

Rybrevant[®] (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca

Analiza kliniczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 17.10.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

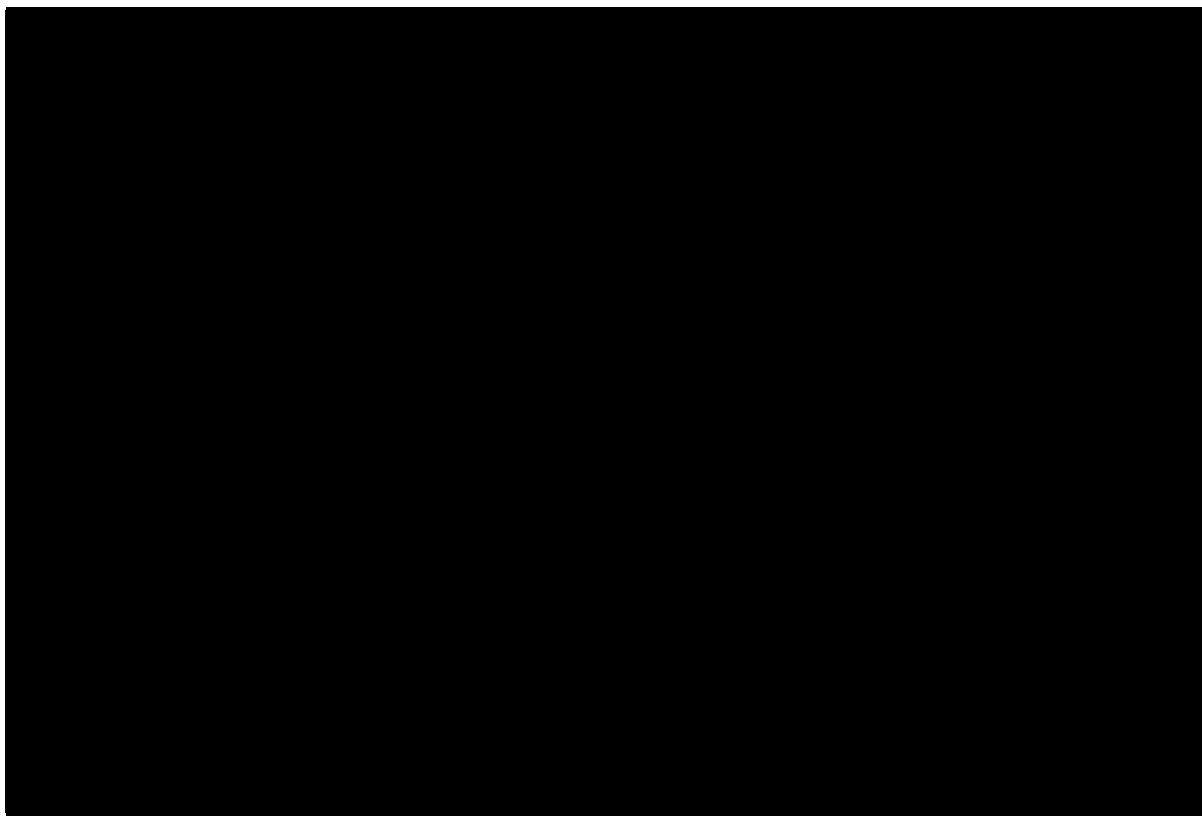
zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

17 października 2022 r. Analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.37.2022.BT.2 z dnia 22 września 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 6 maja 2022 r.



Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	14
1. Cel analizy.....	19
2. Metodyka.....	20
3. Przegląd systematyczny	22
3.1. Źródła danych	22
3.2. Selekcja odnalezionych badań	22
3.3. Ocena jakości badań.....	23
3.4. Strategia wyszukiwania	23
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	24
3.6. Badania włączone	27
3.6.1. Opracowania wtórne	29
3.6.2. Badania pierwotne	29
3.6.3. Dodatkowe publikacje	42
3.7. Ekstrakcja danych	43
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	45
4. Przegląd systematyczny – chorzy na NDRP z insercją w eksonie 20	47
4.1. Źródła danych	47
4.2. Selekcja odnalezionych badań	48
4.3. Ocena jakości badań.....	48

4.4. Strategia wyszukiwania	48
4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	49
4.6. Badania włączone	51
4.6.1. Badania pierwotne	54
5. Założenia porównania amiwantamabu z komparatorem	57
5.1. Badanie <i>CHRYSLIS</i> – zestaw danych do analizy.....	60
5.2. Komparator – zestaw danych do analizy	61
5.3. Interwencja badana i kontrolna.....	62
5.4. Data indeksu	62
5.5. Czynniki zakłócające i charakterystyka wyjściowa chorych	62
5.5.1. Wykluczenie czynników zakłócających.....	63
5.6. Punkty końcowe	66
5.7. Metodyka analizy	68
5.7.1. Ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa	68
5.7.2. Korekta współzmiennnej	69
5.8. Łączenie danych – dane zbiorcze	69
5.9. Podsumowanie metodyki	70
6. Ocena skuteczności amiwantamab vs komparatory	72
6.1. Obiektywna odpowiedź na leczenie wg INV	72
6.1.1. ORR – kohorta EU+US	72
6.1.2. ORR – kohorta EU	72
6.1.3. ORR – kohorta US	73

6.2. Czas przeżycia całkowitego	74
6.2.1. OS – kohorta EU+US	74
6.2.2. OS – kohorta EU	77
6.2.1. OS – kohorta US	81
6.3. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu	84
6.3.1. PFS – kohorta EU+US	84
6.3.1. PFS – kohorta EU	87
6.3.1. PFS – kohorta US	90
6.4. Czas do zastosowania nowej terapii.....	93
6.4.1. TTNT – kohorta EU+US	93
6.4.1. TTNT – kohorta EU	96
6.4.1. TTNT – kohorta US	99
7. Ocena skuteczności amiwantamabu na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i>.....	103
7.1. Odpowiedź na leczenie	105
7.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie.....	105
7.1.2. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie.....	106
7.1.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.....	106
7.1.4. Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie trwającej ≥ 6 mies.....	108
7.1. Przeżycie całkowite.....	108
7.1.1. Czas przeżycia całkowitego	108
7.1.2. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego	110

7.2. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu	111
7.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu	111
7.2.2. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu	112
7.3. Czas do niepowodzenia terapii.....	113
8. Ocena bezpieczeństwa amiwantamabu na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i> ...	114
8.1. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia	115
8.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wg klasyfikacji układów i narządów	117
8.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania wg klasyfikacji układów i narządów	119
9. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	121
9.1.1. Ocena na podstawie dokumentu <i>EMA 2022</i>	121
10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	123
10.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	123
10.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	123
10.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	129
10.1.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	134
10.1.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	136
11. Ograniczenia.....	137
12. Podsumowanie i wnioski końcowe	139
12.1. Amiwantamab vs komparatory	139
12.2. Wyniki dla amiwantamabu z badania jednoramiennego <i>CHRYSLIS</i>	143

13. Dyskusja	148
14. Załącznik – porównanie amiwantamab vs komparator	154
14.1. Amiwantamab (populacja EAS) vs dane z poszczególnych rejestrów	154
14.1.1. Czas przeżycia całkowitego	154
14.1.2. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu	157
14.1.3. Czas do zastosowania nowej terapii.....	159
14.2. Amiwantamab (populacja SEAS) vs komparatory	162
14.2.1. Obiektywna odpowiedź na leczenie wg INV	162
14.2.2. Czas przeżycia całkowitego	163
14.2.3. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu	170
14.2.4. Czas do zastosowania nowej terapii.....	177
14.3. Amiwantamab (populacja SEAS) vs dane z poszczególnych rejestrów	184
14.3.1. Czas przeżycia całkowitego	185
14.3.2. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu	188
14.3.3. Czas do zastosowania nowej terapii.....	190
14.4. Zestawienie charakterystyk chorych z badania <i>CHRYSA LIS</i> (populacja EAS) vs komparator	193
14.4.1. Charakterystyka chorych – badanie <i>CHRYSA LIS</i> vs kohorta EU, kohorta US i kohorta EU+US.....	193
14.4.2. Charakterystyka chorych z podziałem na klasę leków	200
14.4.3. Charakterystyka chorych – badanie <i>CHRYSA LIS</i> vs dane z poszczególnych rejestrów.....	205

14.5. Zestawienie charakterystyk chorych z badania <i>CHRYSA LIS</i> (populacja SEAS) vs komparator	212
14.5.1. Charakterystyka chorych – badanie <i>CHRYSA LIS</i> vs kohorta EU, kohorta US i kohorta EU+US.....	212
14.5.2. Charakterystyka chorych z podziałem na klasę leków	219
14.5.3. Charakterystyka chorych – badanie <i>CHRYSA LIS</i> vs dane z poszczególnych rejestrów.....	224
15. Załączniki	231
15.1. Skuteczność amiwantamabu na podstawie badania <i>CHRYSA LIS</i> – wyniki w podgrupach	231
15.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	233
15.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	234
15.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	234
15.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	236
15.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	239
15.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	241
15.7.1. <i>CHRYSA LIS</i>	241
15.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	245
15.9. Skale oceny jakości badań	249
15.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	256
15.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	257
15.12. Przegląd systematyczny od Wnioskodawcy.....	259
15.12.1. Strategia wyszukiwania	259

15.12.2.	Ocena jakości informacji	268
15.12.3.	Charakterystyka badań	274
16.	Spis tabel	278
17.	Spis rysunków	288
18.	Bibliografia.....	293

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
AACR	ang. American Association for Cancer Research - Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Rakiem
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse effect</i> – zdarzenie niepożądane
AESI	ang. <i>adverse events of special interest</i> – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania
ALT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AMW	ang. <i>amivantamab</i> – amiwantamab
ANC	ang. <i>absolute neutrophil count</i> – bezwzględna liczba neutrofilii
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AST	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa
ATT	ang. <i>average treatment effect on the treated</i> – średni efekt oddziaływania czynnika
BICR	ang. <i>blinded independent central review</i> – ocena zaślepionej, niezależnej komisji
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BOR	ang. <i>best overall response</i> – najlepsza ogólna odpowiedź
CBR	ang. <i>clinical benefit rate</i> – odsetek korzyści klinicznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
c-MET	ang. <i>tyrosine-protein kinase Met</i> – kinaza tyrozynowo-białkowa Met lub receptor czynnika wzrostu hepatocytów
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DARE	ang. <i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i> - streszczenia przeglądów badań dotyczących efektywności postępowania w zakresie ochrony zdrowia
DCR	ang. <i>disease control rate</i> – wskaźnik kontroli choroby
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

Skrót	Rozwinięcie
EGFR	ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> – receptor naskórkowego czynnika wzrostu
ELCC	ang. <i>European Lung Cancer Congress</i> – Europejski Kongres Raka Płuca
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> - Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirusowe zapalenie wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirusowe zapalenie wątroby typu C
HGF	ang. <i>hepatocyte growth factor</i> – czynnik wzrostu hepatocytów
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IASLC	ang. <i>Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej - Deklaracji Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Rakiem Płuca</i>
ILD	ang. <i>interstitial lung disease</i> – choroba śródmiąższowa płuc
INV	ang. <i>investigator</i> – badacz
IO	ang. <i>immunotherapy</i> – immunoterapia
IPD	indywidualna charakterystyka chorych
IPW	ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa
IRR	ang. <i>infusion related reactions</i> – reakcje związane z infuzją
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego)
NNT	liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Skrót	Rozwinięcie
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>overall response rate</i> – całkowity odsetek odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka
PC	zbiorczy komparator
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PD-1	ang. <i>programmed death receptor 1</i> – receptor programowanej śmierci 1
PD-L1	ang. <i>programmed death-ligand 1</i> – ligand programowanej śmierci komórki 1
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu
PFS OUN	czas przeżycia wolnego od progresji choroby w obrębie OUN
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PS	wskaźnik skłonności
PSUR	ang. <i>periodic safety update report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
RFS	ang. <i>recurrence free survival</i> – przeżycie wolne od nawrotu choroby
RP2D	ang. <i>the recommended phase II dose</i> – zalecana dawka lecznicza do II fazy badań
RWE	ang. <i>real-world evidence</i> – dane z rzeczywistej praktyki klinicznej
SAE	ang. <i>serious adverse events</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SOC	ang. <i>system organ class</i> – klasyfikacja układów i narządów
SRL	ang. <i>systematic literature review</i> – przegląd systematyczny
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia
TEN	ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i> – martwica toksyczno-rozpływna naskórka

Skrót	Rozwinięcie
TTF	ang. <i>time to treatment failure</i> – czas do niepowodzenia terapii
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TTD	ang. <i>time to treatment discontinuation</i> – czas do przerywania leczenia
TKI	ang. <i>tyrosine kinase inhibitors</i> – inhibitory kinazy tyrozynowej
TKI EGFR	ang. <i>epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors</i> – inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu
TTNT	ang. <i>time to next treatment</i> – czas do zastosowania następnej terapii
TTR	ang. <i>time to response</i> – czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie
ULN	ang. <i>upper limit of normal</i> – górna granica normy
UMC	ang. <i>Uppsala Monitoring Centre</i> – Centrum Współpracy Międzynarodowego Monitorowania Leków
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UVA	ang. <i>ultraviolet radiation type A</i> – promieniowanie ultrafioletowe typu A
UVB	ang. <i>ultraviolet radiation type B</i> – promieniowanie ultrafioletowe typu B
VEGHi	ang. <i>inhibitors of vascular endothelial growth factor</i> – inhibitory receptora czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Rybrevant® (amiwantamab) stosowanego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z insercją w eksonie 20 w genie kodującym *EGFR* wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.2.

POPULACJA	Dorośli chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z insercją w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>EGFR</i>), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny. Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym.												
INTERWENCJA	Amiwantamab w dawce i schemacie dawkowania zgodnym z ChPL Rybrevant® Zalecana dawka produktu leczniczego Rybrevant® <table border="1" data-bbox="450 1227 1385 1339"> <tr> <th>Masa ciała chorego¹</th><th>Zalecana dawka</th></tr> <tr> <td>< 80 kg</td><td>1 050 mg</td></tr> <tr> <td>≥ 80 kg</td><td>1 400 mg</td></tr> </table> Schemat dawkowania produktu leczniczego Rybrevant® <table border="1" data-bbox="450 1377 1385 1489"> <tr> <th>Tygodnie</th><th>Schemat</th></tr> <tr> <td>Tygodnie od 1. do 4.</td><td>Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)</td></tr> <tr> <td>Od tygodnia 5.</td><td>Co 2 tyg., począwszy od tyg. 5.</td></tr> </table>	Masa ciała chorego ¹	Zalecana dawka	< 80 kg	1 050 mg	≥ 80 kg	1 400 mg	Tygodnie	Schemat	Tygodnie od 1. do 4.	Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)	Od tygodnia 5.	Co 2 tyg., począwszy od tyg. 5.
Masa ciała chorego ¹	Zalecana dawka												
< 80 kg	1 050 mg												
≥ 80 kg	1 400 mg												
Tygodnie	Schemat												
Tygodnie od 1. do 4.	Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)												
Od tygodnia 5.	Co 2 tyg., począwszy od tyg. 5.												
KOMPARATORY	Jako komparator przyjęto terapie wskazane przez eksperów klinicznych w badaniu ankietowym oraz <u>dodatkowo</u> inhibitory TKI i chemioterapię skojarzoną, które pojawiają się w wytycznych klinicznych w leczeniu NDRP oraz w literaturze opisującej praktykę kliniczną u chorych z insercją w eksonie 20. Potencjalnymi komparatorami dla amiwantamabu w zdefiniowanej populacji docelowej będą: chemioterapia niezawierająca platyny (nie-Pt Chemo): docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, paklitaksel, winorelbina immunoterapia (IO): niwolumab, atezolizumab inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI): erlotynib, gefitynib, nintedanib chemioterapia² w terapii skojarzonej np. z immunoterapią³ lub inhibitorami TKI (docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem), chemioterapia dwulekowa.												

¹ W punkcie początkowym. W przypadku późniejszych zmian masy ciała nie jest wymagane dostosowanie dawki.

² Nieoparta na platynie (terapię jak wyżej) lub oparta na platynie (cisplatyna, karboplatyna).

³ Terapie jak wyżej.

PUNKTY KOŃCOWE	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • czas przeżycia wolnego od progresji choroby; • czas przeżycia całkowitego; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.
METODYKA	• Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) • Badania jednoramiennne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) • Publikacje pełnotekstowe⁴ • Publikacje w językach: polskim i angielskim
WYNIKI PRZEGŁĄDÓW	W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie pierwotne dla amiwantamabu: • CHRYSLIS: wieloośrodkowe, otwarte, wielokohortowe badanie, które przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności amiwantamabu u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP.
OPRACOWANIA WTÓRNE	W ramach przeglądu odnaleziono 2 opracowania wtórne spełniające kryteria systematyczności Cook – publikacje <i>Kwon 2022</i> i <i>Burnett 2021</i>. W przeglądzie <i>Burnett 2021</i> podsumowano dane dotyczące częstości występowania insercji eksonu 20, czynników prognostycznych, wyników klinicznych, objawów oraz wpływu choroby na jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych na NDRP z mutacją <i>EGFR</i> w eksonie 20. Na podstawie wyników przeglądu systematycznego stwierdzono, że czas przeżycia chorych z klasyczną mutacją <i>EGFR</i> był co najmniej dwukrotnie dłuższy niż u chorych z insercją w eksonie 20. Wyniki trwających, jednoramiennych badań wykazały, że wyniki u chorych leczonych amiwantamabem są korzystniejsze niż w przypadku chorych leczonych chemioterapią, TKI czy inhibitorami PD-1/PD-L1. Wniosek ten jest spójny z wynikami zaprezentowanymi w ramach niniejszej analizy. Z kolei w przeglądzie <i>Kwon 2022</i> zaprezentowano wyniki badania interwencyjnego dla amiwantamabu (<i>CHRYSLIS</i>), które stanowi podstawę niniejszej analizy.
METODYKA PORÓWNIANIA Z KOMPARATOREM	Dla ocenianej interwencji dostępne są wyłącznie wyniki badania jednoramiennego, dlatego nie było możliwe jej bezpośrednie porównanie z komparatorami. W ramach przeglądu systematycznego literatury, zidentyfikowano liczne badania kliniczne dla leków, zdefiniowanych jako komparatory. Cechowały się one jednak znaczną heterogenicznością w szczególności w zakresie populacji, uniemożliwiającą wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego. W związku z tym w celu wykonania wysokiej jakości porównania z komparatorami, wykorzystano dane europejskich i amerykańskich baz danych, pozwalające na dostęp do indywidualnych danych pacjentów, a tym samym dopasowanie charakterystyki populacji, do tej w której będzie w praktyce klinicznej stosowany amiwantamab. Nie jest to podejście standardowe, jednak uwzględniając niską częstość występowania insercji w eksonie 20 w populacji i brak spójności w zakresie praktyki klinicznej w tym wskazaniu, wydaje się być ono jedynym słusznym i dającym podstawy do wiarygodnego porównania interwencji i komparatorów. Wyniki dla komparatora pozyskano z rutynowej praktyki klinicznej (RWE) tj. europejskich (kohorta EU) i amerykańskich (kohorta US) baz danych. W celu porównania chorych z badania <i>CHRYSLIS</i> z podobną grupą chorych w ramieniu komparatora, zastosowano

⁴ Do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane dla najdłuższej dostępnej dany odcinka.

jednakowe kryteria włączenia i wykluczenia dla wszystkich chorych z RWE. Kryteria te były zgodne z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Rybrevant®* oraz, o ile było to możliwe, z kryteriami z badania *CHRYSLIS*.

