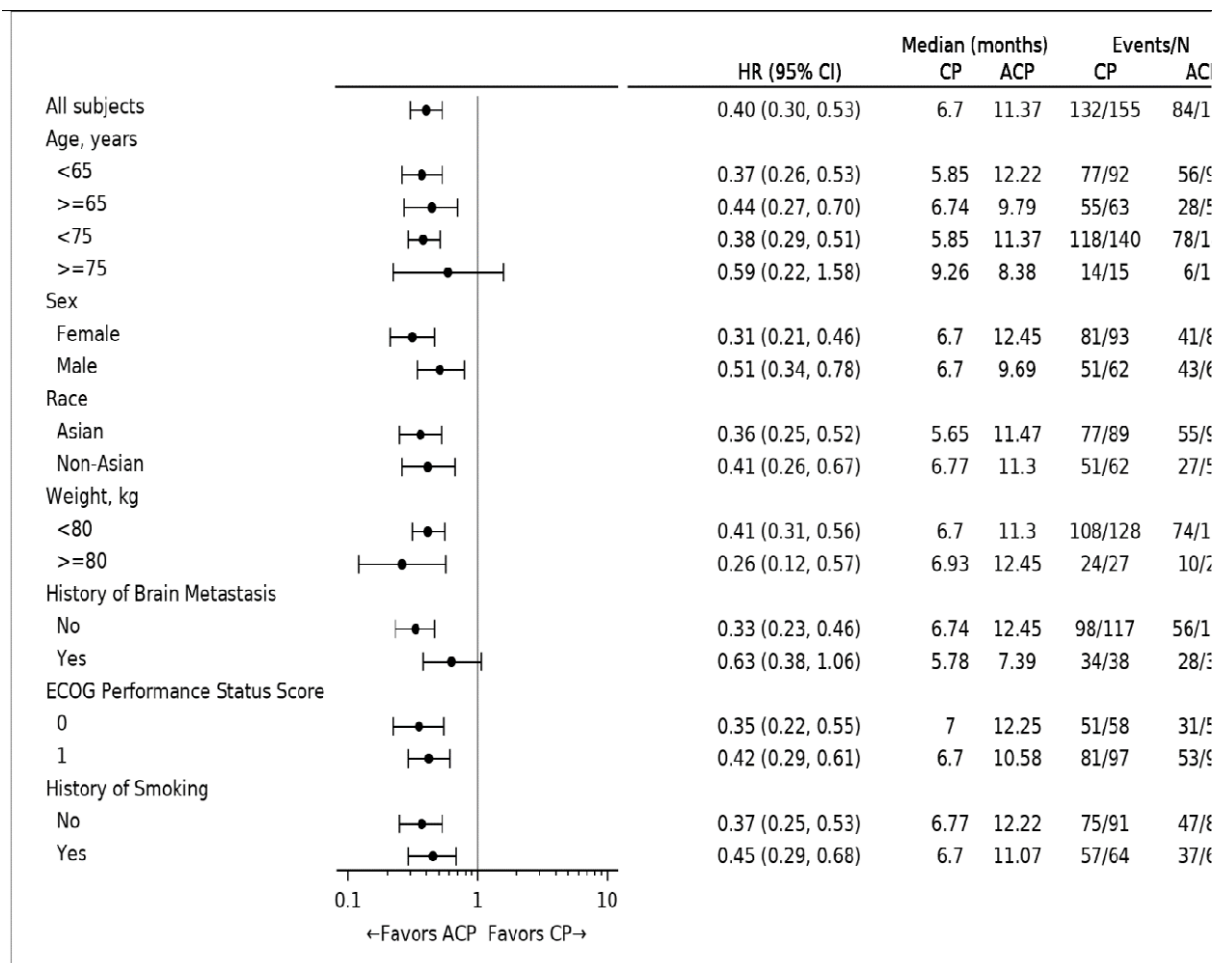
|                                       | Amivantamabi-haara<br>(n = 153) | Kemoterapia<br>(n = 155) | Yhteensä<br>(n = 308) |
|---------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| <b>Ikä, vuosia</b>                    |                                 |                          |                       |
| Keskiarvo (SD)                        | 59,3 (11,92)                    | 60,0 (12,01)             | 59,6 (11,95)          |
| Mediaania (vaihteluväli)              | 61,0 (27–86)                    | 62,0 (30–92)             | 62,0 (27–92)          |
| <b>Ikä kategorisoituna, n (%)</b>     |                                 |                          |                       |
| 18–25 vuotiaat                        | 0                               | 0                        | 0                     |
| 26–25 vuotiaat                        | 34 (22,2 %)                     | 32 (20,6 %)              | 66 (21,4 %)           |
| 51–64 vuotiaat                        | 63 (41,2 %)                     | 60 (38,7 %)              | 123 (39,9 %)          |
| 65–74 vuotiaat                        | 44 (28,8 %)                     | 48 (31,0 %)              | 92 (29,9 %)           |
| ≥ 75 vuotiaat                         | 12 (7,8 %)                      | 15 (9,7 %)               | 27 (8,8 %)            |
| <b>Sukupuoli, n (%)</b>               |                                 |                          |                       |
| Nainen                                | 85 (55,6 %)                     | 93 (60,0 %)              | 178 (57,8 %)          |
| Mies                                  | 68 (44,4 %)                     | 62 (40,0 %)              | 130 (42,2 %)          |
| <b>Etnisyys, n (%)<sup>a</sup></b>    | <b>(n = 151)</b>                | <b>(n = 152)</b>         | <b>(n = 303)</b>      |
| Amerikan tai Alaskan alkuperäisasukas | 1 (0,7 %)                       | 2 (1,3 %)                | 3 (1,0 %)             |
| Aasialainen                           | 97 (64,2 %)                     | 89 (58,6 %)              | 186 (61,4 %)          |
| Tummaihoisen tai afroamerikkalainen   | 2 (1,3 %)                       | 0                        | 2 (0,7 %)             |
| Valkoinen                             | 49 (32,5 %)                     | 60 (39,5 %)              | 109 (36,0 %)          |
| Useita <sup>b</sup>                   | 1 (0,7 %)                       | 0                        | 1 (0,3 %)             |
| Ei tiedossa                           | 1 (0,7 %)                       | 1 (0,7 %)                | 2 (0,7 %)             |
| <b>Paino, kg</b>                      |                                 |                          |                       |
| Keskiarvo (SD)                        | 63,8 (14,64)                    | 67,7 (14,02)             | 65,8 (14,44)          |
| Mediaani (vaihteluväli)               | 61,8 (39–127)                   | 66,5 (37–112)            | 65,0 (37–127)         |
| < 80 kg                               | 132 (86,3 %)                    | 128 (82,6 %)             | 260 (84,4 %)          |
| ≥ 80 kg                               | 21 (13,7 %)                     | 27 (17,4 %)              | 48 (15,6 %)           |
| <b>Pituus, cm</b>                     |                                 |                          |                       |
| Keskiarvo (SD)                        | 163,7 (9,44)                    | 164,4 (8,76)             | 164,1 (9,09)          |
| Mediaani (vaihteluväli)               | 163,0 (146–191)                 | 164,0 (145–185)          | 163,8 (145–191)       |
| <b>Painoindeksi, kg/m<sup>2</sup></b> |                                 |                          |                       |
| Keskiarvo (SD)                        | 23,6 (4,14)                     | 25,0 (4,61)              | 24,3 (4,43)           |
| Mediaani (vaihteluväli)               | 23,4 (16–39)                    | 24,2 (16–43)             | 23,8 (16–43)          |
| <b>ECOG-toimintakykyluokka, n (%)</b> |                                 |                          |                       |
| 0                                     | 54 (35,3 %)                     | 55 (35,5 %)              | 109 (35,4 %)          |
| 1                                     | 99 (64,7 %)                     | 100 (64,5 %)             | 199 (64,6 %)          |