Aby uwzględnić różnice w populacji z badania *CHRYSLIS* i rzeczywistej praktyki klinicznej, wykonano porównania z dopasowaniem uwzględniającym różnice w kluczowych zmiennych prognostycznych na początku badania. W analizie zastosowano 2 metody dopasowania:

- ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa (IPW) – wariant podstawowy analizy;
- korekta współzmiennnej – dodatkowy wariant analizy.

W ramach rzeczywistej praktyki klinicznej chorzy stosowali schematy leczenia oparte na następujących klasach leków:

- inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI);
- immunoterapia (IO);
- chemioterapia niezawierająca platyny (nie-Pt Chemo);
- chemioterapię w skojarzeniu z inhibitorami receptora czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGHi);
- inne klasy leków.

W raporcie przedstawiono wyniki dla porównania:

- **amiwantamab vs PC (zbiorczy komparator określony jako wybór lekarza);**
- **amiwantamab vs klasa leków** (TKI, IO, nie-Pt Chemo, VEGHi+Chemo, inne klasy leków).

Zbiorczy komparator (PC) obejmował immunoterapię (IO), inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) oraz chemioterapię niezawierającą platyny (nie-Pt Chemo).

Porównanie ze zbiorczym komparatorem (PC) opiera się na największej liczbie próby, co zapewnia wiarygodne porównanie. Z kolei porównanie z klasami leków pozwala na uzyskanie wyższego stopnia szczegółowości wyników. **Biorąc pod uwagę rzadkość występowania insercji w eksonie 20 w genie kodującym EGFR oraz brak jasnego standardu postępowania w tej populacji, zbiorczy komparator PC może stanowić najodpowiedniejszy komparator w procesie oceny technologii medycznej, ponieważ odzwierciedla heterogeniczność linii leczenia i terapii stosowanych we wnioskowanej populacji. Z kolei wyniki dla porównania z poszczególnymi grupami leków pozwalają walidację spójności wyników dla zbiorczego komparatora i poszczególnych klas leków.**

Założenia analizy podstawowej oraz analiz dodatkowych opisano poniżej.

Analiza podstawowa	
Populacja dla interwencji badanej	populacja do oceny skuteczności (EAS, ang. <i>Efficacy Analysis Set</i>) z badania <i>CHRYSLIS</i> , n=114
Komparator	zbiorczy komparator PC
Data odcięcia wyników z badania <i>CHRYSLIS</i>	marzec 2021 r.
Źródło danych dla komparatora	wyniki zbiorcze dla kohorty EU+US
Dopasowanie danych	ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa (IPW)
Analizy dodatkowe	
Populacja dla interwencji badanej	dodatkowa populacja do oceny skuteczności (SEAS, ang. <i>Supportive Efficacy Analysis Set</i>) z badania <i>CHRYSLIS</i> , n=81
Komparator	klasa leków
Źródło danych dla komparatora	kohorta EU, kohorta US, indywidulana baza danych
Dopasowanie danych	korekta współzmiennnej

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

Amiwantamab vs komparatory

Po dopasowaniu kluczowych czynników prognostycznych za pomocą metody IPW – ATT, amiwantamab wykazał **istotną statystycznie wyższą korzyść w porównaniu z PC** w odniesieniu do ORR, OS, PFS oraz TTNT – wariant podstawowy analizy.

	Wartości parametrów względnych w odniesieniu do wyżej wymienionych punktów końcowych wyniosły dla: • obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR): OR: 2,84 (95% CI: 1,68; 4,79); • przeżycia całkowitego (OS): HR: 0,47 (95% CI: 0,34; 0,66); • przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS): HR: 0,55 (95% CI: 0,43; 0,70); • zastosowania nowej terapii przeciwnowotworowej: HR: 0,44 (95% CI: 0,33; 0,57). W związku z powyższym leczenie amiwantamabem wiązało się z ok. 50% redukcją ryzyka zgonu / wystąpienia progresji choroby w porównaniu ze zbiorczym komparatorem. Wyniki z podziałem na klasy leków określono jako spójne z analizą podstawową. Wyniki dla pozostałych wariantów analiz, w tym uwzględniające osobno kohortę EU oraz US czy dodatkową populację do oceny skuteczności, również oceniono jako zbieżne z analizą podstawową. Amiwantamab – wyniki z badania CHRYSLIS Poniżej podsumowano wyniki dla populacji EAS (n=114), które ze względu na liczebność populacji zostały uznane przez EMA za kluczowe oraz o najwyższej wartości informacyjnej [EMA 2022]. Częstość występowania ORR wg INV (pierwszorzędowy punkt końcowy) wyniosła 36,8% a wg BICR 43,0%. Mediany dla drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych wyniosły: • DOR wg INV: 12,45 mies. (95% CI: 6,54; 16,13); DOR wg BICR: 10,84 mies. (95% CI: 6,90; 14,98); • OS: 22,77 mies. (95% CI: 17,48; n/o). • PFS wg INV: 6,93 mies. (95% CI: 5,55; 8,64); PFS wg BICR: 6,74 mies. (95% CI: 5,45; 9,66); • czas do niepowodzenia terapii: 8,08 mies. (95% CI: 6,67; 10,64).
WYNIKI BEZPIECZEŃ- STWA	Profil bezpieczeństwa amiwantamabu w monoterapii w dawce zgodnej z CHPL w populacji docelowej określono jako zgodny z profilem bezpieczeństwa uzyskanym w populacji całkowitej z badania CHRYSLIS tj. populacji obejmującej różne dawki amiwantamabu, wcześniejsze leczenie/brak leczenia chemioterapią oraz różne mutacje. Analiza bezpieczeństwa wykazała następującą częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia u chorych leczonych amiwantamabem: • AEs prowadzące do zgonu: 7,2%, wszystkie zdarzenia określono przez badacza jako niezwiązane z leczeniem; • AEs związane z leczeniem: 98,0%; • ciężkie AEs związane z leczeniem: 8,5%; • ciężkie AEs: 28,8%; • AEs prowadzące do stałego przerwania leczenia: 11,8%.
OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA	W dokumencie EMA 2022 określono, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Rybrevent® oceniono jako pozytywny. Zwrócono uwagę na ograniczony dostęp do skutecznych terapii w leczeniu NDRP z insercją w eksonie 20 w genie kodującym EGFR oraz istotną wielkość efektu klinicznego podczas leczenia amiwantamabem. Stwierdzono, że korzyści kliniczne ze stosowania amiwantamabu przewyższają ryzyko w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych i wszelkich pozostałych niepewności dotyczących profilu bezpieczeństwa.
DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃ- STWA	W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla amiwantamabu wykorzystano dane pochodzące z ChPL Rybrevent®, FDA 2021 oraz baz danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków ADRReports i WHO UMC. W ChPL Rybrevent® oraz FDA 2021 wskazano, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były: wysypka, reakcje związane z infuzją, toksyczne działanie na paznokcie, hipalbuminemia, obrzęk, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, nudności i zaparcia.

	Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC określono jako spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych.
WNIOSKI	Analiza skuteczności amiwantamabu względem komparatorów wykazała zniemną przewagę amiwantamabu dla kluczowych efektów zdrowotnych. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania amiwantamabu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie amiwantamabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najszybciej dostępną metodę dostępną obecnie w terapii NDRP z insercją w eksonie 20 w genie kodującym EGFR.

1. Cel analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Rybrevant® (amiwantamab) stosowanego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z insercją w eksonie 20 w genie kodującym *EGFR* jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Ovid),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa amiwantamabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁵ (ADRReports), FDA, URPLWMIpB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń,

⁵ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.6.2.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badanie jednoramienne włączone do analizy oceniono w skali NICE [Formularz NICE].

W załączniku 15.9 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano wysoce czułą strategię, wykorzystując jedynie terminy odnoszące się do interwencji badanej (amiwantamab).

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. Ze względu na fakt, iż zarówno baza PubMed i Embase przeszukają zasoby bazy Medline w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla amiwantamabu, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 15.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 15.4.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia												
Podetap I – bazy główne														
Populacja	Dorośli chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z insercją w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>EGFR</i>), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny. Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. drobnokomórkowy rak płuca.												
Interwencja	Amiwantamab w dawce i schemacie dawkowania zgodnym z ChPL Rybrevant® Zalecana dawka produktu leczniczego Rybrevant® <table><tr><th>Masa ciała chorego (w punkcie początkowym)⁶</th><th>Zalecana dawka</th></tr><tr><td>< 80 kg</td><td>1 050 mg</td></tr><tr><td>≥ 80 kg</td><td>1 400 mg</td></tr></table> Schemat dawkowania produktu leczniczego Rybrevant® <table><tr><th>Tygodnie</th><th>Schemat</th></tr><tr><td>Tygodnie od 1. do 4.</td><td>Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)</td></tr><tr><td>Od tygodnia 5.</td><td>Co 2 tyg., począwszy od tyg. 5.</td></tr></table>	Masa ciała chorego (w punkcie początkowym) ⁶	Zalecana dawka	< 80 kg	1 050 mg	≥ 80 kg	1 400 mg	Tygodnie	Schemat	Tygodnie od 1. do 4.	Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)	Od tygodnia 5.	Co 2 tyg., począwszy od tyg. 5.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Masa ciała chorego (w punkcie początkowym) ⁶	Zalecana dawka													
< 80 kg	1 050 mg													
≥ 80 kg	1 400 mg													
Tygodnie	Schemat													
Tygodnie od 1. do 4.	Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)													
Od tygodnia 5.	Co 2 tyg., począwszy od tyg. 5.													
Komparatory	• chemioterapia niezawierająca platyny (nie-Pt Chemo): docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, paklitaksel, winorelbina • immunoterapia (IO): niwolumab, atezolizumab • inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI): erlotynib, gefitynib, nintedanib • chemioterapia⁷ w terapii skojarzonej np. z immunoterapią⁸ lub inhibitorami TKI (docetaksel w	Niezgodny z założeniami.												

⁶ przypadku późniejszych zmian masy ciała nie jest wymagane dostosowanie dawki

⁷ Nieoparta na platynie (terapię jak wyżej) lub oparta na platynie (cisplatyna, karboplatyna)

⁸ Terapie jak wyżej

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	skojarzeniu z nintedanibem), chemioterapia dwulekowa	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • czas przeżycia wolnego od progresji choroby; • czas przeżycia całkowitego; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Badania nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje <u>pełnotekstowe</u>. Komentarz: do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane dla <u>najdłuższej</u> dostępnej daty odcięcia dla badania opublikowanego w pełnym tekście. Nie włączano abstraktów konferencyjnych dla badań nieopublikowanych w pełnym tekście.	
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych. Z rejestrów badań klinicznych uwzględniano wyniki badań tylko w przypadku, gdy z baz głównych włączono do analizy badania nieopublikowane – w analizie uwzględniano jedynie dane najwyższej jakości.	Niezgodna z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 162 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 54 publikacji;
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 19 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 14 publikacji.

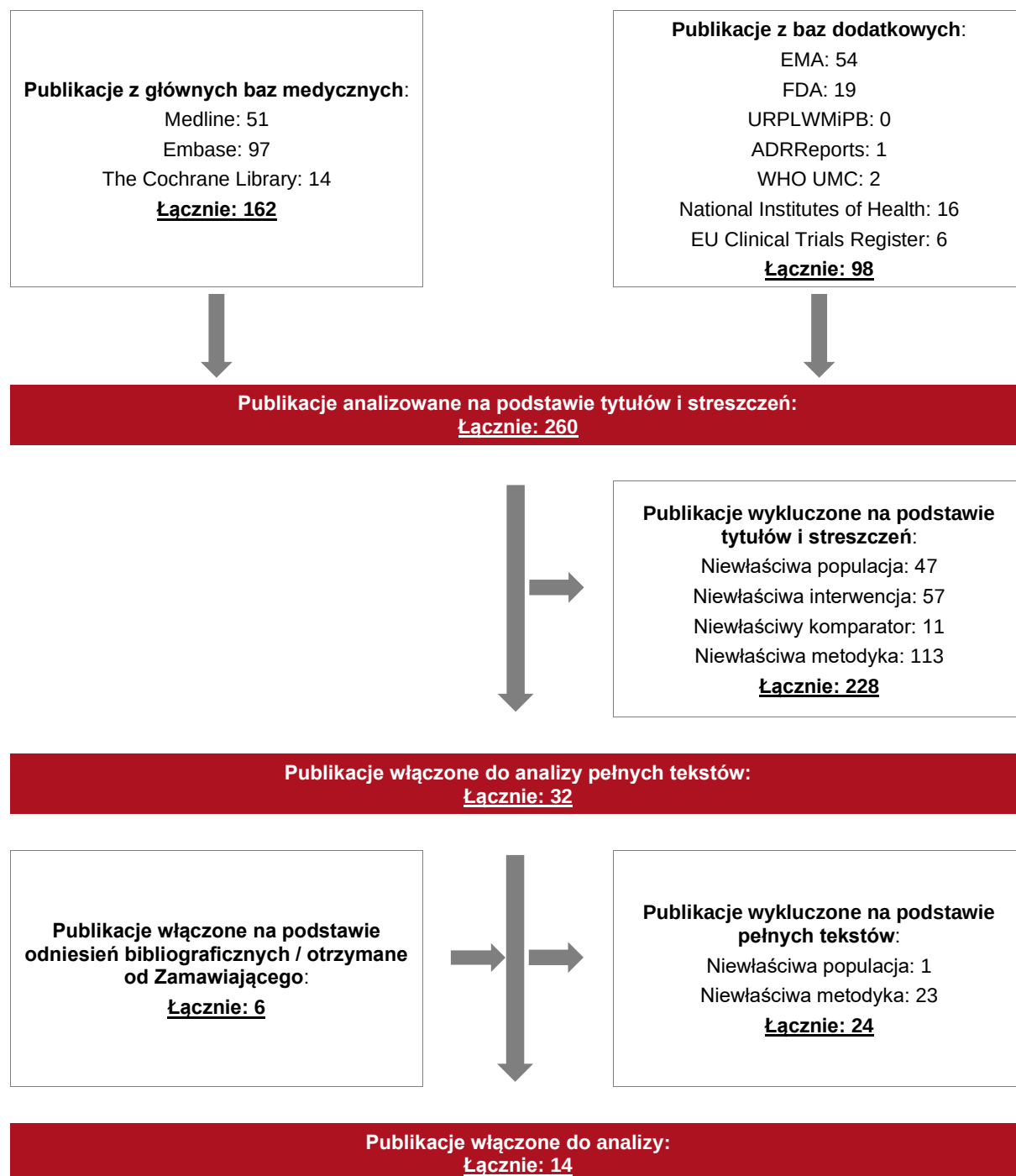
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁹ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych

⁹ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 15.8.

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*Kwon 2022*, *Burnett 2021*) spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

W przeglądzie *Burnett 2021* podsumowano dane dotyczące częstości występowania insercji eksonu 20, czynników prognostycznych, wyników klinicznych, objawów oraz wpływu choroby na jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych na NDRP z mutacją *EGFR* w eksonie 20. Z kolei w przeglądzie *Kwon 2022* przeprowadzono metaanalizę wyników z badań RWE dla inhibitorów TKI, immunoterapii i chemioterapii (do metaanalizy nie włączono amiwantamabu). Dodatkowo opisano wyniki z badania *CHRYSLIS* dla amiwantamabu.

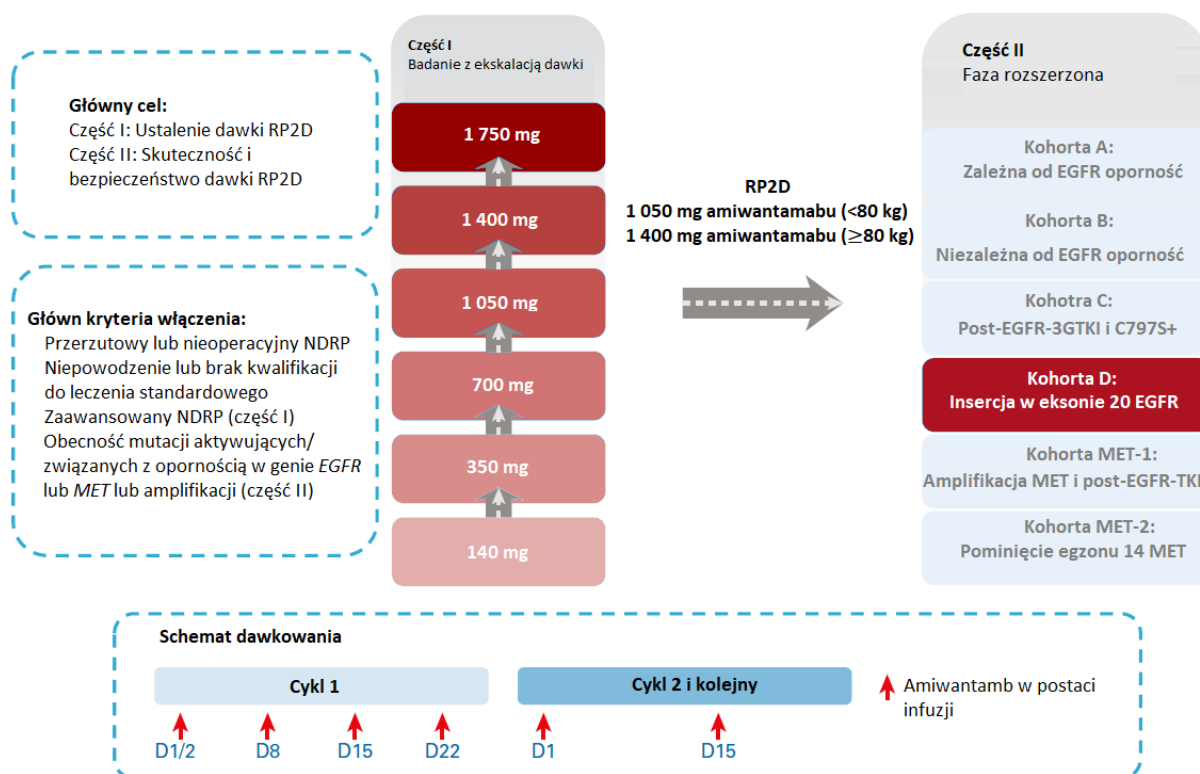
Wnioski z odnalezionego przeglądu systematycznego oraz jego pełną ocenę krytyczną przedstawiono w rozdziałach 15.5 i 15.6.

3.6.2. Badania pierwotne

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie pierwotne dla amiwantamabu *CHRYSLIS*.

Badanie *CHRYSLIS* to wieloośrodkowe, otwarte, wielokohortowe badanie, które przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Rybrevant® u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. Schemat badania przedstawiono poniżej.

Rysunek 2.
Schemat badania CHRYSLIS



W raporcie przedstawiono wyniki wyłącznie dla kohorty D, która obejmowała populację wnioskowaną tj. chorych na NDRP z insercją w eksonie 20 w genie *EGFR*. W kohorcie D podawano amiwantamab dożylnie w dawce 1 050 mg chorym o masie <80 kg lub w dawce 1 400 mg chorym o masie ≥ 80 kg raz w tygodniu przez 4 tygodnie, następnie co 2 tygodnie, począwszy od tygodnia 5., aż do utraty korzyści klinicznych lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

W analizie skuteczności uwzględniono wyniki dla 2 populacji:

- populacji do oceny skuteczności (EAS, ang. *Efficacy Analysis Set*)¹⁰ – obejmującej **114 chorych**, którzy otrzymali pierwszą dawkę leku w dniu/przed 04.06.2020 r.

¹⁰ W dokumencie EMA określona jako rozszerzona, pierwotna populacja do oceny skuteczności (ang. *extended primary efficacy population*)

- dodatkowej populacji do oceny skuteczności (SEAS, ang *Supportive Efficacy Analysis Set*)¹¹ – obejmującej **81 chorych**, którzy otrzymali pierwszą dawkę leku w dniu/przed 05.02.2020 r.

W analizie uwzględniono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, z datą odcięcia 30.03.2021 r., dla którego mediana wyniosła dla:

- populacji EAS (n=114): 12,5 mies.
- populacji SEAS (n=81): 14,5 mies.

Ekstrakcję wyników przeprowadzono na podstawie dokumentu *EMA 2022*, w którym dostępne były wyniki dla daty odcięcia 30.03.2021 r. oraz danych poufnych (Dane od Wnioskodawcy). Od Wnioskodawcy otrzymano również dane poufne (OS) dla późniejszej daty odcięcia niż data dostępna w domenie publicznej tj. 07.03.2022 r. Dane te również zaprezentowano w raporcie. Publikacja główna do badania *CHRYSLIS (Park 2021)* posłużyła jedynie do opisu metodyki.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonego badania. Szczegółowa ocena krytyczna została przedstawiona w załączniku 15.7.1.

¹¹ W dokumencie EMA określona jako początkowa, pierwotna populacji do oceny skuteczności (ang. *initial primary efficacy population*)

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja						
CHRYSLIS	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe, dwuczęściowe badanie fazy I – obejmujące fazę z eskalacją dawki (ang. <i>dose-escalation</i>) a następnie fazę rozszerzoną (ang. <i>dose-expansion</i>) Klasyfikacja AOTMiT: IID	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Data odcięcia: 30.03.2021 r.	Chorzy na NDRP z insercją w eksonie 20 w genie <i>EGFR</i> , u których wystąpiła progresja choroby w czasie chemioterapii opartej na platynie lub po takim leczeniu.	<u>Populacja EAS</u> : n=114 <u>Populacja SEAS</u> n=81:	Zalecana dawka w zależności od masy ciała chorego						
						<table><tr><th>Masa ciała chorego (w punkcie początkowym)¹²</th><th>Zalecana dawka</th></tr><tr><td>< 80 kg</td><td>1 050 mg</td></tr><tr><td>≥ 80 kg</td><td>1 400 mg</td></tr></table>	Masa ciała chorego (w punkcie początkowym) ¹²	Zalecana dawka	< 80 kg	1 050 mg	≥ 80 kg	1 400 mg
			Masa ciała chorego (w punkcie początkowym) ¹²			Zalecana dawka						
			< 80 kg			1 050 mg						
			≥ 80 kg			1 400 mg						
						Schemat dawkowania						
						<table><tr><th>Tygodnie</th><th>Schemat</th></tr><tr><td>Tygodnie od 1. do 4.</td><td>Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)</td></tr><tr><td>Od tygodnia 5.</td><td>Co 2 tyg., począwszy od tyg. 5.</td></tr></table>	Tygodnie	Schemat	Tygodnie od 1. do 4.	Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)	Od tygodnia 5.	Co 2 tyg., począwszy od tyg. 5.
			Tygodnie			Schemat						
			Tygodnie od 1. do 4.			Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)						
			Od tygodnia 5.			Co 2 tyg., począwszy od tyg. 5.						
	Leczenie wspomagające											
	Przed przystąpieniem do infuzji chorym podawano leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe oraz glikokortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją.											
	<table><tr><th>Premedykacja</th><th>Lek</th></tr><tr><td>Lek przeciwhistaminowy¹³</td><td>Difenhydramina lub odpowiednik</td></tr><tr><td>Lek przeciwgorączkowy¹³</td><td>Paracetamol/acetaminofen lub odpowiednik</td></tr><tr><td>Glikokortykosteroid¹⁴</td><td>Deksametazon, metyloprednizolon</td></tr></table>	Premedykacja	Lek	Lek przeciwhistaminowy ¹³	Difenhydramina lub odpowiednik	Lek przeciwgorączkowy ¹³	Paracetamol/acetaminofen lub odpowiednik	Glikokortykosteroid ¹⁴	Deksametazon, metyloprednizolon			
Premedykacja	Lek											
Lek przeciwhistaminowy ¹³	Difenhydramina lub odpowiednik											
Lek przeciwgorączkowy ¹³	Paracetamol/acetaminofen lub odpowiednik											
Glikokortykosteroid ¹⁴	Deksametazon, metyloprednizolon											

¹² W przypadku późniejszych zmian masy ciała nie jest wymagane dostosowanie dawki.

¹³ Wymagany przy wszystkich dawkach.

¹⁴ Wymagany przy dawce początkowej (tydzień 1., dni 1. i 2.); opcjonalny w przypadku kolejnych dawek.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	
							lub odpowiednik
						Opcjonalnie chorzy mogli stosować dowolnego dnia antagonistów receptorów histaminowych H2 (ranitydyna lub jej odpowiednik) i środki przeciwwymiotne (ondansetron lub jego odpowiednik). Po infuzji amiwantamabu dozwolone było stosowanie innych leków do 48 godzin po infuzji, jeśli było to klinicznie wskazane. Leki dozwolone po infuzji obejmowały: GKS (deksametazon lub porównywalny kortykosteroid), leki przeciwhistaminowe (difenhydramina lub jej odpowiednik), leki przeciwgorączkowe (paracetamol/acetaminofen), opiaty (meperydyna) i środki przeciwwymiotne (ondansetron lub równoważne, długo lub krótko działające leki).	

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 15.7. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

W badaniu *CHRYSLIS* w ramach pierwszorzędowych punktów końcowych oceniano:

- wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wg INV. Dodatkowo przedstawiono wyniki ORR wg BICR;

W badaniu *CHRYSLIS* w ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano:

- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wg INV. Dodatkowo przedstawiono wyniki DOR wg BICR;
- przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) wg INV. Dodatkowo przedstawiono wyniki PFS wg BICR;
- przeżycie całkowite (OS);
- czas do niepowodzenia terapii (TTF).

W raporcie przedstawiono dodatkowo punkt końcowy, którego nie zdefiniowano w protokole do badania tj. czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR).

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 3.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania CHRYSALIS

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR)	CHRYSALIS	Obiektywną odpowiedź na leczenie definiowano jako odsetek chorych z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią (CR) lub częściową odpowiedzią (PR) na leczenie ocenianą na podstawie kryteriów RECIST v.1.1. Potwierdzoną odpowiedź określono jako odpowiedź utrzymującą się po powtórnym obrazowaniu ≥ 4 tyg. po wstępnej obserwacji wystąpienia odpowiedzi.	Im większa częstość wystąpienia ORR, tym skuteczniejsze leczenie.	Odpowiedź na leczenie stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. Zaletą tego punktu końcowego jest możliwość szybkiej oceny skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji, co pozwala na ograniczenie czasu trwania badania i czasu obserwacji, a ponadto, w porównaniu z OS, nie wymaga dużej liczby chorych biorącej udział w badaniu. Dodatkowo w badaniach jednoramiennych odpowiedź na leczenie jest jedynym punktem końcowym, który można w sposób wiarygodny zinterpretować [Mushti 2018].
Najlepsza ogólna odpowiedź (BOR)	CHRYSALIS	Najlepsza ogólna odpowiedź definiowana jest jako najlepsza, potwierdzona odpowiedź odnotowana od początku badania do zakończenia leczenia. W ramach BOR oceniano CR, PR, SD, PD¹⁶, odpowiedź niemożliwą do oceny/nieznaną. Oceny dokonywano zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1.	Im wyższa częstość występowania CR, PR tym skuteczniejsze leczenie. Interpretacja SD zależna od pozostałych składowych odsetka odpowiedzi (CR, PR i PD). Im większa częstość występowania PD tym niższa skuteczność leczenia.	ORR stanowi jedyny, akceptowalny pierwszorzędowy punkt końcowy do oceny skuteczności w badaniach jednoramiennych, ponieważ bezpośrednio odzwierciedla działanie leku. Jest to uzasadnione faktem, że guzy złośliwe, nie kurczą się spontanicznie¹⁵ do rozmiarów, których wymaga stwierdzenie odpowiedzi częściowej [EMA 2022].

¹⁵ W dokumencie EMA 2022 wskazano, że takie przypadki są anegdotyczne

¹⁶ Szczegółowe definicje poszczególnych składowych oceny odpowiedzi na leczenie przedstawiono w APD Rybrevent®

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	CHRYSLIS	Czas trwania odpowiedzi oceniano u chorych z CR lub PR. Czas ten definiowano jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) do daty wystąpienia pierwszego udokumentowanego dowodu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Chorzy, u których nie odnotowano progresji choroby lub zgonu lub u których stwierdzono nieznany status wystąpienia tych zdarzeń, zostali ocenzeni podczas ostatniej oceny guza. Chorzy, którzy rozpoczęli nową terapię przeciwnowotworową i u których nie wystąpiła progresja choroby, zostali ocenzeni podczas ostatniej oceny guza, przed rozpoczęciem nowej terapii.	Im dłuższa mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie tym wyższa skuteczność leczenia.	DOR może być związany z rokowaniem dla danego nowotworu. Uważany jest jednak za istotny punkt końcowy do opisu odpowiedzi na leczenie i oceny jej wartości klinicznej [EMA 2022].
Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR)	CHRYSLIS	Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) definiowano jako odsetek chorych z CR, PR lub trwałą SD (trwającą ≥11 tyg.) wg RECIST v1.1.	Im większa częstość występowania CBR tym skuteczniejsze leczenie.	W badaniach jednoramiennych CBR może odzwierciedlać biologię nowotworu, rokowanie, stan sprawności oraz choroby współistniejące chorego. W związku z tym w badaniach jednoramiennych CBR nie jest interpretowany w odniesieniu do działania leku, a jedynie w celu oceny wyników w szerszym kontekście [EMA 2022].
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)	CHRYSLIS	Czas TTR to czas od daty podania pierwszej dawki leku do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (CR lub PR).	Im krótszy TTR tym wyższa skuteczność leczenia.	Definicja TTR obejmuje czas do wystąpienia istotnego klinicznie punktu końcowego tj odpowiedzi na leczenie. W związku z powyższym punkt ten należy uznać również za istotny klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)	CHRYSLIS	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) zdefiniowano jako czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty progresji choroby (PD) lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze. Chorzy, u których nie odnotowano progresji choroby lub zgonu lub u których stwierdzono nieznany status wystąpienia tych zdarzeń, zostali ocenzeni podczas ostatniej oceny guza. Chorzy bez oceny guza po rozpoczęciu leczenia zostali ocenzeni w 1. dniu badania. Chorzy, którzy rozpoczęli nową terapię przeciwnowotworową i u których nie wystąpiła progresja choroby, zostali ocenzeni podczas ostatniej oceny guza, przed rozpoczęciem nowej terapii. Chorzy, u których nie odnotowano progresji choroby lub zgonu pod koniec badania zostali ocenzeni podczas ostatniej oceny.	Im dłuższa mediana PFS tym skuteczniejsze leczenie. Im wyższe prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu tym skuteczniejsze leczenie.	PFS jest punktem końcowym odnoszącym się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. <i>morbidity</i>), a zatem jest klinicznie istotnym punktem końcowym [AOTMiT 2016]. PFS stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych i jest jednym z najczęściej ocenianych w analizie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych. PFS jako pierwszorzędowy punkt końcowy, umożliwia wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii niż OS, co związane jest z krótszym czasem trwania badania oraz możliwością kwalifikowania mniejszych populacji chorych [Władysiek 2014]. Ocena PFS obejmuje wystąpienie zgonów, a zatem może być skorelowana z przeżyciem całkowitym [FDA 2018]. Wytyczne FDA dotyczące stosowania punktów końcowych w procesie zatwierdzenia nowych terapii mówią, że PFS może być odpowiednim, pierwszorzędowym punktem końcowym, jeśli badania kliniczne zostało zaprojektowane do wykazania dużego efektu leczenia, mierzonego zarówno za pomocą HR jak i bezwzględnej różnicy median. Ze względu na subiektywność w pomiarach PFS oraz faktu, że oceny zależą od częstotliwości, dokładności, odtwarzalności i kompletności pomiarów, zaobserwowana wielkość efektu powinna być znacząca i statystycznie istotna. Jeżeli ocena PFS stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy do ustalenia skuteczności terapii, należy przedstawić dowody braku stronniczości badacza w ocenie tego punktu, na przykład poprzez weryfikację oceny badacza na losowej próbie kontrolnej przeprowadzonej przez niezależny komitet [FDA 2015].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				W badaniach jednoramiennych PFS może odzwierciedlać biologię nowotworu, rokowanie, stan sprawności oraz choroby współistniejące chorego. W związku z tym w badaniach jednoramiennych PFS nie jest interpretowany w odniesieniu do działania leku, a jedynie w celu oceny wyników w szerszym kontekście [EMA 2022].
Przeżycie całkowite (OS)	CHRYSLIS	OS zdefiniowano jako czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny. Jeśli u chorego nie odnotowano zgonu lub informacje te nie były znane, chory został oceniany w dniu, w którym ostatnio potwierdzono, że żyje (datę tą określano jako ostatnią datę zebrania danych/oceny chorego widniejącą w bazie danych klinicznych). Chorzy bez oceny guza po rozpoczęciu leczenia zostali oceniani w 1. dniu badania.	Im dłuższa mediana OS tym skuteczniejsze leczenie. Im wyższe prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego tym skuteczniejsze leczenie.	Zgodnie z wytycznymi FDA analiza OS stanowi standardowy punkt końcowy do oceny korzyści klinicznych leków stosowanych wśród chorych na przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego NDRP [FDA 2015]. W badaniach klinicznych w onkologii OS jest nazywany złotym standardem, ponieważ nie podlega stroniczości w ocenie – zgon jest jednoznacznym punktem końcowym, a jego interpretacja nie jest obciążona błędem [Aggarwal 2017]. Długotrwały okres obserwacji niezbędny do zgromadzenia wystarczającej liczby zdarzeń w celu sformułowania wniosków dotyczących istotności statystycznej stanowi jeden z głównych ograniczeń tego punktu końcowego. Ponadto dłuższy okres obserwacji na większych próbach chorych może wiązać się ze stosowaniem kolejnych terapii nowotworowych, które mogą mieć potencjalny wpływ na ocenę OS. W związku z tym wynik OS może nie być bezpośrednio związany z badaną interwencją, gdyż chorzy po wystąpieniu progresji choroby mogą otrzymywać różne schematy terapeutyczne, inne niż badana terapia. Analiza OS wymaga prowadzenia dłuższej obserwacji niż inne punkty końcowe [Anagnostou 2017]. W badaniach jednoramiennych OS może odzwierciedlać biologię nowotworu, rokowanie, stan sprawności oraz choroby współistniejące

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				chorego. W związku z tym w badaniach jednoramiennych OS nie jest interpretowany w odniesieniu do działania leku, a jedynie w celu oceny wyników w szerszym kontekście [EMA 2022]. Wydłużenie mediany czasu przeżycia o co najmniej 20% u chorych na NDRP uznaje się za klinicznie istotną poprawę wyniku [Fenchel 2016].
Niepowodzenie terapii	CHRYSLIS	Czas do niepowodzenia terapii (TTF) definiowano jako czas od podania pierwszej dawki leku do zakończenia leczenia z jakiegokolwiek powodu, w tym progresji choroby, toksyczności leczenia, zgonu. Chorzy, u których nie odnotowano niepowodzenia terapii lub informacje te nie były znane, zostali ocenzeni podczas ostatniej oceny guza.	Im dłuższa mediana czasu do niepowodzenia terapii tym wyższa skuteczność leczenia.	Definicja TTF obejmuje przerwanie leczenia z powodu m.in. progresji choroby, zgonu czy toksyczności leczenia, tj. punkty końcowe istotne klinicznie. W związku z powyższym punkt ten należy uznać również za istotny klinicznie.
Profil bezpieczeństwa	CHRYSLIS	Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. good clinical practice – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z badanym lekiem. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity): 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); 5. – śmiertelny. Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: - ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); - umiarkowane; - łagodne. W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono ocenę zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE), które definiowano jako AE niewystępujące przed rozpoczęciem leczenia lub obecne wcześniej, ale ulegające pogorszeniu po rozpoczęciu leczenia. Zdarzenie niepożądane klasyfikowano jako związane z leczeniem, jeśli badacz ocenił je jako możliwe, prawdopodobnie lub bardzo prawdopodobnie związane z badaną interwencją. W ramach analizy TEAE wyróżniono zdarzenia niepożądane prowadzące do stałego przerwania/zakończenia leczenia (ang.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<i>discontinuation</i>) oraz czasowego przerwania leczenia (ang. <i>interruption</i>). W ramach analizy bezpieczeństwa oceniono również zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania o szczególnym znaczeniu klinicznym: - wysypka (termin zbiorczy wysypka) związana ze stosowaniem inhibitorów <i>EGFR</i>; - reakcje związane z infuzją (IRR), rozpoznany efekt leczenia przeciwciałami; - obrzęk obwodowy (termin zbiorczy obrzęk obwodowy) związany ze stosowaniem inhibitorów MET; - choroba śródmiąższowa płuc (ILD) związana ze stosowaniem inhibitorów <i>EGFR</i>.		

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- publikacje EMA [EMA 2022, ChPL Rybrevant®];
- wpisy w bazie ADRReports [ADR 2022];
- publikacji FDA [FDA 2021];
- rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2022].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 rekord opisujący program rozszerzonego dostępu (EAP) do leczenia amiwantamabem. Badanie opisano w tabeli znajdującej się w załączniku 15.1.