|                                                            | Amivantamabi-haara<br>(n = 153) | Kemoterapia<br>(n = 155) | Yhteensä<br>(n = 308) |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| <b>Tupakointihistoria</b>                                  |                                 |                          |                       |
| Tupakoinut                                                 | 65 (42,5 %)                     | 64 (41,3 %)              | 129 (41,9 %)          |
| Ei tupakoinut                                              | 88 (57,5 %)                     | 91 (58,7 %)              | 179 (58,1 %)          |
| <b>Aivometastaaseja</b>                                    |                                 |                          |                       |
| Ei                                                         | 118 (77,1 %)                    | 119 (76,8 %)             | 237 (76,9 %)          |
| Kyllä                                                      | 35 (22,9 %)                     | 36 (23,2 %)              | 71 (23,1 %)           |
| <b>Aiempi EGFR TKI-hoito</b>                               |                                 |                          |                       |
| Ei                                                         | 152 (99,3 %)                    | 152 (98,1 %)             | 304 (98,7 %)          |
| Kyllä                                                      | 1 (0,7 %)                       | 3 (1,9 %)                | 4 (1,3 %)             |
| <b>Alkuperäisen NSCLC<br/>diagnoosin alatyyppejä</b>       |                                 |                          |                       |
| Adenokarsinooma                                            | 151 (98,7 %)                    | 153 (98,7 %)             | 304 (98,7 %)          |
| Suurisoluihin karsinoma                                    | 0                               | 1 (0,6 %)                | 1 (0,3 %)             |
| Levyepiteelikarsinoma                                      | 0                               | 0                        | 0                     |
| Muu                                                        | 2 (1,3 %)                       | 1 (0,6 %)                | 3 (1,0 %)             |
| <b>Etäpesäkkeiden sijainti<br/>seulonnessa<sup>c</sup></b> | <b>n = 151</b>                  | <b>n = 153</b>           | <b>n = 304</b>        |
| Luusto                                                     | 71 (47,0 %)                     | 80 (52,3 %)              | 151 (49,7 %)          |
| Maksa                                                      | 18 (11,9 %)                     | 31 (20,3 %)              | 49 (16,1 %)           |
| Aivot                                                      | 35 (23,2 %)                     | 36 (23,5 %)              | 71 (23,4 %)           |
| Imusolmuke                                                 | 102 (67,5 %)                    | 114 (74,5 %)             | 216 (71,1 %)          |
| Lisämunuainen                                              | 10 (6,6 %)                      | 19 (12,4 %)              | 29 (9,5 %)            |
| Keuhkot                                                    | 113 (74,8 %)                    | 120 (78,4 %)             | 233 (76,6 %)          |
| Muu                                                        | 71 (47,0 %)                     | 64 (41,8 %)              | 135 (44,4 %)          |
| <b>Syövän aste seulonnessa</b>                             |                                 |                          |                       |
| IIIB                                                       | 3 (2,0 %)                       | 0                        | 3 (1,0 %)             |
| IIIC                                                       | 1 (0,7 %)                       | 0                        | 1 (0,3 %)             |
| IVA                                                        | 67 (43,8 %)                     | 70 (45,2 %)              | 137 (44,5 %)          |
| IVB                                                        | 82 (53,6 %)                     | 85 (54,8 %)              | 167 (54,2 %)          |
| <b>Aika alkuperäisestä<br/>diagnoosista, kk</b>            |                                 |                          |                       |
| Keskiarvo (SD)                                             | 5,89 (14,525)                   | 8,49 (18,092)            | 7,20 (16,442)         |
| Mediaani (vaihteluväli)                                    | 1,77 (0,5–80,8)                 | 1,84 (0,6–95,9)          | 1,84 (0,5–95,9)       |
| <b>Aika etäpesäkkeisen taudin<br/>diagnoosista, kk</b>     |                                 |                          |                       |
| Keskiarvo (SD)                                             | 2,23 (3,799)                    | 2,29 (3,088)             | 2,26 (3,452)          |
| Mediaani (vaihteluväli)                                    | 1,51 (0,2–40,0)                 | 1,61 (0,3–30,7)          | 1,54 (0,2–40,0)       |
| <b>Aiempi hoito<sup>c</sup></b>                            | <b>n = 151</b>                  | <b>n = 155</b>           | <b>n = 306</b>        |

|                       | Amivantamabi-haara<br>(n = 153) | Kemoterapia<br>(n = 155) | Yhteensä<br>(n = 308) |
|-----------------------|---------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Systeeminen hoito     | 8 (5,3 %)                       | 14 (9,0 %)               | 22 ( 7,2 %)           |
| Radioterapia          | 47 (31,1 %)                     | 59 (38,1 %)              | 106 ( 34,6%)          |
| Leikkaus <sup>d</sup> | 151 (100 %)                     | 155 (100 %)              | 306 (100 %)           |

<sup>a</sup> Etnisyyden ilmoittamista ei vaadittu kaikilla alueilla. <sup>b</sup> Useita sisältää yhden, joka ilmoitti etnisyydeksi sekä tummaihoisen tai afroamerikkalainen ja valkoinen. <sup>c</sup> Voidaan laskea useampaan kuin yhteen luokkaan. <sup>d</sup> Sisältää diagnoosia varten tehdyt kasvainbiopsiat. **ECOG**: toimintakykyluokka; **EGFR**: epidermaalinen kasvutekijäreseptori; **NSCLC**: ei-pienisoluinen keuhkosyöpä; **TKI**: tyrosiinikinaasin estäjä.

**Liite 4.** Alaryhmäanalyysin tulokset PAPILLON-tutkimuksen elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) osalta (21, kuvio 15).



**ACP:** Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed; **CP:** Carboplatin + Pemetrexed; **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group; **NE:** not estimable

## Liite 5. Yleisimmät haittatapahtumat PAPILLON-tutkimuksessa

**Liitetaulukko 5a.** Yleisimmät (> 5 %) minkä tahansa asteen haittatapahtumat (21, taulukko 35).

| Analysis set: Safety                                 | CP<br>155   | ACP<br>151   |
|------------------------------------------------------|-------------|--------------|
| Subjects with 1 or more AEs                          | 152 (98.1%) | 151 (100.0%) |
| System organ class<br>Preferred term                 |             |              |
| Skin and subcutaneous tissue disorders               | 53 (34.2%)  | 137 (90.7%)  |
| Rash                                                 | 12 (7.7%)   | 81 (53.6%)   |
| Dermatitis acneiform                                 | 5 (3.2%)    | 47 (31.1%)   |
| Dry skin                                             | 6 (3.9%)    | 16 (10.6%)   |
| Alopecia                                             | 8 (5.2%)    | 13 (8.6%)    |
| Pruritus                                             | 12 (7.7%)   | 10 (6.6%)    |
| Skin ulcer                                           | 1 (0.6%)    | 10 (6.6%)    |
| Erythema                                             | 8 (5.2%)    | 1 (0.7%)     |
| Gastrointestinal disorders                           | 112 (72.3%) | 128 (84.8%)  |
| Constipation                                         | 47 (30.3%)  | 60 (39.7%)   |
| Nausea                                               | 65 (41.9%)  | 55 (36.4%)   |
| Stomatitis                                           | 9 (5.8%)    | 38 (25.2%)   |
| Vomiting                                             | 29 (18.7%)  | 32 (21.2%)   |
| Diarrhoea                                            | 20 (12.9%)  | 31 (20.5%)   |
| Haemorrhoids                                         | 2 (1.3%)    | 18 (11.9%)   |
| Mouth ulceration                                     | 4 (2.6%)    | 12 (7.9%)    |
| Abdominal pain                                       | 4 (2.6%)    | 11 (7.3%)    |
| Gingival bleeding                                    | 2 (1.3%)    | 8 (5.3%)     |
| Abdominal distension                                 | 10 (6.5%)   | 7 (4.6%)     |
| Abdominal pain upper                                 | 8 (5.2%)    | 4 (2.6%)     |
| Infections and infestations                          | 65 (41.9%)  | 120 (79.5%)  |
| Paronychia                                           | 0           | 85 (56.3%)   |
| COVID-19                                             | 21 (13.5%)  | 36 (23.8%)   |
| Pneumonia                                            | 10 (6.5%)   | 17 (11.3%)   |
| Conjunctivitis                                       | 7 (4.5%)    | 9 (6.0%)     |
| Upper respiratory tract infection                    | 6 (3.9%)    | 9 (6.0%)     |
| Urinary tract infection                              | 8 (5.2%)    | 6 (4.0%)     |
| Metabolism and nutrition disorders                   | 81 (52.3%)  | 115 (76.2%)  |
| Hypoalbuminaemia                                     | 15 (9.7%)   | 62 (41.1%)   |
| Decreased appetite                                   | 43 (27.7%)  | 54 (35.8%)   |
| Hypokalaemia                                         | 13 (8.4%)   | 32 (21.2%)   |
| Hypomagnesaemia                                      | 15 (9.7%)   | 22 (14.6%)   |
| Hypocalcaemia                                        | 3 (1.9%)    | 19 (12.6%)   |
| Hyponatraemia                                        | 12 (7.7%)   | 19 (12.6%)   |
| Hypophosphataemia                                    | 2 (1.3%)    | 10 (6.6%)    |
| Hypoproteinaemia                                     | 3 (1.9%)    | 10 (6.6%)    |
| Hyperglycaemia                                       | 11 (7.1%)   | 8 (5.3%)     |
| Hyperkalaemia                                        | 0           | 8 (5.3%)     |
| Blood and lymphatic system disorders                 | 111 (71.6%) | 111 (73.5%)  |
| Neutropenia                                          | 70 (45.2%)  | 89 (58.9%)   |
| Anaemia                                              | 85 (54.8%)  | 76 (50.3%)   |
| Leukopenia                                           | 50 (32.3%)  | 57 (37.7%)   |
| Thrombocytopenia                                     | 46 (29.7%)  | 55 (36.4%)   |
| Lymphopenia                                          | 11 (7.1%)   | 7 (4.6%)     |
| General disorders and administration site conditions | 96 (61.9%)  | 107 (70.9%)  |
| Oedema peripheral                                    | 16 (10.3%)  | 45 (29.8%)   |
| Asthenia                                             | 29 (18.7%)  | 30 (19.9%)   |
| Pyrexia                                              | 9 (5.8%)    | 24 (15.9%)   |
| Fatigue                                              | 32 (20.6%)  | 23 (15.2%)   |
| Malaise                                              | 12 (7.7%)   | 16 (10.6%)   |
| Mucosal inflammation                                 | 4 (2.6%)    | 15 (9.9%)    |
| Oedema                                               | 2 (1.3%)    | 10 (6.6%)    |
| Investigations                                       | 93 (60.0%)  | 97 (64.2%)   |
| Alanine aminotransferase increased                   | 56 (36.1%)  | 50 (33.1%)   |
| Aspartate aminotransferase increased                 | 51 (32.9%)  | 47 (31.1%)   |
| Gamma-glutamyltransferase increased                  | 26 (16.8%)  | 21 (13.9%)   |
| Weight decreased                                     | 13 (8.4%)   | 21 (13.9%)   |
| Blood alkaline phosphatase increased                 | 12 (7.7%)   | 19 (12.6%)   |
| Blood lactate dehydrogenase increased                | 8 (5.2%)    | 13 (8.6%)    |
| Blood creatinine increased                           | 15 (9.7%)   | 11 (7.3%)    |
| Injury, poisoning and procedural complications       | 15 (9.7%)   | 70 (46.4%)   |
| Infusion related reaction                            | 2 (1.3%)    | 63 (41.7%)   |