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badania *CHRYSLIS* została przeprowadzona przez 2 analityków ■■■ według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego [APD Rybrevant®]* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 15.10);
- ekstrahowano pierwszo- oraz drugorzędowe punkty końcowe dot. skuteczności, które zostały zdefiniowane *a priori* w protokole do badania tj.: obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), wskaźnik korzyści klinicznej (CBR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), czas do niepowodzenia terapii (TTF). Dodatkowo przedstawiono najlepszą odpowiedź na leczenie (BOR) oraz czas trwania leczenia;
- w przypadku OS i PFS ekstrahowano czas do wystąpienia zdarzenia, a także prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w 3., 12., 24. mies. i najdłuższym dostępnym okresie;
- w analizie skuteczności z badania *CHRYSLIS* uwzględniono wyniki dla populacji do oceny skuteczności (EAS, ang. *Efficacy Analysis Set*)¹⁷ obejmującej 114 chorych oraz dodatkowej populacji do oceny skuteczności (SEAS, ang. *Supportive Efficacy Analysis Set*)¹⁸ obejmującej 81 chorych;
- w analizie bezpieczeństwa z badania *CHRYSLIS* uwzględniono wyniki dla kohorty obejmującej wnioskowaną populację (populacja opisana jako ang. *exon 20ins + prior chemotherapy at RP2D*), która liczyła 153 chorych. Odstąpiono tym samym od ekstrakcji wyników dla wszystkich chorych włączonych do badania (populacja *All Treated*, n=489) oraz wszystkich chorych leczonych dawką zarejestrowaną RP2D (populacja *All Treated at RP2D*, n=380). Należy zauważyć, że wyniki dla wszystkich chorych leczonych dawką

¹⁷ W dokumencie EMA określona jako rozszerzona, pierwotna populacja do oceny skuteczności (ang. *extended primary efficacy population*)

¹⁸ W dokumencie EMA określona jako początkowa, pierwotna populacji do oceny skuteczności (ang. *initial primary efficacy population*)

RP2D z badania *CHRYSLIS* posłużyły do opisu działań niepożądanych w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Rybrevant®*, a więc również zostały opisane w ramach niniejszego raportu w Rozdziale 10.1;

- wyniki analiz w podgrupach przedstawiono w Załączniku 15.1;
- ekstrahowano wyniki dla najdłuższej dostępnej daty odcięcia tj. 30.03.2021 r. z badania *CHRYSLIS*, której wyniki opublikowano w domenie publicznej (dokument EMA). Dodatkowo przedstawiono zaktualizowane dane przeżycia z badania *CHRYSLIS*, które otrzymano od Wnioskodawcy jako dane poufne (data odcięcia: 07.03.2022 r.). Należy zauważyć, że podstawę porównania AMW vs komparator stanowi data odcięcia 30.03.2021 r. z badania *CHRYSLIS*;
- analiza, która stanowi podstawę porównania z komparatorem i którą otrzymano od Wnioskodawcy jako dane poufne w momencie przygotowania wersji 1.1 raportu, ukazała się w domenie publicznej po dacie wykonania pierwotnego przeglądu systematycznego (publikacja *Minchom 2022*). W publikacji *Minchom 2022* punktem odcięcia danych dla PFS i TTN był 8 października 2020 r. oraz dla OS 19 kwietnia 2021 r. W raporcie uwzględniono wyniki analizy przeżycia, które dot. daty odcięcia 19 kwietnia 2021 r. z badania *CHRYSLIS*. Odstąpiono tym samym od prezentacji wyników dla PFS i TTN z publikacji *Minchom 2022*, ponieważ w raporcie opisano wyniki dla dłuższej daty odcięcia (30 marca 2021 r.). Należy również zauważyć, że w publikacji *Minchom 2022* przedstawiono wyniki porównania AMW vs kohortę US oraz wyniki dla AMW obejmujące kohortę SEAS (n=81 chorych). W niniejszym raporcie ustalono, że źródłem danych dla komparatora w wariancie podstawowym są wyniki zbiorcze dla kohorty EU+US oraz populacja EAS (n=114 chorych). Wyniki OS z publikacji *Minchom 2022* przedstawiono w załączniku (14.2.2.3, 14.3.1.5). Z publikacji *Minchom 2022* nie ekstrahowano analiz wrażliwości;
- jako nadrzędne źródło danych traktowano dokument EMA (*Assessment Report*), w którym przedstawiono wyniki na najdłuższej dostępnej dacie odcięcia. Publikacja *Park 2021* do badania *CHRYSLIS* posłużyła jedynie do opisu metodyki, ponieważ zawierała dane dla krótszej daty odcięcia, a tym samym krótszego okresu obserwacji.

3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) przedstawiono parametr względny iloraz szans (**OR**) wraz z 95% przedziałami ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**)¹⁹.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 4.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa

¹⁹ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

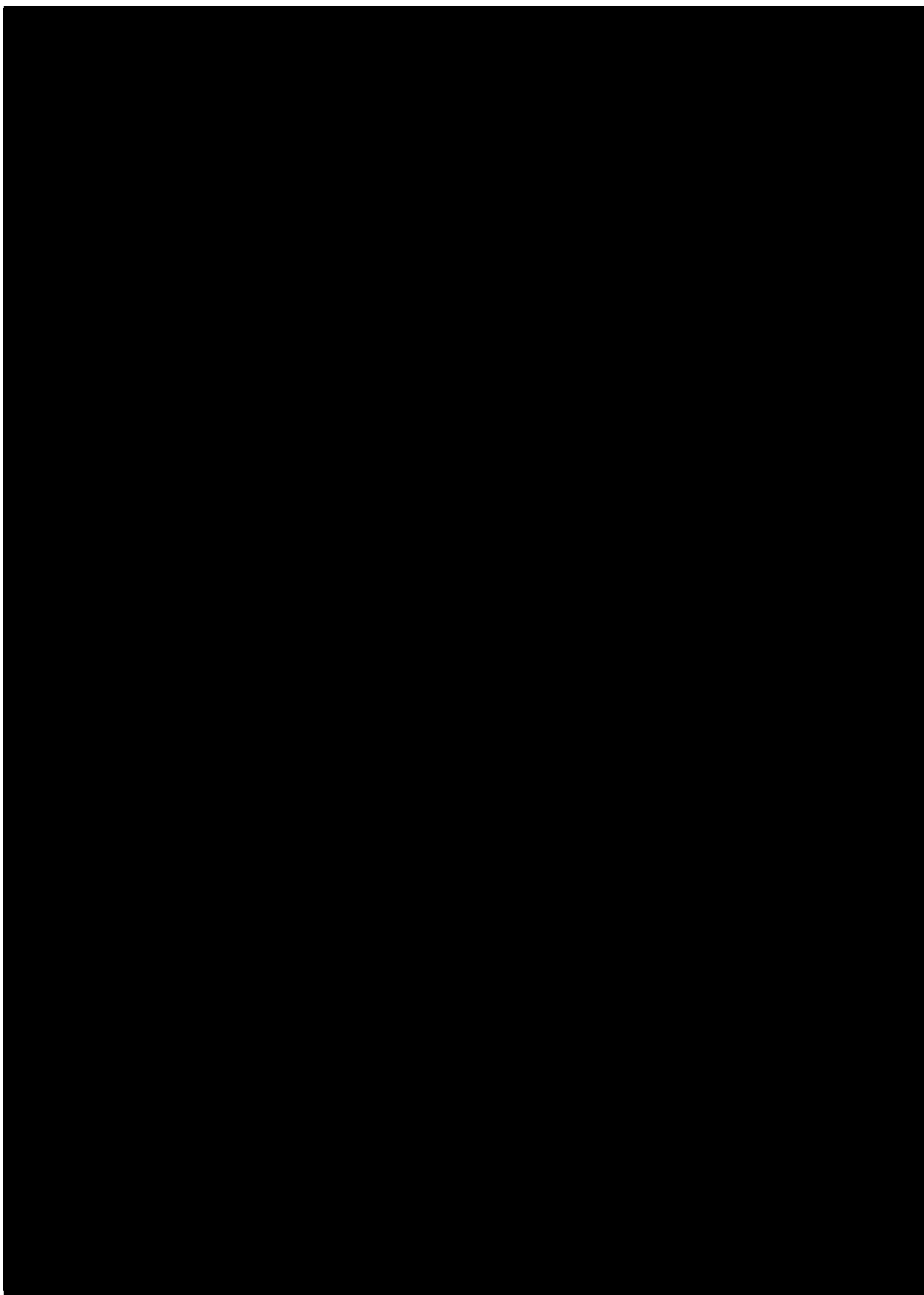
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

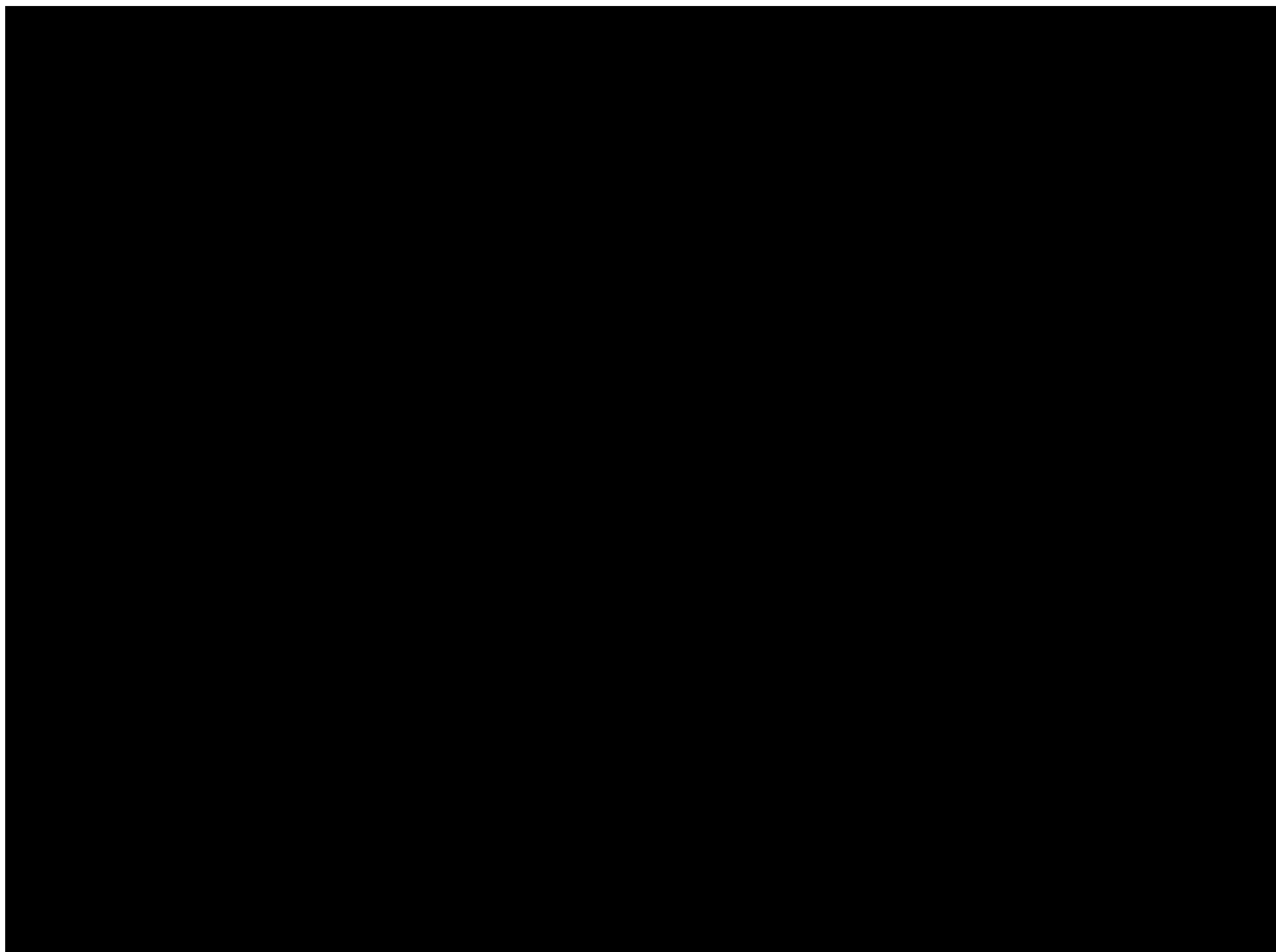
[Redacted text block]

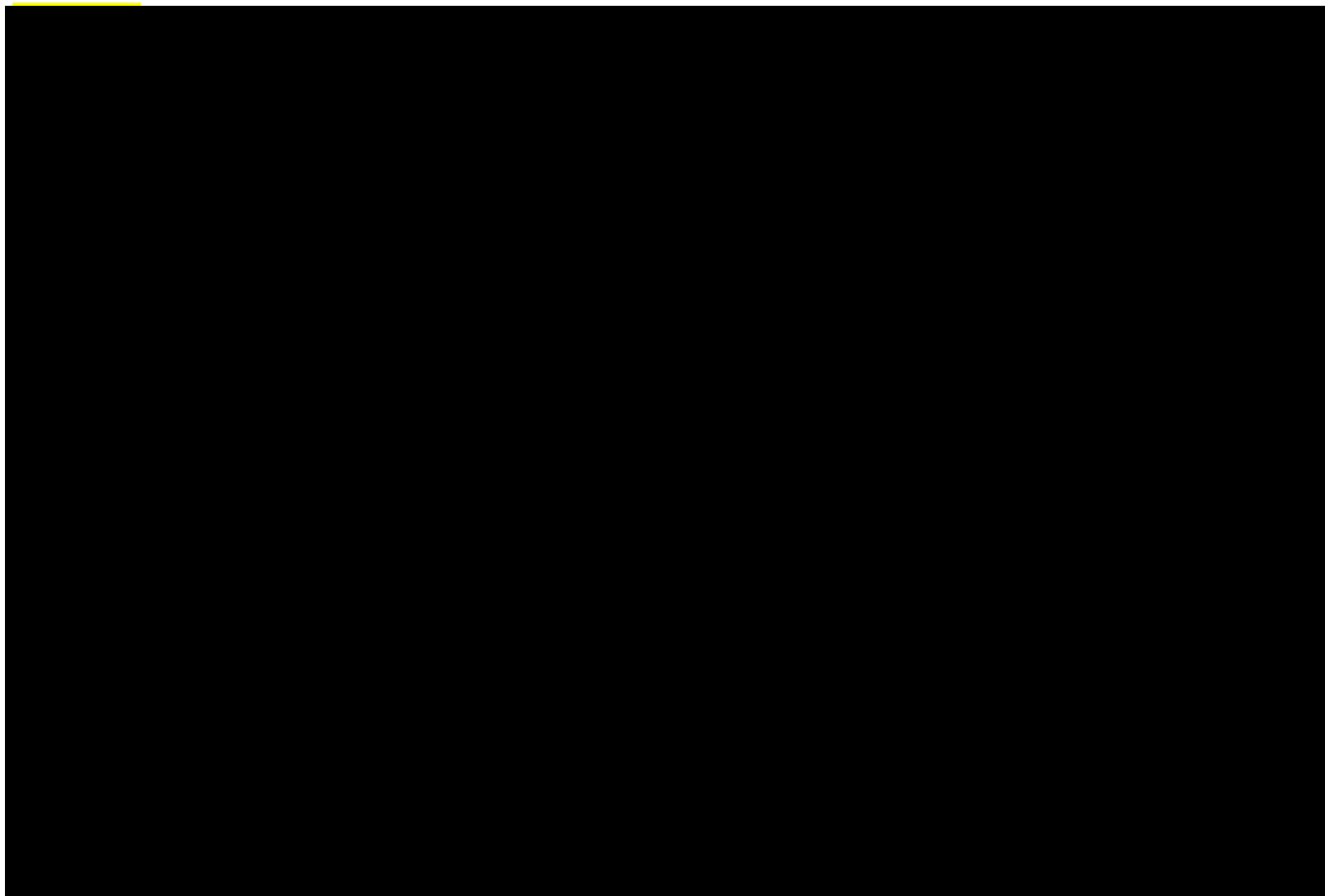
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

²⁰ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz





[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

5. Założenia porównania amiwantamabu z komparatorem

W ramach analizy porównano wyniki dla amiwantamabu z badania *CHRYSLIS* z wynikami dla komparatorów pozyskanymi z amerykańskich i europejskich rejestrów, po dopasowaniu populacji.

Amiwantamab porównano ze zbiorczym komparatorem określonym jako wybór lekarza (PC) oraz klasami leków. Wyniki dla komparatora pozyskano z rutynowej praktyki klinicznej (RWE). Źródło danych dla komparatora stanowiły następujące rejestry chorych:

- europejskie (EU): PHE, nNGM, CRISP, ESME;
- amerykańskie (US): FHS, ConcertAI, COTA.

Wyniki z badania *CHRYSLIS* zostały porównane ze zbiorczymi wynikami z europejskich źródeł danych (bazy PHE, nNGM, CRISP i ESME, dalej zwane kohortą EU), zbiorczymi wynikami z amerykańskich źródeł danych (bazy Flatiron Health Spotlight, ConcertAI i COTA, dalej zwane kohortą US) oraz zbiorczymi wynikami z europejskich oraz amerykańskich źródeł danych (dalej zwane kohortą EU+US). Jeśli było to możliwe wykonano osobne porównania dla każdej z baz danych.

W ramach rzeczywistej praktyki klinicznej chorzy stosowali schematy leczenia oparte na następujących klasach leków:

- inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI);
- immunoterapia (IO);
- chemioterapia niezawierająca platyny (nie-Pt Chemo);
- chemioterapię w skojarzeniu z inhibitorami receptora czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego (VEGHi);
- inne klasy leków.

Grupa leków określona jako „inne” obejmowała terapię opartą na platynie (wg ekspertów klinicznych niewielu chorych ponownie otrzyma tą terapię), leki eksperymentalne, leki nieuznawane za część standardowej opieki (np. leki na raka piersi) oraz terapie, które obejmowały połączenie innych klas leków.

W raporcie przedstawiono wyniki dla porównania:

- **amiwantamab vs PC (zbiorczy komparator);**
- **amiwantamab vs klasa leków** (TKI, IO, nie-Pt Chemo, VEGHi+Chemo, inne klasy leków); porównanie amiwantamabu z konkretną klasą leków nie zawsze było możliwe ze względu na redukcję liczby chorych po dopasowaniu.

Zbiorczy komparator obejmował immunoterapię (IO), inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) oraz chemioterapię niezawierającą platyny (nie-Pt Chemo). Udział poszczególnych klas leków w zależności od kohorty komparatora zaprezentowano poniżej.

Tabela 6.
Udział poszczególnych klas leków w PC w zależności od kohorty komparatora

Terapia	Zbiorcza kohorta EU+US	Zbiorcze wyniki z europejskich baz RWE (kohorta EU)	Zbiorcze wyniki z amerykańskich baz RWE (kohorta EU)
Udział klasy leków w PC [%]			
Immunoterapia (IO)	31%	28%	35%
Inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI)	25%	27%	22%
Chemioterapia niezawierająca platyny (nie-Pt Chemo).	44%	46%	43%

W celu porównania chorych z badania *CHRYSLIS* z podobną grupą chorych w ramieniu komparatora, zastosowano jednakowe kryteria włączenia i wykluczenia dla wszystkich chorych z RWE. Kryteria te były zgodne z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Rybrevant®* oraz, o ile było to możliwe, z kryteriami z badania *CHRYSLIS*. W analizach uwzględniono chorych niezależnie od linii leczenia, o ile spełniali kryteria kwalifikacji do badania *CHRYSLIS*.