|                                                 | CP         | ACP        |
|-------------------------------------------------|------------|------------|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 78 (50.3%) | 63 (41.7%) |
| Cough                                           | 24 (15.5%) | 21 (13.9%) |
| Dyspnoea                                        | 23 (14.8%) | 16 (10.6%) |
| Pulmonary embolism                              | 7 (4.5%)   | 12 (7.9%)  |
| Productive cough                                | 3 (1.9%)   | 9 (6.0%)   |
| Pleural effusion                                | 8 (5.2%)   | 5 (3.3%)   |
| Nervous system disorders                        | 48 (31.0%) | 49 (32.5%) |
| Dizziness                                       | 15 (9.7%)  | 15 (9.9%)  |
| Dysgeusia                                       | 10 (6.5%)  | 9 (6.0%)   |
| Headache                                        | 14 (9.0%)  | 9 (6.0%)   |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 50 (32.3%) | 46 (30.5%) |
| Back pain                                       | 16 (10.3%) | 17 (11.3%) |
| Arthralgia                                      | 14 (9.0%)  | 10 (6.6%)  |
| Myalgia                                         | 5 (3.2%)   | 8 (5.3%)   |
| Eye disorders                                   | 28 (18.1%) | 28 (18.5%) |
| Lacrimation increased                           | 8 (5.2%)   | 3 (2.0%)   |
| Vascular disorders                              | 24 (15.5%) | 28 (18.5%) |
| Deep vein thrombosis                            | 3 (1.9%)   | 10 (6.6%)  |
| Hypertension                                    | 10 (6.5%)  | 1 (0.7%)   |
| Hepatobiliary disorders                         | 13 (8.4%)  | 21 (13.9%) |
| Hyperbilirubinaemia                             | 6 (3.9%)   | 15 (9.9%)  |
| Psychiatric disorders                           | 26 (16.8%) | 20 (13.2%) |
| Insomnia                                        | 20 (12.9%) | 16 (10.6%) |

Key: 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 25.0.

[tsfae04.rtf] [inj-61186372/nsc3001/dbr\_csr1/re\_csr1/tsfae04.sas] 22JUN2023, 11:55

## Liitetaulukko 5b. Yleisimmät (> 5 %) vähintään 3. asteen haittatapahtumat (21, taulukko 38).

|                                                        | CP         | ACP         |
|--------------------------------------------------------|------------|-------------|
| Analysis set: Safety                                   | 155        | 151         |
| Subjects with 1 or more AEstoxicity grade 3 or greater | 83 (53.5%) | 114 (75.5%) |
| System organ class                                     |            |             |
| Preferred term                                         |            |             |
| Blood and lymphatic system disorders                   | 52 (33.5%) | 58 (38.4%)  |
| Neutropenia                                            | 35 (22.6%) | 50 (33.1%)  |
| Leukopenia                                             | 5 (3.2%)   | 17 (11.3%)  |
| Anaemia                                                | 19 (12.3%) | 16 (10.6%)  |
| Thrombocytopenia                                       | 16 (10.3%) | 15 (9.9%)   |
| Infections and infestations                            | 11 (7.1%)  | 31 (20.5%)  |
| Paronychia                                             | 0          | 10 (6.6%)   |
| Skin and subcutaneous tissue disorders                 | 0          | 28 (18.5%)  |
| Rash                                                   | 0          | 17 (11.3%)  |
| Metabolism and nutrition disorders                     | 7 (4.5%)   | 23 (15.2%)  |
| Hypokalaemia                                           | 2 (1.3%)   | 13 (8.6%)   |
| General disorders and administration site conditions   | 9 (5.8%)   | 14 (9.3%)   |
| Asthenia                                               | 4 (2.6%)   | 8 (5.3%)    |

Key: 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 Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 25.0.

[tsfae16p5.rtf] [inj-61186372/nsc3001/dbr\_csr1/re\_csr1/tsfae16p5.sas] 22JUN2023, 11:55

**Liitetaulukko 5c. Vakavat haittatapahtumat (SAE) (21, taulukko 43)**

|                                                      | CP         | ACP        |
|------------------------------------------------------|------------|------------|
| Analysis set: Safety                                 | 155        | 151        |
| Subjects with 1 or more SAEs                         | 48 (31.0%) | 56 (37.1%) |
| System organ class<br>Preferred term                 |            |            |
| Infections and infestations                          | 10 (6.5%)  | 18 (11.9%) |
| Pneumonia                                            | 4 (2.6%)   | 6 (4.0%)   |
| COVID-19                                             | 1 (0.6%)   | 3 (2.0%)   |
| Cellulitis                                           | 1 (0.6%)   | 2 (1.3%)   |
| Rash pustular                                        | 0          | 2 (1.3%)   |
| Skin infection                                       | 0          | 2 (1.3%)   |
| COVID-19 pneumonia                                   | 0          | 1 (0.7%)   |
| Infection                                            | 0          | 1 (0.7%)   |
| Pneumonia viral                                      | 0          | 1 (0.7%)   |
| Postoperative wound infection                        | 1 (0.6%)   | 1 (0.7%)   |
| Sepsis                                               | 1 (0.6%)   | 1 (0.7%)   |
| Appendicitis                                         | 1 (0.6%)   | 0          |
| Enterocolitis infectious                             | 1 (0.6%)   | 0          |
| Gastrointestinal disorders                           | 4 (2.6%)   | 10 (6.6%)  |
| Vomiting                                             | 1 (0.6%)   | 3 (2.0%)   |
| Diarrhoea                                            | 1 (0.6%)   | 2 (1.3%)   |
| Abdominal pain                                       | 0          | 1 (0.7%)   |
| Cheilitis                                            | 0          | 1 (0.7%)   |
| Duodenitis                                           | 0          | 1 (0.7%)   |
| Enterocolitis                                        | 0          | 1 (0.7%)   |
| Lower gastrointestinal haemorrhage                   | 0          | 1 (0.7%)   |
| Ascites                                              | 1 (0.6%)   | 0          |
| Gastrointestinal haemorrhage                         | 1 (0.6%)   | 0          |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders      | 14 (9.0%)  | 8 (5.3%)   |
| Pneumonitis                                          | 0          | 4 (2.6%)   |
| Pulmonary embolism                                   | 4 (2.6%)   | 4 (2.6%)   |
| Dyspnoea                                             | 5 (3.2%)   | 1 (0.7%)   |
| Haemoptysis                                          | 1 (0.6%)   | 1 (0.7%)   |
| Pleural effusion                                     | 5 (3.2%)   | 1 (0.7%)   |
| Hypoxia                                              | 1 (0.6%)   | 0          |
| Metabolism and nutrition disorders                   | 5 (3.2%)   | 6 (4.0%)   |
| Hypokalaemia                                         | 1 (0.6%)   | 3 (2.0%)   |
| Decreased appetite                                   | 0          | 1 (0.7%)   |
| Dehydration                                          | 0          | 1 (0.7%)   |
| Hypomagnesaemia                                      | 0          | 1 (0.7%)   |
| Hyponatraemia                                        | 1 (0.6%)   | 1 (0.7%)   |
| Hypophagia                                           | 1 (0.6%)   | 1 (0.7%)   |
| Hyperglycaemia                                       | 1 (0.6%)   | 0          |
| Malnutrition                                         | 1 (0.6%)   | 0          |
| Blood and lymphatic system disorders                 | 11 (7.1%)  | 5 (3.3%)   |
| Thrombocytopenia                                     | 5 (3.2%)   | 3 (2.0%)   |
| Neutropenia                                          | 0          | 2 (1.3%)   |
| Anaemia                                              | 6 (3.9%)   | 1 (0.7%)   |
| Febrile neutropenia                                  | 3 (1.9%)   | 1 (0.7%)   |
| Leukopenia                                           | 0          | 1 (0.7%)   |
| Myelosuppression                                     | 1 (0.6%)   | 0          |
| Skin and subcutaneous tissue disorders               | 0          | 5 (3.3%)   |
| Dermatitis acneiform                                 | 0          | 2 (1.3%)   |
| Rash                                                 | 0          | 2 (1.3%)   |
| Rash maculo-papular                                  | 0          | 1 (0.7%)   |
| Nervous system disorders                             | 5 (3.2%)   | 4 (2.6%)   |
| Cerebrovascular accident                             | 0          | 1 (0.7%)   |
| Encephalopathy                                       | 0          | 1 (0.7%)   |
| Myoclonic epilepsy                                   | 0          | 1 (0.7%)   |
| Transient ischaemic attack                           | 0          | 1 (0.7%)   |
| Depressed level of consciousness                     | 1 (0.6%)   | 0          |
| Dysarthria                                           | 1 (0.6%)   | 0          |
| Headache                                             | 1 (0.6%)   | 0          |
| Lacunar infarction                                   | 1 (0.6%)   | 0          |
| Syncope                                              | 1 (0.6%)   | 0          |
| Vertebrobasilar insufficiency                        | 1 (0.6%)   | 0          |
| General disorders and administration site conditions | 6 (3.9%)   | 3 (2.0%)   |
| Asthenia                                             | 1 (0.6%)   | 2 (1.3%)   |
| Death                                                | 1 (0.6%)   | 1 (0.7%)   |
| Fatigue                                              | 1 (0.6%)   | 0          |
| General physical health deterioration                | 1 (0.6%)   | 0          |
| Influenza like illness                               | 1 (0.6%)   | 0          |
| Pain                                                 | 1 (0.6%)   | 0          |