Aby uwzględnić różnice w populacji z badania *CHRYSLIS* i rzeczywistej praktyki klinicznej, wykonano porównania z dopasowaniem uwzględniającym różnice w kluczowych zmiennych prognostycznych na początku badania. Zmienne te zostały zidentyfikowane *a priori* w ramach przeglądu systematycznego (SRL) i potwierdzone przez ekspertów klinicznych. Uwzględniono następujące współzmiennie: wiek, płeć, rasa (azjatycka), palenie tytoniu, stadium raka w momencie wstępnego rozpoznania, liczba lokalizacji przerzutów, przerzuty do mózgu, przerzuty do wątroby, wcześniejsze linie leczenia, stan sprawności wg ECOG, stężenie hemoglobiny i BMI. W analizie zastosowano 2 metody dopasowania:

- ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa (IPW) – **wariant podstawowy** analizy;
- korekta współzmiennnej – dodatkowy wariant analizy.

W analizie zastosowano jedynie korektę współzmiennnej, gdy dla metody IPW: nie osiągnięto odpowiedniej równowagi współzmiennnej²³, uzyskano skrajne wagi lub gdy oszacowania były niestabilne z powodu małej liczebności próby. W metodzie IPW jako wariant podstawowy zastosowano podejście ATT tj. średni efekt oddziaływania czynnika na poddanych jego oddziaływaniu. Rezultaty analizy IPW – ATT można interpretować jako względny efekt leczenia amiwantamabem w porównaniu z komparatorem w populacji chorych z badania *CHRYSLIS*. Z kolei korekta współzmiennnej obejmuje oszacowanie nieobciążonego estymatora efektu leczenia za pomocą modelu wielu zmiennych, który wykorzystuje czynniki prognostyczne jako współzmiennne wraz ze wskaźnikiem grupy leczenia.

Analizę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR);
- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS);
- zastosowanie nowej terapii (TTNT).

W przypadku binarnego punktu końcowego (ORR) zastosowano regresję logistyczną, a dla punktów wyrażonych jako *time-to-event* (OS, PFS, TTNT) regresję Cox'a.

W badaniu *CHRYSLIS* odpowiedź na leczenie oceniano zarówno przez badacza (INV) jak i zaślepiiony niezależny komitet oceniający (BICR), przy czym dla komparatora odpowiedź na leczenie była oceniana jedynie przez badacza. W związku z powyższym ocena wg INV jest uważana za kluczową metodę określenia ORR oraz PFS, ponieważ jest zgodna z oceną odpowiedzi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W raporcie nie przedstawiono porównania amiwantamabu z klasami leków dla każdej poszczególnej bazy danych ze względu na małą liczebność próby, co oznacza, że wyniki nie były rzetelne.

Poniżej omówiono poszczególne aspekty porównania z komparatorem.

²³ Równowaga współzmiennych to stopień, w jakim rozkłady współzmiennych są takie same między grupami badanymi w dopasowanej próbie.

5.1. Badanie **CHRYSLIS** – zestaw danych do analizy

W ramieniu amiwantamabu uwzględniono 2 populacje z badania **CHRYSLIS**:

- populacja do oceny skuteczności (EAS, ang. *Efficacy Analysis Set*)²⁴, n=114;
- dodatkowa populacja do oceny skuteczności (SEAS, ang. *Supportive Efficacy Analysis Set*)²⁵, n=81.

Dla ww. populacji wykorzystano dane z ostatniego punktu odcięcia danych (30 marca 2021). Wyniki skuteczności dla rozszerzonej populacji (N=114) przedstawiono w głównej części raportu i załącznikach. Zgodnie z oceną EMA wyniki najbardziej aktualne obejmujące populację o największej liczebności zostały uznane za kluczowe oraz o najwyższej wartości informacyjnej [EMA 2022]. Z kolei wyniki dla początkowej populacji przedstawiono jako dane uzupełniające w załączniku.

Analiza, która stanowi podstawę porównania z komparatorem i którą otrzymano od Wnioskodawcy jako dane poufne w momencie przygotowania wersji 1.1 raportu, ukazała się w domenie publicznej po dacie wykonania pierwotnego przeglądu systematycznego (publikacja *Minchom 2022*). W publikacji *Minchom 2022* punktem odcięcia danych dla PFS i TTNT był 8 października 2020 r. oraz dla OS 19 kwietnia 2021 r. W raporcie uwzględniono wyniki analizy przeżycia, w której uwzględniono OS dla daty odcięcia 19 kwietnia 2021 r. z badania **CHRYSLIS**. Odstąpiono tym samym od prezentacji wyników dla PFS i TTNT z publikacji *Minchom 2022*, ponieważ w raporcie opisano wyniki dla dłuższej daty odcięcia (30 marca 2021 r.). Należy również zauważyć, że w publikacji *Minchom 2022* przedstawiono wyniki porównania AMW vs kohorta US oraz wyniki dla AMW obejmujące kohortę SEAS (n=81 chorych). W niniejszym raporcie ustalono, że źródłem danych dla komparatora w wariancie podstawowym są wyniki zbiorcze dla kohorty EU+US oraz populacja EAS (n=114 chorych). Wyniki OS z publikacji *Minchom 2022* przedstawiono w załączniku (14.2.2.3, 14.3.1.5).

²⁴ W dokumencie EMA określona jako rozszerzona, pierwotna populacja do oceny skuteczności (ang. *extended primary efficacy population*)

²⁵ W dokumencie EMA określona jako początkowa, pierwotna populacji do oceny skuteczności (ang. *initial primary efficacy population*)

5.2. Komparator – zestaw danych do analizy

W celu porównania chorych z badania *CHRYSLIS* z podobną grupą chorych w ramieniu komparatora, zastosowano jednakowe kryteria włączenia i wykluczenia dla wszystkich chorych z RWE. Kryteria te były zgodne z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Rybrevant®* oraz, o ile było to możliwe, z kryteriami z badania *CHRYSLIS*.

Tabela 7.
Kryteria włączenia i wykluczenia chorych z badania *CHRYSLIS*

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• stadium NDRP IIIB/C lub IV • insercja w eksonie 20 w genie <i>EGFR</i> • wiek ≥ 18. r.ż • niepowodzenie chemioterapii opartej na platynie w dowolnym momencie po wstępnym rozpoznaniu NDRP • wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na platynie po rozpoznaniu zaawansowanego NDRP lub w czasie 12 miesięcy od rozpoznania NDRP • ECOG=0 lub 1 • wartości parametrów laboratoryjnych: • hemoglobina ≥ 10 g/dl • ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ • płytki krwi $\geq 75 \times 10^9/l$ • AST i ALT $\leq 3 \times$ ULN • bilirubina całkowita $\leq 1,5$ ULN (osoby z zespołem Gilberta włączano do analizy jeśli bilirubina związana mieściła się w zakresie normy) • kreatynina w surowicy $< 1,5 \times$ ULN lub obliczony/zmierzony klirens kreatyniny > 50 ml/min/1,73m² • brak transfuzji krwi lub stosowania G-CSF w czasie 7 dni przed potwierdzeniem mutacji	• choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie • zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w czasie 4 tygodni • zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, udar, przemijający atak niedokrwienny • pomostowanie tętnic wieńcowych/obwodowych lub jakiegokolwiek ostrego zespołu wieńcowego w czasie 6 miesięcy • nieleczone przerzuty do mózgu • inne rozpoznania nowotworu pierwotnego (za wyjątkiem raka skóry innego niż rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>) w czasie 3 lat • Choroba Leptomingeal • HBV, HCV lub inna zakaźna choroba wątroby lub HIV • śródmiąższowa choroba płuc (ILD) w wywiadzie, w tym polekowa ILD lub popromienne zapalenie płuc wymagające długotrwałego leczenia steroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi w czasie ostatnich 2 lat

Nie dla wszystkich chorych z RWE można było określić, czy chory spełnia każde powyższe kryterium. Pomimo braków danych istniała możliwość włączenia chorego do ramienia komparatora.

W raporcie przedstawiono jedynie wyniki dla tych linii leczenia, dla których chorzy mieli potwierdzoną insercję w eksonie 20 w genie *EGFR*, tak aby leczenie odzwierciedlało praktykę kliniczną, gdy lekarze są świadomi obecności insercji w eksonie 20.

5.3. Interwencja badana i kontrolna

W ramieniu amiwantamabu uwzględniono wyniki dla dawki zarejestrowanej (tj. 1050 mg u chorych o masie <80 kg lub 1400 mg u chorych o masie ≥ 80 kg).

W przypadku rzeczywistej praktyki klinicznej standard leczenia w każdej placówce był różny, co odzwierciedlają dane z każdego, odpowiedniego źródła danych. Dla wszystkich źródeł danych wykonano porównanie amiwantamabu vs PC (jeden zbiorczy komparator). Dodatkowo, o ile było to możliwe, wykonano porównanie AMW vs klasa leku.

5.4. Data indeksu

Data indeksu posłużyła jako data początkowa do oceny punktów końcowych określonych jako *time-to-event* (PFS, OS) oraz ORR. Charakterystykę wyjściową chorych zdefiniowano jako wartości (bez braków danych) zebrane najbliższej daty odcięcia lub w krótkim czasie po dacie indeksu.

Data indeksu w badaniu *CHRYSLIS* to data otrzymania pierwszej dawki leku.

W przypadku chorych, dla których dane pochodziły z RWE datę indeksu stanowił początek rozpoczęcia dowolnej linii leczenia, na początku której spełnione zostały kryteria włączenia i wyłączenia do analizy. Niektórzy chorzy leczeni w ramach RWE wielokrotnie spełniali kryteria włączenia podczas obserwacji, w związku z czym stanowili źródło danych do analizy więcej niż jednej linii leczenia. Korelacja wyników w różnych liniach leczenia została określona za pomocą wiarygodnego estymatora kanapkowego. Potwierdzono, że przyjęte podejście zapewnia najbardziej obiektywne wyniki i zostało zastosowane w podobnych analizach porównawczych [Backenroth 2021, Hansson 2017, Salles 2019].

5.5. Czynniki zakłócające i charakterystyka wyjściowa chorych

Charakterystyki wyjściowe chorych z badania *CHRYSLIS* oraz źródeł RWE zaprezentowano w Rozdziałach 14.4 i 14.5. W powyższych rozdziałach przedstawiono także charakterystyki chorych po dopasowaniu zmiennych prognostycznych w ramieniu komparatora.

W celu zidentyfikowania potencjalnych czynników zakłócających u chorych na NDRP, przeprowadzono przegląd systematyczny dot. czynników prognostycznych oraz

charakterystyki chorych, którego wyniki zostały dodatkowo zwalidowane przez ekspertów klinicznych. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano dominanty czasu przeżycia tj. zmienne istotnie statystycznie związane z OS. Następnie przeprowadzono wywiady z ekspertami klinicznymi w celu zweryfikowania potencjalnych czynników zakłócających.

5.5.1. Wykluczenie czynników zakłócających

Pełną listę czynników zakłócających zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Potencjalne czynniki zakłócające zidentyfikowane w ramach SRL

Potencjalne czynniki zakłócające zidentyfikowane w ramach SRL	
• ECOG • liczba wcześniejszych linii leczenia • całkowita liczba lokalizacji przerzutów • lokalizacja przerzutów • wiek • rasa azjatycka • BMI • komutacja <i>EGFR</i> TP53 • niedokrwistość • palenie w wywiadzie • stadium raka po wstępnym rozpoznaniu • wynik w skali prognostycznej • leczenie chirurgiczne • płeć • mutacja inna niż insercja w eksonie 20 w genie <i>EGFR</i> • ponowna biopsja • inne biomarkery • status PD-L1 • niewydolność wątroby • niewydolność nerek	• choroby współistniejące • lobektomia / bilobektomia • integracja społeczna • wcześniejsze leczenie TKI • oporność na chemioterapię • kolejne linie leczenia • odpowiedź na kolejne linie leczenia • status społeczno-ekonomiczny • niestabilność kręgosłupa • wcześniejsza immunoterapia • liczba kolejnych terapii • kolejna immunoterapia • przestrzeganie zaleceń lekarskich (ang. <i>compliance</i>) • specyficzne mutacje typu insercji • kwota za lek podlegająca odliczeniu

Niektóre potencjalne czynniki zakłócające nie mogły zostać uwzględnione podczas korekty czynników zakłócających, ponieważ nie były dostępne dla chorych z odpowiednich źródeł danych.

Część potencjalnych czynników zakłócających zidentyfikowanych w ramach SLR zostało uznanych przez ekspertów klinicznych za nieistotne, więc nie zostały uwzględnione w korekcie czynników zakłócających. Obejmowały one: stosunek granulocytów obojętnochłonnych do limfocytów, stosunek płytek krwi do limfocytów oraz długość telomerów w leukocytach. Listę czynników zakłócających zidentyfikowanych na podstawie SLR, po wykluczeniu na podstawie opinii ekspertów klinicznych i dostępności danych, przedstawiono w

Tabela 9.

Tabela 9.

Czynniki zakłócające zidentyfikowane w ramach SRL po wykluczeniu czynników w oparciu o opinię eksperta klinicznego oraz dostępności danych

Czynniki zakłócające zidentyfikowane w ramach SRL po wykluczeniu czynników w oparciu o opinię eksperta klinicznego oraz dostępności danych	
• ECOG • liczba wcześniejszych linii leczenia • całkowita liczba lokalizacji przerzutów • lokalizacja przerzutów • wiek • rasa azjatycka • BMI • komutacja <i>EGFR</i> TP53	• niedokrwistość • palenie w wywiadzie • stadium raka po wstępnym rozpoznaniu • leczenie chirurgiczne • płeć • niewydolność wątroby • niewydolność nerek

Charakterystyki wyjściowe chorych z badania *CHRYSLIS* porównano z charakterystykami wyjściowymi chorych z ramienia komparatora pochodzącego z każdego źródła danych RWE. Korektę charakterystyki chorych z RWE przeprowadzano na podstawie czynników zakłócających zidentyfikowanych w ramach SLR, opinii eksperta klinicznego i dostępności danych (tj. dane dostępne dla indywidualnego rejestru oraz dane dostępne dla odpowiedniej liczby chorych²⁶). Dane demograficzne skorygowane w ramach rozpatrywanych źródeł danych RWE oraz dane, które zostały wykluczone z każdego źródła RWE, przedstawiono poniżej.

Tabela 10.

Dane demograficzne skorygowane dla danego źródła danych

Początkowe dane deograficzne	Kohorta EU+US	Kohorta US	Kohorta EU	Baza PHE	Baza nNGM	Baza CRISP	Baza ESME
Wiek	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Płeć	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Rasa (azjatycka)							
Palenie w wywiadzie							✓
Stadium raka po wstępnym rozpoznaniu		✓			✓		
Liczba lokalizacji przerzutów		✓			✓	✓	✓
Przerzuty do mózgu	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

²⁶ dane dostępne dla ≥5-9 chorych w zależności od czynnika

Początkowe dane deograficzne	Kohorta EU+US	Kohorta US	Kohorta EU	Baza PHE	Baza nNGM	Baza CRISP	Baza ESME
Liczba wcześniejszych linii leczenia	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ECOG		✓		✓			
Hemoglobina		✓					
Przerzuty do wątroby			✓	✓	✓	✓	✓
BMI				✓		✓	

Tabela 11.
Dane demograficzne wykluczone z korekty dla danego źródła danych

Źródło danych	Dane wykluczone	Uzasadnienie
Kohorta EU+US	Dane, które nie są wspólne dla wszystkich połączonych źródeł danych	Wysoki wskaźnik braku danych
Kohorta US	Palenie w wywiadzie	Czynnik nieprognostyczny
	Rasa (azjatycka)	Czynnik nieprognostyczny Wysoki wskaźnik braku danych
Kohorta EU	Dane, które nie są wspólne dla wszystkich połączonych źródeł danych	Wysoki wskaźnik braku danych
Baza PHE	Klasyfikacja histologiczna	Czynnik nieprognostyczny Nieistotny zgodnie z danymi literaturowymi
Baza nNGM	Palenie w wywiadzie	Czynnik nieprognostyczny
	ECOG	Wysoki wskaźnik braku danych
Baza CRISP	Palenie w wywiadzie	Czynnik nieprognostyczny Wysoki wskaźnik braku danych
	ECOG	Wysoki wskaźnik braku danych
Baza ESME	Płeć	Czynnik nieprognostyczny
	Palenie w wywiadzie	
	ECOG	Wysoki wskaźnik braku danych

5.6. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale posumowano definicje punktów końcowych uwzględnionych w ramach porównania amiwantamabu z komparatorem tj. ORR, PFS, OS oraz TTNT.

W badaniu *CHRYSLIS* parametry ORR i PFS zostały ocenione zarówno przez INV, jak i BIRC. Dla danych RWE dostępne były jedynie wyniki w ocenie INV. W związku z powyższym

w analizie przedstawiono punkty końcowe w ocenie INV, co jest zgodne z rzeczywistymi źródłami danych i praktyką kliniczną.

W poniżej tabeli przedstawiono definicje punktów końcowych oraz źródła danych dla komparatora.

Tabela 12.
Definicje punktów końcowych

Punt końcowy	Definicja	Źródła danych dla punktu końcowego
ORR	Odsetek chorych z CR lub PR.	kohorta EU+US ²⁷ kohorta US kohorta EU ²⁷ CRISP nNGM
OS	Czas od daty indeksu ²⁸ do daty wystąpienia zgonu.	kohorta EU+US kohorta US kohorta EU PHE CRISP nNGM ESME
PFS	Czas od daty indeksu do daty wystąpienia progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze.	kohorta EU+US ²⁹ kohorta US kohorta EU ²⁹ CRISP nNGM ESME
TTNT	Czas od daty indeksu do daty rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze.	kohorta EU+US kohorta US kohorta EU PHE CRISP nNGM ESME

²⁷ Dla kohort UE i UE+USA nie było danych ORR z baz PHE i ESME

²⁸ Data zaindeksowania w badaniu *CHRYSLIS* to data otrzymania pierwszej dawki leku. W przypadku chorych, dla których dane pochodziły z RWE datę indeksu stanowił początek rozpoczęcia dowolnej linii leczenia, na początku której spełnione zostały kryteria włączenia i wyłączenia do analizy.

²⁹ Dla kohorty UE i kohorty UE+USA nie było dostępnych danych PFS z bazy PHE

5.7. Metodyka analizy

W celu porównania amiwantamabu ze zbiorczym komparatorem PC zastosowano 2 metody dopasowania:

- ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa (IPW) – wariant podstawowy analizy;
- korekta współzmiennnej – dodatkowy wariant analizy.

Porównanie amiwantamabu vs klasa leków w kohorcie EU oraz kohorcie US wykonano za pomocą korekty współzmiennnej. Odstąpiono tym samym od analizy za pomocą metody IPW. Wynika to z faktu, że liczba chorych dla poszczególnych klas leczenia była często niewielka, co oznacza, że analiza za pomocą IPW nie była wykonalna oraz stabilna. Ze względu na większą liczebność próby w kohorcie zbiorczej EU+USA, analiza z dopasowaniem za pomocą IPW była wykonalna i dlatego została przedstawiona w raporcie wraz z wynikami analizy korekty współzmiennnej. Porównania amiwantamabu vs klasa leku nie są prezentowane dla poszczególnych baz danych ze względu na małą liczebność próby.