|                                                                        | CP       | ACP      |
|------------------------------------------------------------------------|----------|----------|
| Investigations                                                         | 2 (1.3%) | 3 (2.0%) |
| Alanine aminotransferase increased                                     | 1 (0.6%) | 1 (0.7%) |
| Blood creatinine increased                                             | 1 (0.6%) | 1 (0.7%) |
| C-reactive protein increased                                           | 0        | 1 (0.7%) |
| Aspartate aminotransferase increased                                   | 1 (0.6%) | 0        |
| Injury, poisoning and procedural complications                         | 2 (1.3%) | 2 (1.3%) |
| Infusion related reaction                                              | 0        | 1 (0.7%) |
| Lumbar vertebral fracture                                              | 0        | 1 (0.7%) |
| Femur fracture                                                         | 1 (0.6%) | 0        |
| Incisional hernia                                                      | 1 (0.6%) | 0        |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders                        | 4 (2.6%) | 2 (1.3%) |
| Back pain                                                              | 0        | 1 (0.7%) |
| Myalgia                                                                | 0        | 1 (0.7%) |
| Arthralgia                                                             | 1 (0.6%) | 0        |
| Bone pain                                                              | 1 (0.6%) | 0        |
| Pain in extremity                                                      | 1 (0.6%) | 0        |
| Pathological fracture                                                  | 1 (0.6%) | 0        |
| Reproductive system and breast disorders                               | 0        | 2 (1.3%) |
| Endometrial thickening                                                 | 0        | 1 (0.7%) |
| Ovarian mass                                                           | 0        | 1 (0.7%) |
| Cardiac disorders                                                      | 2 (1.3%) | 1 (0.7%) |
| Cardio-respiratory arrest                                              | 0        | 1 (0.7%) |
| Acute myocardial infarction                                            | 1 (0.6%) | 0        |
| Pericardial effusion                                                   | 1 (0.6%) | 0        |
| Hepatobiliary disorders                                                | 1 (0.6%) | 1 (0.7%) |
| Biliary obstruction                                                    | 0        | 1 (0.7%) |
| Cholecystitis acute                                                    | 0        | 1 (0.7%) |
| Jaundice cholestatic                                                   | 1 (0.6%) | 0        |
| Immune system disorders                                                | 0        | 1 (0.7%) |
| Contrast media reaction                                                | 0        | 1 (0.7%) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified<br>(incl cysts and polyps) | 1 (0.6%) | 1 (0.7%) |
| Prostate cancer                                                        | 0        | 1 (0.7%) |
| Cancer pain                                                            | 1 (0.6%) | 0        |
| Renal and urinary disorders                                            | 0        | 1 (0.7%) |
| Acute kidney injury                                                    | 0        | 1 (0.7%) |
| Ear and labyrinth disorders                                            | 1 (0.6%) | 0        |
| Hypoacusis                                                             | 1 (0.6%) | 0        |

Key: SAE = serious 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 25.0.

[tsfae05.rtf] [jn-j-61186372/nsc3001/dbr\_csr1/re\_csr1/tsfae05.sas] 16JUN2023, 17:55

**Liite 6.** Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät amivantamabia ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 25.6.2024. Hakutermit: Non-small Cell Lung Cancer AND (amivantamab OR Rybrevant OR JNJ-61186372 OR JNJ-372) AND first-line| Phase 2, 3, 4.

Hakutuloksia löytyi 17 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin 15 tutkimusta, ja 3 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 1): NCT04538664 (PAPILLON)
- Ei koskenut kyseistä valmistetta (n = 2): NCT056638664, NCT05241873

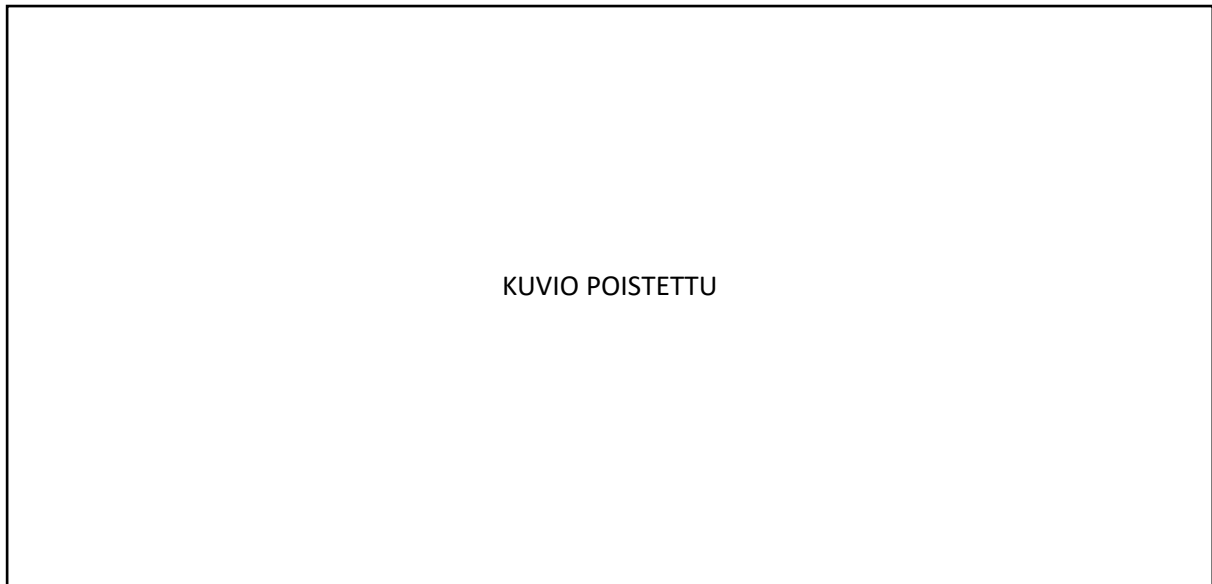
| Tutkimuksen tunniste (NCT-koodi)                           | Populaatio                                                                                                                                    | Tutkimushaarat                                                                                                             | n   | Ensisijainen tulosmuuttuja         | Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <a href="#">NCT05845671</a><br>(faasi I/II)                | Participants With Advanced NSCLC Harboring ALK, ROS1, and RET Gene Fusions                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amivantamab 1050 mg</li> <li>• Amivantamab 1400 mg</li> </ul>                     | 12  | MTD, ORR                           | 1/2027                                             |
| <a href="#">NCT06116682</a><br>(phase II)                  | Participants With MET Amplification-Positive Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer                                                 | Amivantamab                                                                                                                | 88  | Response rate                      | 5/2028                                             |
| <a href="#">NCT05908734</a><br>(PolyDamas)<br>(phase I/II) | Participants with NSCLC characterized on the basis of epidermal growth factor receptor (EGFR) and Programmed-cell death Ligand (PD-L)1 status | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amivantamab + Cetrelimab</li> </ul>                                               | 80  | ORR                                | 6/2025                                             |
| <a href="#">NCT04965090</a><br>(phase II)                  | Metastatic EGFR-mutant Lung Cancer With Progressive or New CNS Metastases on Previous Treatment                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amivantamab + Lazertinib</li> </ul>                                               | 43  | ORR                                | 7/2025                                             |
| <a href="#">NCT05488314</a><br>(phase I/II)                | Participants with non-small cell lung cancer (NSCLC)                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Capmatinib + Amivantamab</li> </ul>                                               | 161 | AE, DLT, ORR                       | 12/2024                                            |
| <a href="#">NCT05388669</a><br>(PALOMA-3)<br>(phase III)   | Patients With EGFR-mutated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on Osimertinib and Chemotherapy                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lazertinib + Amivantamab (SC)</li> <li>• Lazertinib + Amivantamab (IV)</li> </ul> | 418 | Observed Serum Concentration, AUC  | 1/2024                                             |
| <a href="#">NCT05498428</a><br>(phase II)                  | Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors Including                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amivantamab + Lazertinib</li> </ul>                                               | 390 | ORR, AE, Abnormalities in Clinical | 10/2025                                            |

| Tutkimuksen tunnistus (NCT-koodi)                    | Populaatio                                                                                                                                                                                        | Tutkimushaarat                                                                                                                                                                                           | n    | Ensisijainen tulosmuuttuja                                                          | Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                      | EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Amivantamab + chemotherapy</li> <li>Amivantamab + Lazertinib + chemotherapy</li> </ul>                                                                            |      | Laboratory Values                                                                   |                                                    |
| <a href="#">NCT06120140</a> (phase II)               | Patients With Locally Advanced or Metastatic EGFR-Mutated NSCLC Treated First-Line With Amivantamab + Lazertinib                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Amivantamab + Lazertinib + Doxycycline + Minocycline + Clindamycin + Chlorhexidine + Noncomedogenic skin moisturizer</li> <li>Amivantamab + Lazertinib</li> </ul> | 300  | Grade Greater Than or Equal to ( $\geq$ ) 2 Dermatologic Adverse Events of Interest | 7/2025                                             |
| <a href="#">NCT04988295</a> (phase III) (MARIPOSA-2) | Patients With EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Amivantamab + Lazertinib + Pemetrexed + Carboplatin</li> <li>Pemetrexed + Carboplatin</li> <li>Amivantamab + Pemetrexed + carboplatin</li> </ul>                  | 776  | PFS                                                                                 | 7/2023                                             |
| <a href="#">NCT04487080</a> (phase III) (MARIPOSA)   | Participants with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation (Exon 19 deletions or Exon 21 L858R substitution) positive, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). | <ul style="list-style-type: none"> <li>Amivantamab + Lazertinib</li> <li>Osimertinib + Placebo Lazertinib</li> <li>Lazertinib + Placebo Osimertinib</li> </ul>                                           | 1074 | PFS                                                                                 | 4/2024                                             |
| <a href="#">NCT05299125</a> (phase II)               | Treatment-naïve patients with recurrent/metastatic NSCLCs harboring EGFR exon 19 deletions or exon 21 L858R point mutations                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Amivantamab + Lazertinib + Pemetrexed</li> </ul>                                                                                                                  | 49   | PFS                                                                                 | 10/2026                                            |
| <a href="#">NCT06083857</a> (phase I/II)             | MET-altered Non-small Cell Lung Cancer                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Amivantamab + Tepotinib</li> </ul>                                                                                                                                | 60   | Adverse events                                                                      | 12/2025                                            |
| <a href="#">NCT05601973</a> (AMAZE-lung) (phase II)  | Patients With EGFR-mutant Advanced NSCLC With Progression on Previous Third-generation EGFR-TKI                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Amivantamab + Lazertinib + Zirabev</li> </ul>                                                                                                                     | 60   | ORR                                                                                 | 3/2026                                             |
| <a href="#">NCT05801029</a> (OSTARA) (phase II)      | Participants with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive,                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Osimertinib + Amivantamab</li> </ul>                                                                                                                              | 80   | AE, PFS                                                                             | 4/2028                                             |

| Tutkimuksen tunnistus (NCT-koodi) | Populaatio                                                        | Tutkimushaarat | n | Ensisijainen tulosmuuttuja | Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------|---|----------------------------|----------------------------------------------------|
|                                   | Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) |                |   |                            |                                                    |

**AE:** adverse events; **DLT:** Dose limiting toxicities, **MTD:** defined as the dose combination with a DLT rate closest to the target DLT rate of 22%

**Liite 7.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin terveysvaikutusten ekstrapolointiin liittyvät tulokset.



**Liitekuvio 7a.** Kustannusvaikuttavuusmallin amivantamabi-yhdistelmähaaran PFS-tulosten vaihtoehtoisia ekstrapolaatiokäyriä.



**Liitekuvio 7b.** Kustannusvaikuttavuusmallin kemoterapiahaaran PFS-tulosten vaihtoehtoisia ekstrapolaatiokäyriä.

KUVIO POISTETTU

**Liitekuvio 7c.** Kustannusvaikuttavuusmallin amivantamabi-yhdistelmähaaran OS-tulosten vaihtoehtoisia ekstrapolaatiokäyriä.

KUVIO POISTETTU

**Liitekuvio 7d.** Kustannusvaikuttavuusmallin kemoterapiahaaran OS-tulosten vaihtoehtoisia ekstrapolaatiokäyriä.

**Liite 8.** Skenaarioanalyysissä käytetyt PAPILLON-tutkimukseen perustuvat UK:n tariffien mukaiset utiliteettiarvot eri sairaudentiloissa.

|                         | Utiliteettiarvo |
|-------------------------|-----------------|
| Etenemisvapaa tautitila | ■               |
| Edennyt tautitila       | ■               |