5.7.1. Ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa

Metoda IPW wykorzystuje wskaźnik skłonności (PS), który służy do odwzorowania randomizacji poprzez tworzenie równowagi między grupami w odniesieniu do istotnych zmiennych wyjściowych. Na podstawie metody PS określa się prawdopodobieństwo przypisania chorego do konkretnego leczenia, które jest uwarunkowane wszystkimi istotnymi współzmiennymi odnotowanymi przed rozpoczęciem leczenia. Prawdopodobieństwo to szacuje się za pomocą modelu wielokrotnej regresji logistycznej.

Za pomocą metody IPW przekształca się wskaźnik skłonności (PS), indywidulany dla każdego chorego, na wagi. Wagi są z kolei wykorzystywane do generowania pseudopopulacji, w której każda kombinacja współzmiennych jest zrównoważona między grupami leczenia. To zrównoważenie umożliwia porównanie grup, które traktuje się jak pochodzące z randomizowanego badania z grupą kontrolną.

W metodzie IPW zastosowano podejście ATT. Za pomocą podejście ATT generuje się grupę porównawczą odzwierciedlającą populację z badania *CHRYSA LIS*. Waży się ponownie kohortę kontrolną z RWE, aby dopasować ją do chorych z badania *CHRYSA LIS*. Linie leczenia otrzymują wagę 1, podczas gdy chory z grupy kontrolnej jest ponownie ważony na podstawie wzoru: $PS/(1-PS)$. Szacunki oparte na podejściu ATT reprezentują względny efekt leczenia w

populacji *CHRYSLIS*. Aby zachować pierwotną wielkość próby dla ważonych populacji i właściwie odzwierciedlić związaną z nią niepewność, wagi ATT zostały pomnożone przez stosunek pierwotnej wielkości próby do sumy wag ATT. W związku z powyższym suma przeliczonych wag jest równa pierwotnemu rozmiarowi próby.

5.7.2. Korekta współzmiennnej

Korektę współzmiennnej wykonano na podstawie regresji wielu zmiennych (regresja Cox'a dla punktów końcowych *time-to-event* i regresja logistyczna dla binarnych punktów końcowych). Metoda ta stanowi alternatywę dla korekty opartej na PS. Metoda ta jest szczególnie użyteczna w porównaniach, w których dysponuje się małą liczebnością próby w ramieniu komparatora np. porównanie amiwantamab vs klasa leczenia. Nieobciążony estymator efektu leczenia oszacowano na podstawie modelu wielu zmiennych, który obejmował wszystkie istotne zmienne prognostyczne jako współzmiennnej wraz ze wskaźnikiem grupy leczenia. Wybrany zestaw zmiennych prognostycznych jako współzmiennych jest zgodny ze zmiennymi dla metody wykorzystującej wskaźnik skłonności (PS). Zaletą korekty współzmiennych w porównaniu z podejściem PS jest fakt, że pozwala na uzyskanie modelu predykcyjnego z uwzględnieniem ryzyka wystąpienia zdarzenia (HR) w zależności od współzmiennnej, co daje wgląd która współzmienna ma najsilniejszy wpływ na parametr HR.

5.8. Łączenie danych – dane zbiorcze

Jak opisano powyżej, dane z czterech europejskich źródeł danych (CRISP, nNGM, ESME i PHE) zostały połączone w celu utworzenia kohorty UE, a następnie zbiorczo porównane z amiwantamabem.

Bezpośredni dostęp do IPD umożliwił łączenie danych z baz CRISP, nNGM i PHE. W przypadku bazy ESME nie było możliwości pozyskania danych IPD, dostępne były jedynie dane zagregowane. Zagregowane dane wynikowe z bazy ESME posłużyły do rekonstrukcji wyników IPD nieskorygowanych i ważonych, które następnie połączono z wynikami dla reszty baz – odpowiednio nieskorygowanymi oraz ważonymi. Takie podejście było możliwe jedynie w przypadku porównania amiwantamabu vs PC, dla porównania z klasami leków nie przeprowadzono bowiem dopasowania IPW. Porównanie amiwantamab vs klasa leków w kohorcie EU oraz kohorcie EU+US w każdym przypadku wyklucza bazę ESME.

Dane z 3 amerykańskich źródeł danych (Flatiron, ConcertAI i COTA) zostały również zebrane w celu stworzenia kohorty amerykańskiej, zgodnie z metodologią dla połączonej kohorty EU (dla źródła danych z USA również dysponowano IPD).

Ze względu na wysoką spójność wyników i porównywalny rozkład leczenia w kohortach UE i US, dane ze wszystkich dostępnych źródeł danych połączone w celu utworzenia kohorty EU+US. Duża liczebność kohorty UE+USA umożliwiła zastosowanie metody IPW – ATT do porównań amiwantamabu z poszczególnymi klasami leków.

Zarówno w przypadku kohorty EU, jak i EU+US poszczególne źródła danych zostały wykluczone z porównania, jeśli dane wyniki nie były dostępne dla konkretnej bazy. W przypadku obu kohort nie uwzględniono danych ORR z PHE i ESME oraz nie uwzględniono danych PFS dla PHE.

W przypadku kohorty amerykańskiej, dla której wykorzystano wiele źródeł danych RWE, niektórzy chorzy byli uwzględnieni w kilku bazach. W tych przypadkach zastosowano deduplikację. W kohorcie amerykańskiej chorzy z bazy Flatiron zostali usunięci z ConcertAI i COTA, a chorzy w ConcertAI zostali usunięci z COTA.

5.9. Podsumowanie metodyki

W raporcie przedstawiono różne warianty analiz. Założenia analizy podstawowej oraz analiz dodatkowych opisano w poniższej tabeli.

Tabela 13.

Założenia analizy podstawowej oraz analiz dodatkowych

Analiza podstawowa	
Populacja dla interwencji badanej	populacja do oceny skuteczności (EAS, ang. <i>Efficacy Analysis Set</i>) z badania <i>CHRYSLIS</i> , n=114
Komparator	zbiorczy komparator PC
Data odcięcia wyników z badania <i>CHRYSLIS</i>	marzec 2021 r.
Źródło danych dla komparatora	wyniki zbiorcze dla kohorty EU+US
Dopasowanie danych	ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa (IPW)
Analizy dodatkowe	
Populacja dla interwencji badanej	dodatkowa populacja do oceny skuteczności (SEAS, ang. <i>Supportive Efficacy Analysis Set</i>) z badania <i>CHRYSLIS</i> , n=81
Komparator	klasa leków
Źródło danych dla komparatora	kohorta EU, kohorta US, indywidulana baza danych
Dopasowanie danych	korekta współzmiennnej

Wyniki dla wariantu podstawowego przedstawiono w Rozdziale 6. Dodatkowo w Rozdziale 6 przedstawiono warianty dodatkowe tj. wyniki z podziałem na klasę leków, kohortę EU, kohortę US oraz dopasowanie danych za pomocą korekty współzmiennnej. Z kolei w załączniku 14 przedstawiono wyniki dla populacji SEAS oraz wyniki z podziałem na poszczególne rejestry (dla populacji EAS oraz populacji SEAS).

Dodatkowo w materiałach globalnych dołączonych do analizy zaprezentowano wyniki w podgrupach wyodrębnionych ze względu na dane demograficzne oraz analizę uwzględniającą ORR wg BICR z badania *CHRYSLIS* oraz ORR wg INV z RWE [Analiza od Wnioskodawcy a, Analiza od Wnioskodawcy b].

6. Ocena skuteczności amiwantamab vs komparatory

W niniejszym rozdziale porównywano wyniki z badania *CHRYSLIS* (populacja EAS, n=114) z wynikami dla komparatora pochodzącymi z amerykańskich i europejskich rejestrów.

6.1. Obiektywna odpowiedź na leczenie wg INV

6.1.1. ORR – kohorta EU+US

Metoda IPW – ATT

Częstość występowania ORR wg INV w grupie amiwantamabu wyniosła 36,8% oraz 17,0% w grupie PC po dopasowaniu wyników metodą IPW – ATT. Iloraz szans OR=2,84 (95%CI: 1,68; 4,79) świadczy o **istotnej statystycznie** przewadze amiwantamabu w porównaniu z komparatorem.

Metoda korekty współzmiennnej

Częstość występowania ORR oszacowana na podstawie korekty współzmiennnej również była **istotnie statystycznie** wyższa w grupie AMW w porównaniu z komparatorem (35,5% vs 16,4%). Wartość parametru OR wyniosła 2,80 (95%CI: 1,64; 4,79).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 14.
ORR wg INV; badanie CHRYSLIS vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	ORR (%)		OR (95%CI) Amiwantamab vs PC	IS	RR (95% CI) Amiwantamab vs PC	IS
	Amiwantamab	PC				
IPW – podejście ATT	36,8	17,0	2,84 (1,68; 4,79)	TAK; p<0,05	2,16 (1,48; 3,17)	TAK
Korekta współzmiennnej	35,5	16,4	2,80 (1,64; 4,79)	TAK	2,12 (1,44; 3,12)	TAK

6.1.2. ORR – kohorta EU

Metoda IPW – ATT

W kohorcie EU częstość występowania ORR wg INV była istotnie statystycznie wyższa w grupie AMW vs PC (po dopasowaniu wyników za pomocą metody IPW – ATT). Wartość parametru OR wyniosła 3,16 (95%CI: 1,56; 6,40).

Metoda korekty współzmiennnej

W kohorcie EU częstość występowania ORR oszacowana na podstawie korekty współzmiennnej również była istotna statystycznie wyższa w grupie AMW vs PC. Wartość parametru OR wyniosła 2,93 (95%CI: 1,40; 6,12).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.

ORR wg INV; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	ORR (%)		OR (95%CI) Amiwantamab vs PC	IS	RR (95% CI) Amiwantamab vs PC	IS
	Amiwantamab	PC				
IPW – podejście ATT	36,8	15,6	3,16 (1,56; 6,40)	TAK	2,36 (1,36; 4,12)	TAK
Korekta współzmiennnej	35,4	15,8	2,93 (1,40; 6,12)	TAK	2,27 (1,27; 4,07)	TAK

6.1.3. ORR – kohorta US

Metoda IPW – ATT

W kohorcie US częstość występowania ORR wg INV była istotnie statystycznie wyższa w grupie AMW vs PC (po dopasowaniu wyników za pomocą metody IPW – ATT). Wartość parametru OR wyniosła 2,26 (95%CI: 1,27; 4,03).

Metoda korekty współzmiennnej

W kohorcie US częstość występowania ORR oszacowana na podstawie korekty współzmiennnej również była istotna statystycznie wyższa w grupie AMW vs PC. Wartość parametru OR wyniosła 2,52 (95%CI: 1,30; 4,90).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
ORR wg INV; badanie CHRYSALIS vs kohorta US (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	ORR (%)		OR (95%CI) Amiwantamab vs PC	IS	RR (95% CI) Amiwantamab vs PC	IS
	Amiwantamab	PC				
IPW – podejście ATT	36,8	20,5	2,26 (1,27; 4,03)	TAK; p=0,0056	1,80 (1,18; 2,73)	TAK
Korekta współzmiennnej	33,2	16,5	2,52 (1,30; 4,90)	TAK	1,99 (1,23; 3,20)	TAK

6.2. Czas przeżycia całkowitego

6.2.1. OS – kohorta EU+US

Metoda IPW – ATT

Mediana OS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie amiwantamabu w porównaniu z grupą PC (22,77 mies. vs 12,52 mies.), a wartość HR wyniosła 0,47 (95%CI: 0,34; 0,66).

Zbliżone rezultaty uzyskano w analizie uwzględniającej klasę leku w kohorcie PC, dla której wartości parametru HR wyniosły odpowiednio: HR=0,42 (95%CI: 0,26; 0,67) dla porównania AMW vs TKI, HR=0,43 (95%CI: 0,28; 0,64) dla porównania AMW vs IO oraz HR=0,53 (95%CI: 0,35; 0,82) dla porównania AMW vs chemioterapia niezawierająca platyny.

Metoda korekty współzmiennnej

Po skorygowaniu wszystkich wybranych współzmiennych, amiwantamab wykazał istotnie statystycznie wyższą skuteczność w porównaniu z pozostałymi klasami leków, o czym świadczą uzyskane wartości parametru HR: HR=0,41 (95%CI: 0,27, 0,62) dla porównania AMW vs TKI, HR=0,38 (95%CI: 0,25, 0,56) dla porównania AMW vs IO oraz HR=0,48 (95%CI: 0,32, 0,71) dla porównania AMW vs chemioterapia niezawierająca platyny.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki, w tym krzywą Kaplana-Meiera dla OS (Rysunek 5) oraz wykresy forest plot dla OS z podziałem na klasy (Rysunek 6).

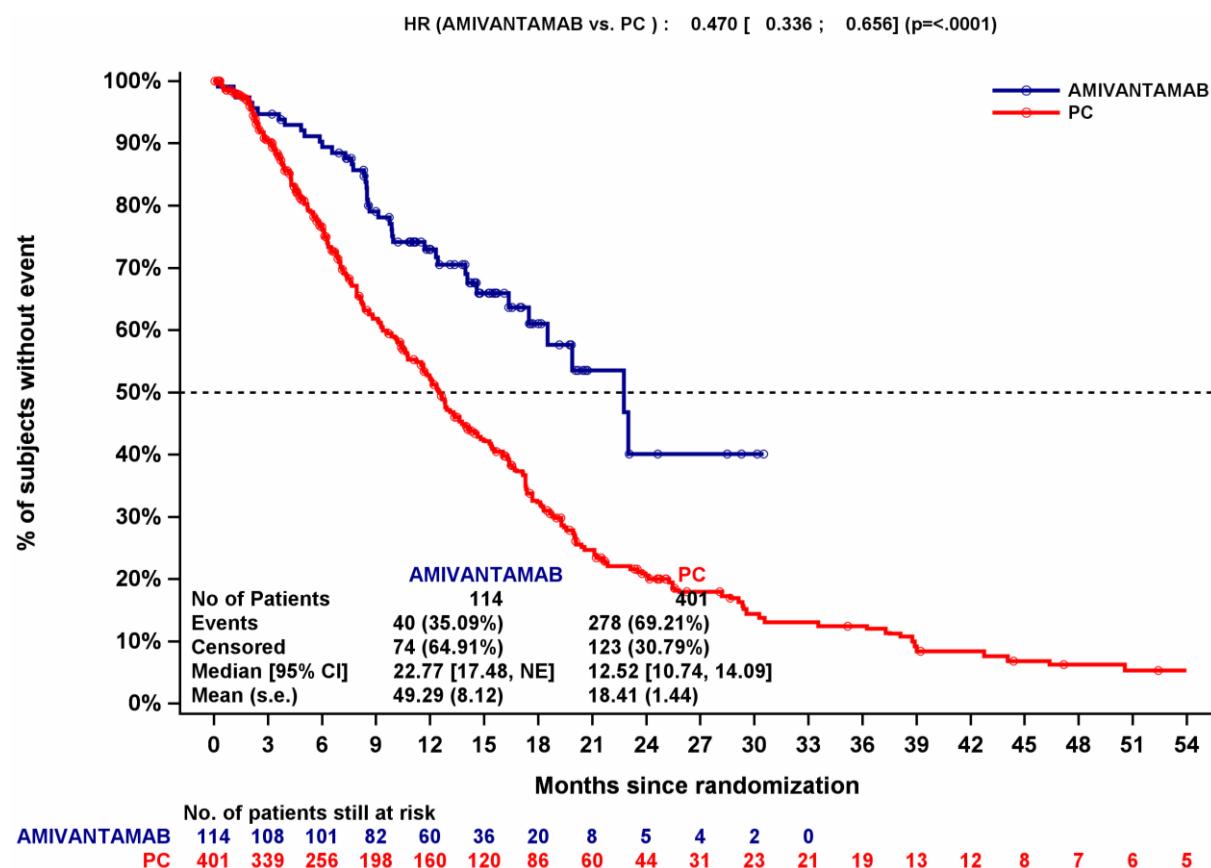
Tabela 17.

OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,47 (0,34; 0,66)	TAK; p≤0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,42 (0,26; 0,67)	TAK; p=0,0002
Korekta współzmiennnej	0,41 (0,27; 0,62)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,43 (0,28; 0,64)	TAK; p<0,0001
Korekta współzmiennnej	0,38 (0,25; 0,56)	TAK p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,53 (0,35; 0,82)	TAK; p=0,0044
Korekta współzmiennnej	0,48 (0,32; 0,71)	TAK; p=0,0003
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,54 (0,34; 0,85)	TAK; p=0,0086
Korekta współzmiennnej	0,54 (0,36; 0,82)	TAK; p=0,0041
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,47 (0,29; 0,77)	TAK; p=0,0026
Korekta współzmiennnej	0,45 (0,29; 0,71)	TAK; p=0,0005

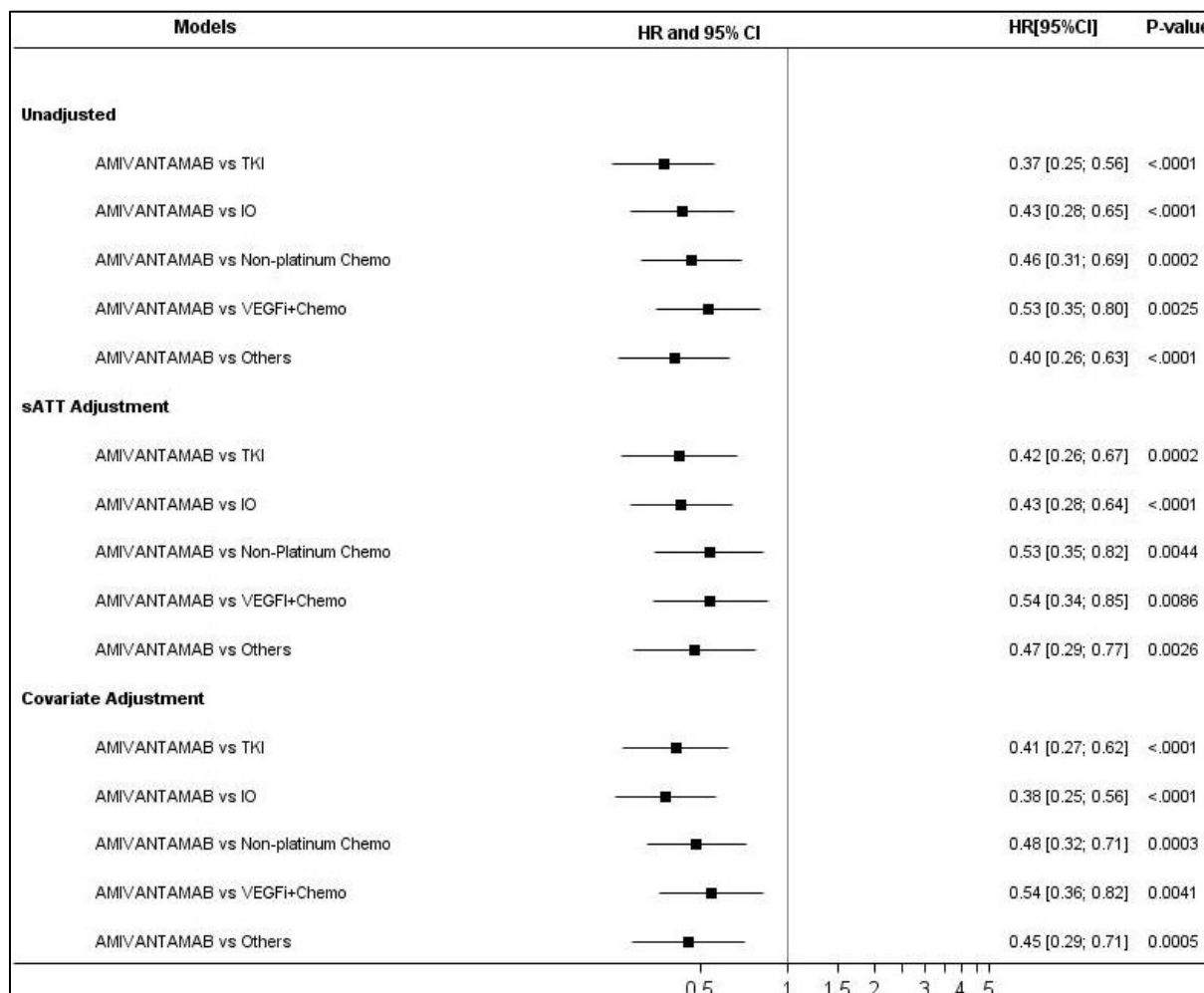
Rysunek 5.