**Liite 9.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä kustannuksia ja haittatapahtumien ilmaantuvuus.

**Liitetaulukko 9a.** Mallissa käytetyt lääkevalmisteiden hinnat.

| Valmiste      | Vahvuus, pakkauskoko | Pakkauksen hinta (€) | Lähde                                                     |
|---------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------|
| Amivantamabi  | 350 mg, 1 kpl        | 1 278,11             | Tukkuhinta, Kelan lääkehaku 12.6.2024                     |
| Karboplatiini | 60 mg, 10 kpl        | 45                   | Tukkuhinta, Kelan lääkehaku 12.6.2024                     |
| Pemetreksedi  | 500 mg, 1 kpl        | 19,51                | Pemetrexed Zentiva, tukkuhinta, Kelan lääkehaku 12.6.2024 |

**Liitetaulukko 9b.** Mallissa käytetyt annostelukustannukset.

| Annostelu                               | Yksikkökustannus (€) | Lähde                                       |
|-----------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------|
| Laskimonsisäinen annostelu              | 314,49               | (39)                                        |
| Monitahoinen laskimonsisäinen annostelu | 314,49               | (39)                                        |
| Ihonalainen annostelu                   | 83,00                | Pirkanmaan hyvinvointialueen hinnastot (32) |

**Liitetaulukko 9c.** Jatkohoitoa saavien potilaiden osuudet ja jatkohoidon kertakustannus.

|                   | 2. linjan hoitoa saavat potilaat | 2. hoitolinjan kustannus (€) | 3. linjan hoitoa saavat potilaat | 3. hoitolinjan kustannus (€) |
|-------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Amivantamabi + CP | ■                                | ■                            | ■                                | ■                            |
| Kemoterapia (CP)  | ■                                | ■                            | ■                                | ■                            |

CP: karboplatiini ja pemetreksedi.

**Liitetaulukko 9d.** Jatkohoidot ja niitä saavien potilaiden osuudet.

|                                                  | 1. linjassa amivantamabi +<br>kemoterapia (CP) | 1. linjassa kemoterapia<br>(CP) |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>2. linjan hoitoa saavien potilaiden osuus</b> |                                                |                                 |
| • Platinapohjainen kemoterapia                   | ■                                              | ■                               |
| • Ei-platinapohjainen kemoterapia                | ■                                              | ■                               |
| • TKI                                            | ■                                              | ■                               |
| <b>3. linjan hoitoa saavien potilaiden osuus</b> |                                                |                                 |
| • Ei-platinapohjainen kemoterapia                | ■                                              | ■                               |
| • TKI                                            | ■                                              | ■                               |

CP: karboplatiini ja pemetreksedi; TKI: tyrosiinkinasiin estäjä.

**Liitetaulukko 9e.** Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyt haittatapahtumien ilmaantuvuudet (%) perustuen PAPILLON-tutkimukseen.

| Haittatapahtuma      | Amivantamabi + CP (%) | CP (%) |
|----------------------|-----------------------|--------|
| Anemia               | 10,60                 | 12,26  |
| Kynsivallin tulehdus | 6,62                  | 0,00   |
| Hypokalemia          | 8,61                  | 1,29   |
| Astenia              | 5,30                  | 2,58   |
| Neutropenia          | 33,11                 | 22,58  |
| Leukopenia           | 11,26                 | 3,23   |
| Ihottuma             | 11,26                 | 0,00   |
| Trombosytopenia      | 9,93                  | 10,32  |

**CP:** karboplatiini ja pemetreksedi.

**Liite 10.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysin diskonttaamattomat tulokset (diskonttokorko 0 %).

|                   | Absoluuttiset tulokset |      |   | Inkrementaaliset tulokset |      |         | ICER   |
|-------------------|------------------------|------|---|---------------------------|------|---------|--------|
|                   | LY                     | QALY | € | LY                        | QALY | €       | €/QALY |
| Amivantamabi + CP | ■                      | ■    | ■ | -                         | -    | -       | -      |
| CP                | ■                      | ■    | ■ | 2,17                      | 1,83 | 141 824 | 77 671 |

**CP:** karboplatiini + kemoterapia; **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **LY:** elinvuosi (life year); **QALY:** laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year); **CP:** karboplatiini ja pemetreksedi.

**Liite 11.** Myyntiluvan haltijan herkkyysanalyysien tuloksia.



**Liitekuvio 11a.** Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyysanalyysin tuloksia.



**Liitekuvio 11b.** Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.

KUVIO POISTETTU

**Liitekuvio 11c.** Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrällä.

**Liitetaulukko 11d.** Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset, jotka poikkeavat perusanalyysin ICER-tuloksesta.

| Kategoria                                   | Perus-analyysissä käytetty arvo | Uusi arvo/parametri                 | Inkr. kustannus (€) | Inkr. QALY  | ICER (€/QALY) |
|---------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------|-------------|---------------|
| <b>Perusanalyysi</b>                        | -                               | -                                   | <b>135 904</b>      | <b>1,56</b> | <b>87 059</b> |
| Aikahorisontti                              | 30 vuotta                       | 5 vuotta                            | ■                   | ■           | ■             |
| Hoidon vaihtamisen sovittaminen             | IPCW                            | RPSFT ami per protocol (n = 78) nrc | ■                   | ■           | ■             |
|                                             |                                 | RPSFT ami per protocol (n = 78) rc  | ■                   | ■           | ■             |
|                                             |                                 | TSE, ami per protocol (n = 78) nrc  | ■                   | ■           | ■             |
|                                             |                                 | TSE, ami per protocol (n = 78) rc   | ■                   | ■           | ■             |
|                                             |                                 | ITT-populaatio                      | ■                   | ■           | ■             |
| Amivantamabi + kemoterapiahaaran OS-jakauma | Weibull                         | Eksponentti-jakauma                 | ■                   | ■           | ■             |
|                                             |                                 | Splini-jakauma                      | ■                   | ■           | ■             |
| Terveystilojen utiliteetit                  | Tanskan tariffi                 | UK:n tariffi                        | ■                   | ■           | ■             |

**IPW:** inverse probability of censoring weighting; **ITT:** hoitoaikeen mukainen populaatio; **nrc:** no re-censoring; **OS:** kokonaiselossaoloaika; **rc:** re-censoring; **RPSFT:** rank-preserving structural failure time; **TSE:** two-stage estimation.



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

ISBN 978-952-7299-71-5