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



Rysunek 6.

Wykresy forest plot HR dla OS; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU+US (amiwantamab vs klasa leków)



6.2.2. OS – kohorta EU

Metoda IPW – ATT

W kohorcie EU mediana OS dla amiwantamabu wyniosła 22,77 mies. vs 11,27 mies. dla kohorty PC dopasowanej wg metody IPW – ATT. Wartość HR=0,44 (95%CI: 0,31; 0,63) dla porównania AMW vs PC wskazuje na istotną statystycznie przewagę amiwantamabu w odniesieniu do OS.

Metoda korekty współzmiennnej

W kohorcie EU po skorygowaniu wszystkich wybranych współzmiennych, amiwantamab wykazał istotnie statystycznie wyższą skuteczność w porównaniu z pozostałymi klasami leków,

o czym świadczą uzyskane wartości parametru HR. Wartości parametru HR wyniosły: HR=0,32 (95%CI: 0,18; 0,56) dla porównania AMW vs TKI, HR=0,46 (95%CI: 0,26; 0,81) dla porównania AMW vs IO oraz HR=0,44 (95%CI: 0,25; 0,76) dla porównania AMW vs chemioterapia niezawierająca platyny.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki, w tym krzywą Kaplana-Meiera dla OS (Rysunek 7) oraz wykresy forest plot dla OS z podziałem na klasy leków (Rysunek 8).

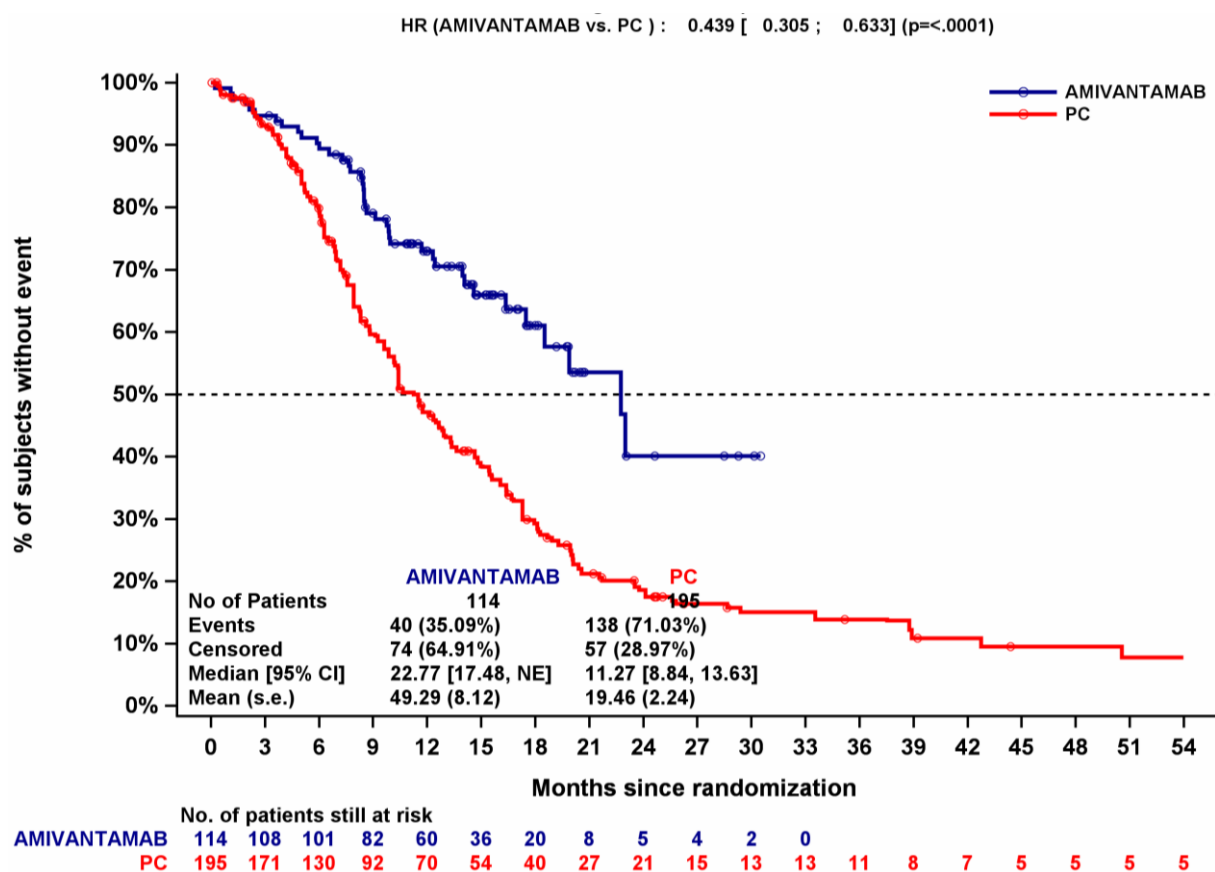
Tabela 18.

OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,44 (0,31; 0,63)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,32 (0,18; 0,56)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,46 (0,26; 0,81)	TAK; p=0,0065
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,44 (0,25; 0,76)	TAK; p=0,0035
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,48 (0,26; 0,88)	TAK; p=0,0170
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,38 (0,22; 0,64)	TAK; p=0,0004

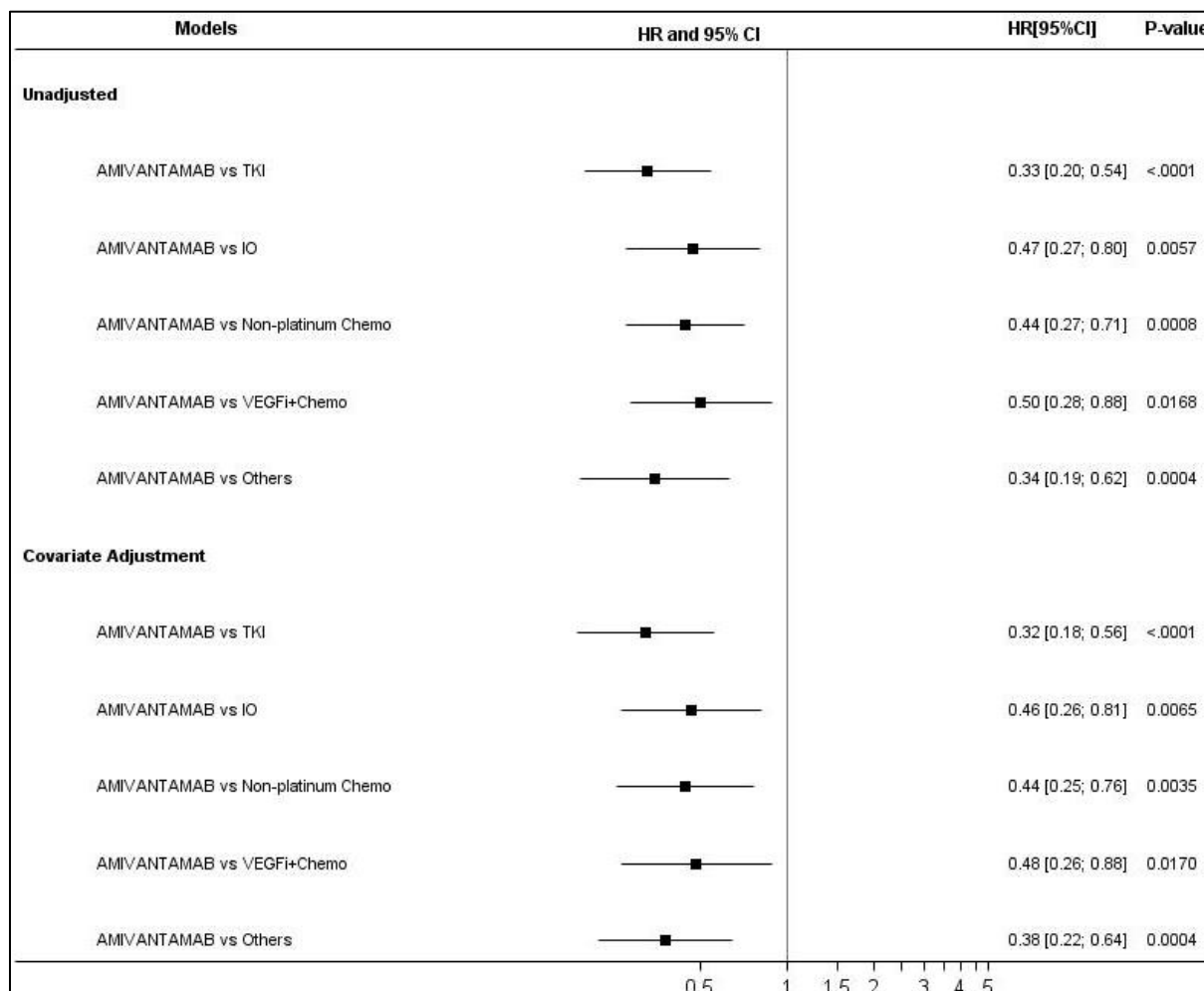
Rysunek 7.

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



Rysunek 8.

Wykresy forest plot HR dla OS; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU (amiwantamab vs klasa leków)



6.2.1. OS – kohorta US

Metoda IPW – ATT

W kohorcie US mediana OS dla amiwantamabu wyniosła 22,77 mies. vs 12,81 mies. dla kohorty PC dopasowanej wg metody IPW – ATT. Wartość HR=0,50 (95%CI: 0,35; 0,73) dla porównania AMW vs PC wskazuje na istotną statystycznie przewagę amiwantamabu w odniesieniu do OS.

Metoda korekty współzmiennnej

W kohorcie US po skorygowaniu wszystkich wybranych współzmiennych, amiwantamab wykazał istotnie statystycznie wyższą skuteczność w porównaniu z pozostałymi klasami leków,

o czym świadczą uzyskane wartości parametru HR. Wartości parametru HR wyniosły: HR=0,33 (95%CI: 0,18; 0,59) dla porównania AMW vs TKI, HR=0,29 (95%CI: 0,17; 0,49) dla porównania AMW vs IO oraz HR=0,49 (95%CI: 0,29; 0,82) dla porównania AMW vs chemioterapia niezawierająca platyny.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki, w tym krzywą Kaplana-Meiera dla OS (Rysunek 9) oraz wykresy forest plot dla OS z podziałem na klasy leków (Rysunek 10).

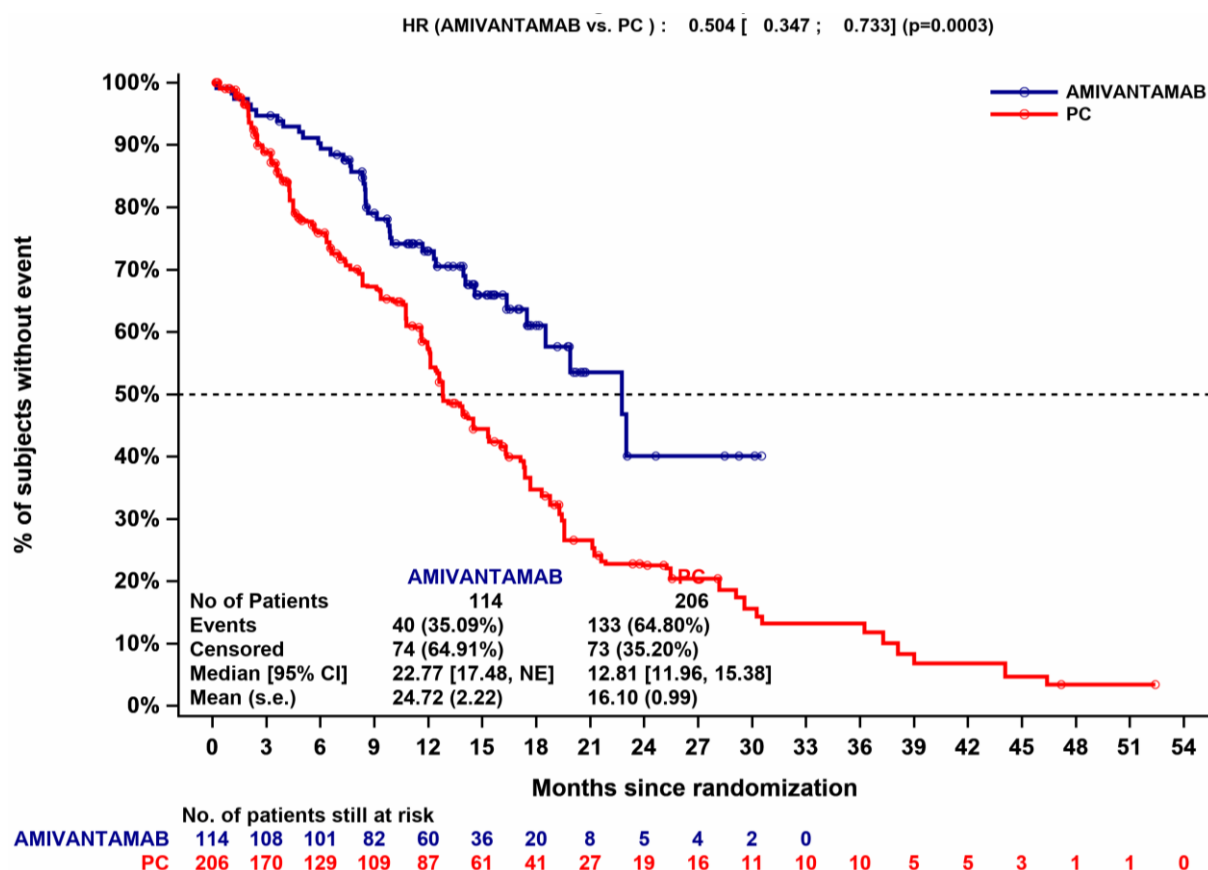
Tabela 19.

OS; badanie *CHRYsalis* vs kohorta US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,50 (0,35; 0,73)	TAK; p=0,0003
Korekta współzmiennnej	0,40 (0,26; 0,62)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,33 (0,18; 0,59)	TAK; p=0,0002
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,29 (0,17; 0,49)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,49 (0,29; 0,82)	TAK; p=0,0060
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,53 (0,30; 0,92)	TAK; p=0,0246
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,42 (0,24; 0,74)	TAK; p=0,0028

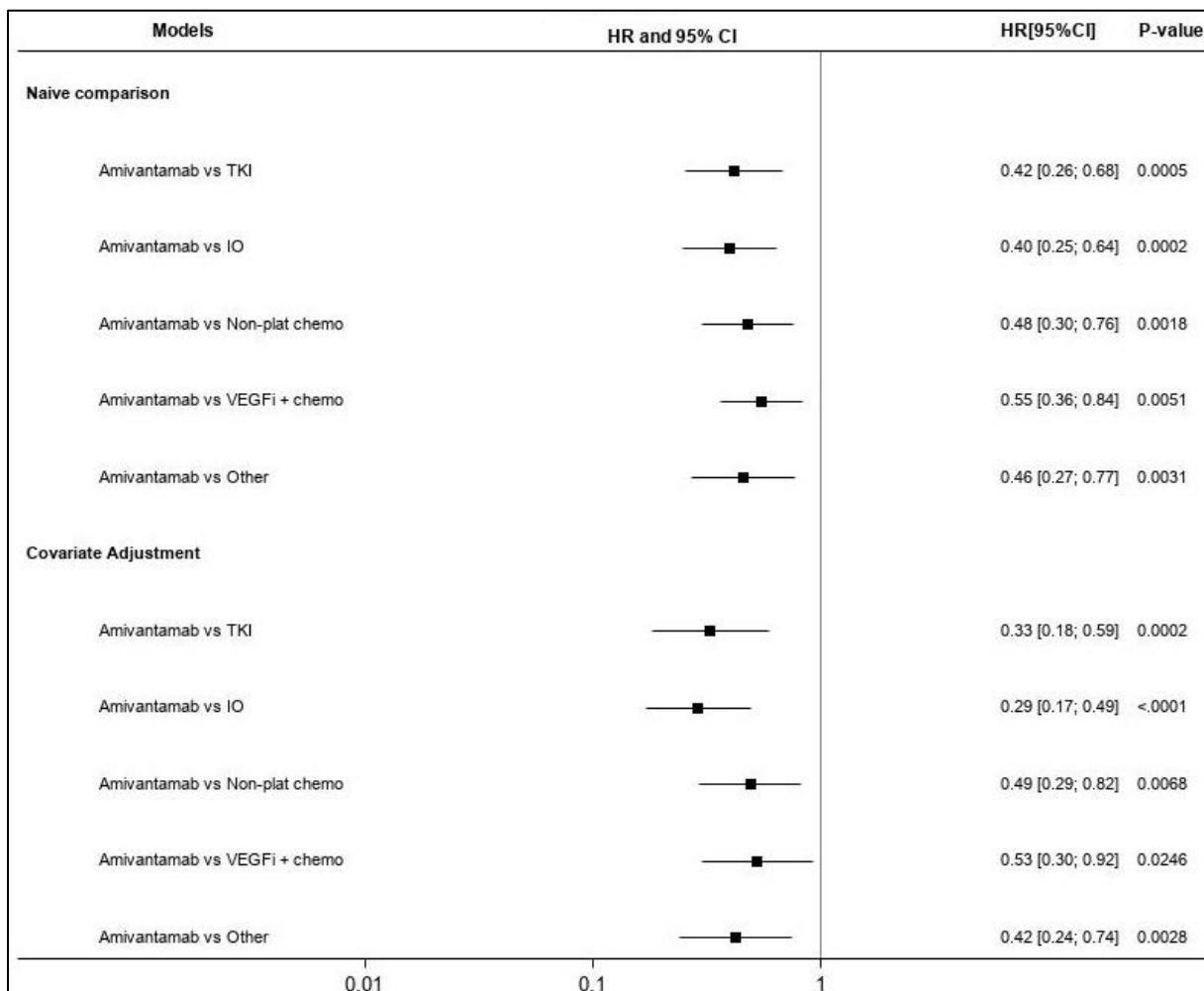
Rysunek 9.

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



Rysunek 10.

Wykresy forest plot HR dla OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta US (amiwantamab vs klasa leków)



6.3. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

6.3.1. PFS – kohorta EU+US

Metoda IPW – ATT

Mediana PFS w grupie AMW była istotnie statystycznie dłuższa niż w grupie PC (6,93 mies. vs 4,17 mies.), a wartość parametru HR wyniosła 0,55 (95%: 0,43; 0,70).

Zbliżone rezultaty uzyskano w analizie uwzględniającej klasę leku w kohorcie PC, dla której wartości parametru HR wyniosły odpowiednio: HR=0,47 (95%: 0,30; 0,75) dla porównania AMW vs TKI, HR=0,46 (95%: 0,33; 0,65) dla porównania AMW vs IO oraz HR=0,59 (95%: 0,40; 0,86) dla porównania AMW vs chemioterapia niezawierająca platyny.

Metoda korekty współzmiennnej

Po skorygowaniu wszystkich wybranych współzmiennych, amiwantamab wykazał istotnie statystycznie wyższą skuteczność w porównaniu z pozostałymi klasami leków, o czym świadczą uzyskane wartości parametru HR: HR=0,41 (95%: 0,29; 0,57) dla porównania AMW vs TKI, HR=0,47 (95%: 0,33; 0,68) dla porównania AMW vs IO oraz HR=0,55 (95%: 0,39; 0,78) dla porównania AMW vs chemioterapia niezawierająca platyny.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki, w tym krzywą Kaplana-Meiera dla OS (Rysunek 11) oraz wykresy forest plot dla OS z podziałem na klasy leków (Rysunek 12).

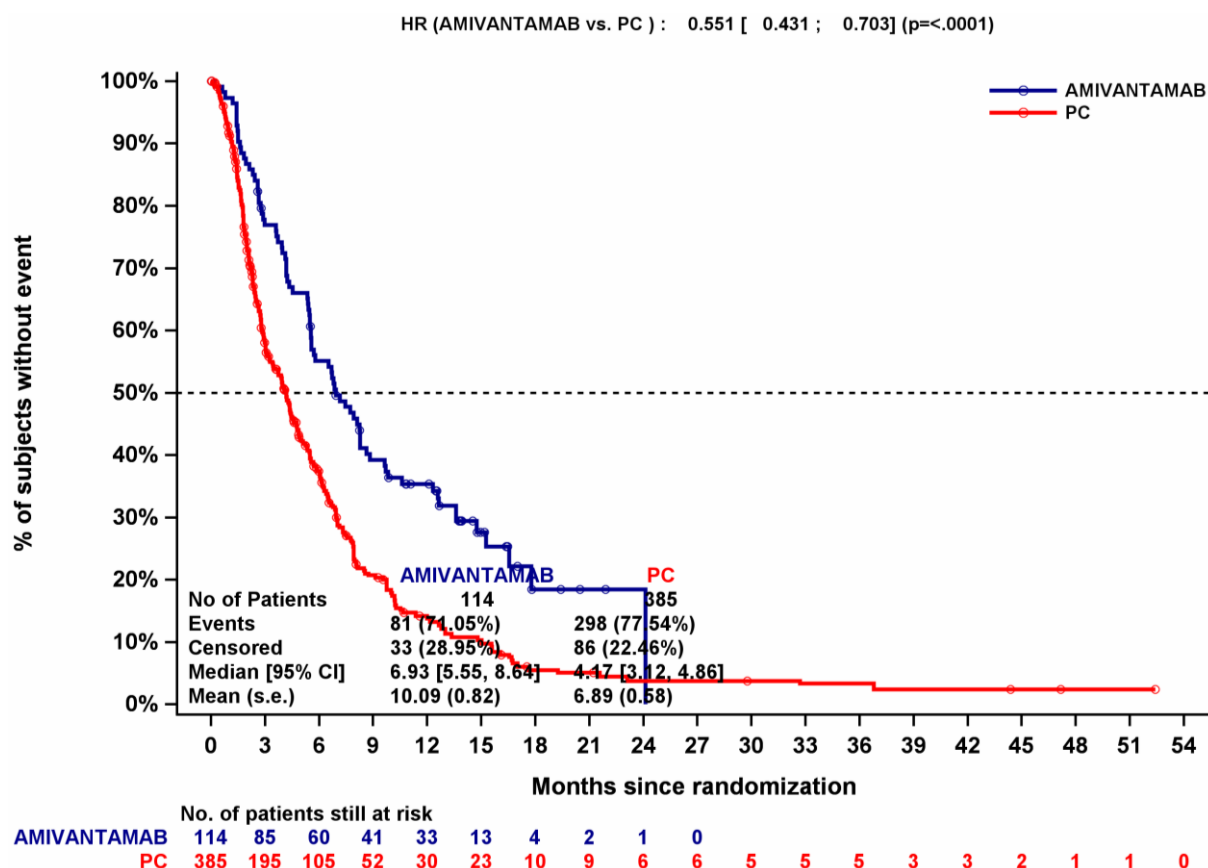
Tabela 20.

PFS; badanie CHRYSLIS vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,55 (0,43; 0,70)	TAK; p≤0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,47 (0,30; 0,75)	TAK; p=0,0014
Korekta współzmiennnej	0,41 (0,29; 0,57)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,46 (0,33; 0,65)	TAK; p<0,0001
Korekta współzmiennnej	0,47 (0,33; 0,68)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,59 (0,40; 0,86)	TAK; p<0,0067
Korekta współzmiennnej	0,55 (0,39; 0,78)	TAK; p=0,0008
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,60 (0,42; 0,85)	TAK; p=0,0044
Korekta współzmiennnej	0,60 (0,44; 0,83)	TAK; p=0,0018
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,67 (0,44; 1,01)	NIE, p=0,0574
Korekta współzmiennnej	0,60 (0,42; 0,84)	TAK; p=0,0033

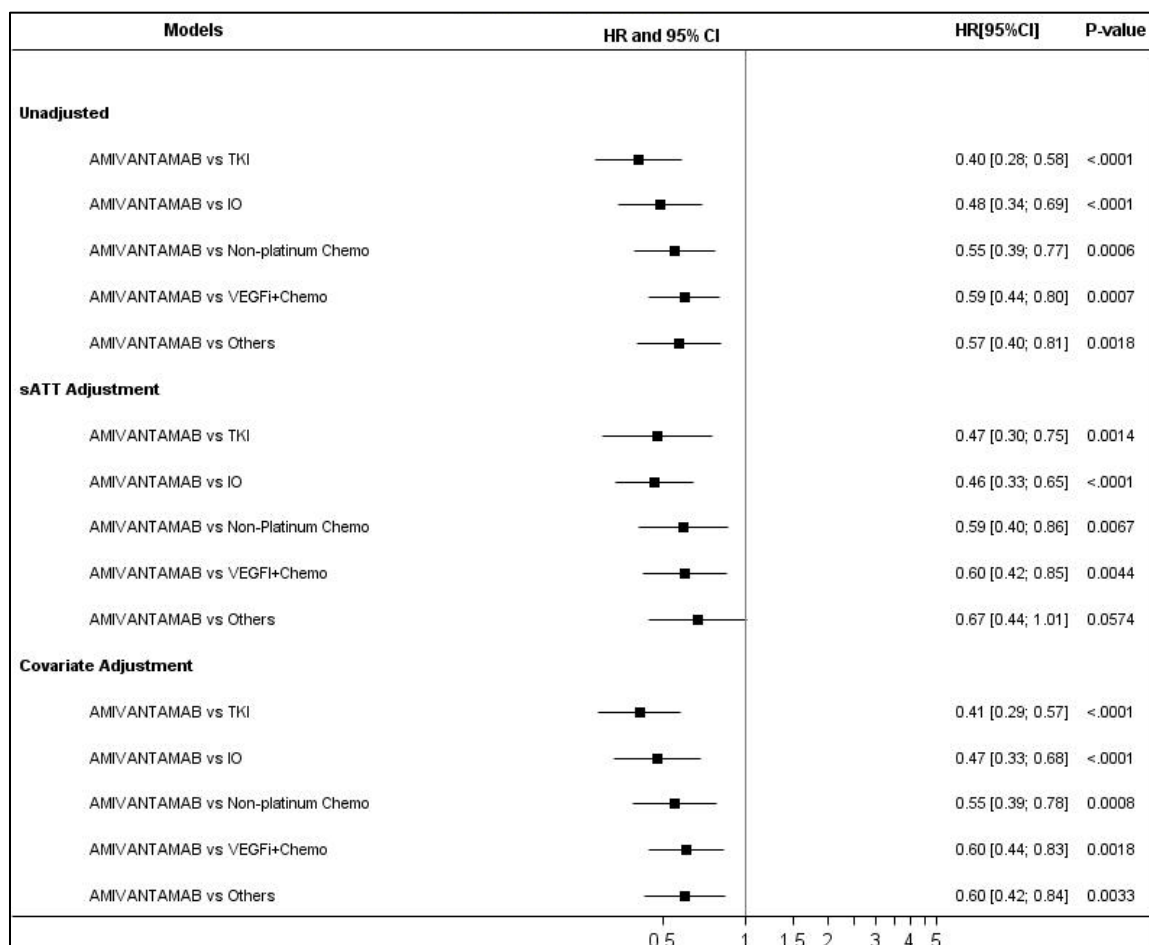
Rysunek 11.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



Rysunek 12.

Wykresy forest plot HR dla PFS; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU+US (amiwantamab vs klasa leków)



6.3.1. PFS – kohorta EU

Metoda IPW – ATT

W kohorcie EU mediana PFS dla amiwantamabu wyniosła 6,93 mies. vs 5,36 mies. dla kohorty PC dopasowanej wg metody IPW – ATT. Wartość HR=0,58 (95%CI: 0,44; 0,77) dla porównania AMW vs PC wskazuje na istotną statystycznie przewagę amiwantamabu w odniesieniu do PFS.

Metoda korekty współzmiennnej

W kohorcie EU po skorygowaniu wszystkich wybranych współzmiennych uzyskano następujące wartości parametru HR: HR=0,47 (95%CI: 0,28; 0,78) dla porównania AMW vs TKI, HR=0,67 (95%CI: 0,41; 1,08) dla porównania AMW vs IO oraz HR=0,73 (0,42; 1,26) AMW

vs chemioterapia niezawierająca platyny. Różnica między grupami była istotna statystycznie dla porównania AMW vs TKI.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki, w tym krzywą Kaplana-Meiera dla OS (Rysunek 13) oraz wykresy forest plot dla OS z podziałem na klasy leków (Rysunek 14).

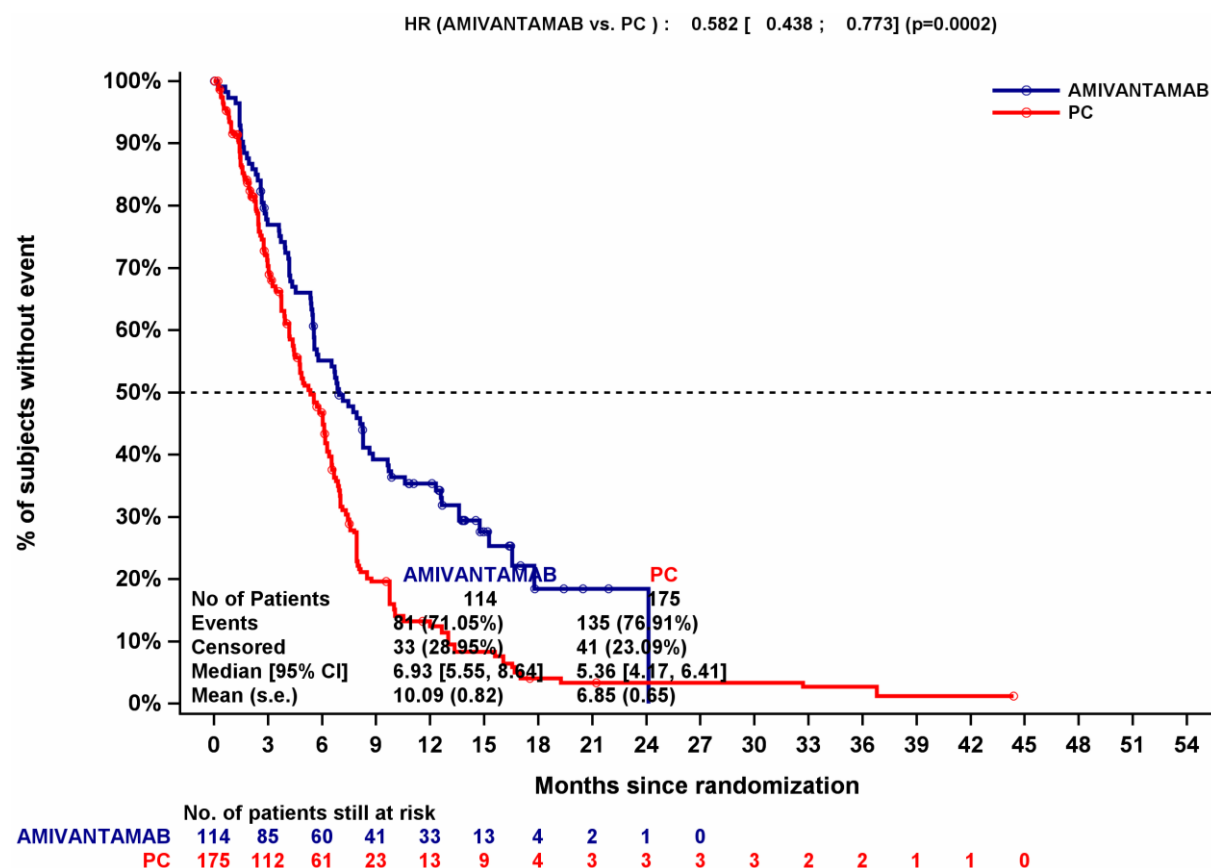
Tabela 21.

PFS; badanie CHRYSLIS vs kohorta EU (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,58 (0,44; 0,77)	TAK; p=0,0002
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,47 (0,28; 0,78)	TAK; p=0,0035
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,67 (0,41; 1,08;)	NIE, p=0,0976
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,73 (0,42; 1,26)	NIE, p=0,2527
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,52 (0,35; 0,78)	TAK; p=0,0016
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,72 (0,42; 1,22)	NIE, p=0,2177

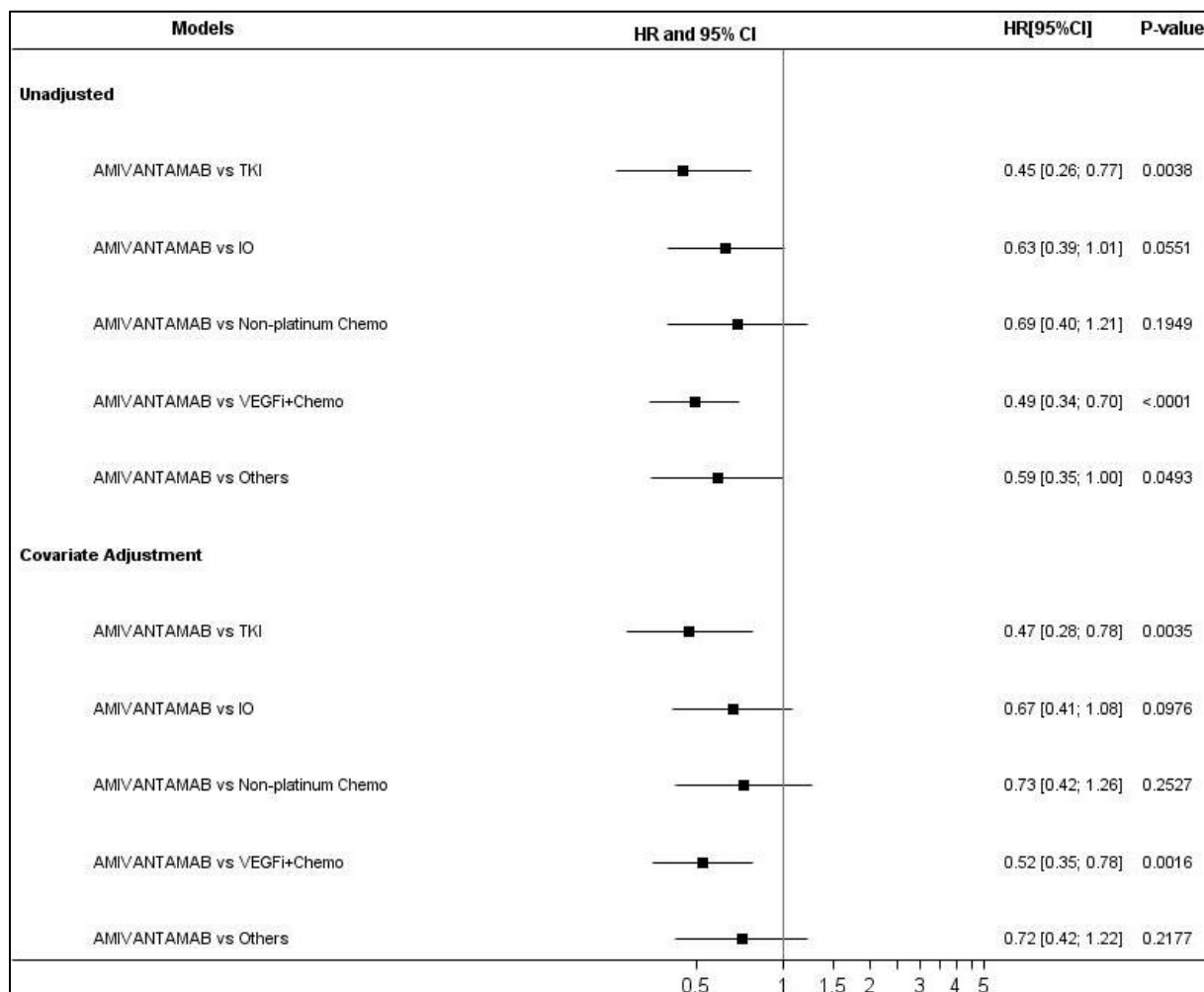
Rysunek 13.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



Rysunek 14.

Wykresy forest plot HR dla PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU (amiwantamab vs klasa leków)



6.3.1. PFS – kohorta US

Metoda IPW – ATT

W kohorcie US mediana PFS dla amiwantamabu wyniosła 6,93 mies. vs 2,79 mies. dla kohorty PC dopasowanej wg metody IPW – ATT. Wartość HR=0,50 (95%CI: 0,38; 0,66) dla porównania AMW vs PC wskazuje na istotną statystycznie przewagę amiwantamabu w odniesieniu do PFS.

Metoda korekty współzmiennnej

W kohorcie US po skorygowaniu wszystkich wybranych współzmiennych, amiwantamab wykazał istotnie statystycznie wyższą skuteczność w porównaniu z pozostałymi klasami leków,

o czym świadczą uzyskane wartości parametru HR. Wartości parametru HR wyniosły: HR=0,25 (95%CI: 0,16; 0,40) dla porównania AMW vs TKI, HR=0,31 (95%CI: 0,20; 0,48) dla porównania AMW vs IO oraz HR=0,48 (95%CI: 0,32; 0,72) dla porównania AMW vs nie-Pt Chemo.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki, w tym krzywą Kaplana-Meiera dla OS (Rysunek 15) oraz wykresy forest plot dla OS z podziałem na klasy leków (Rysunek 16).

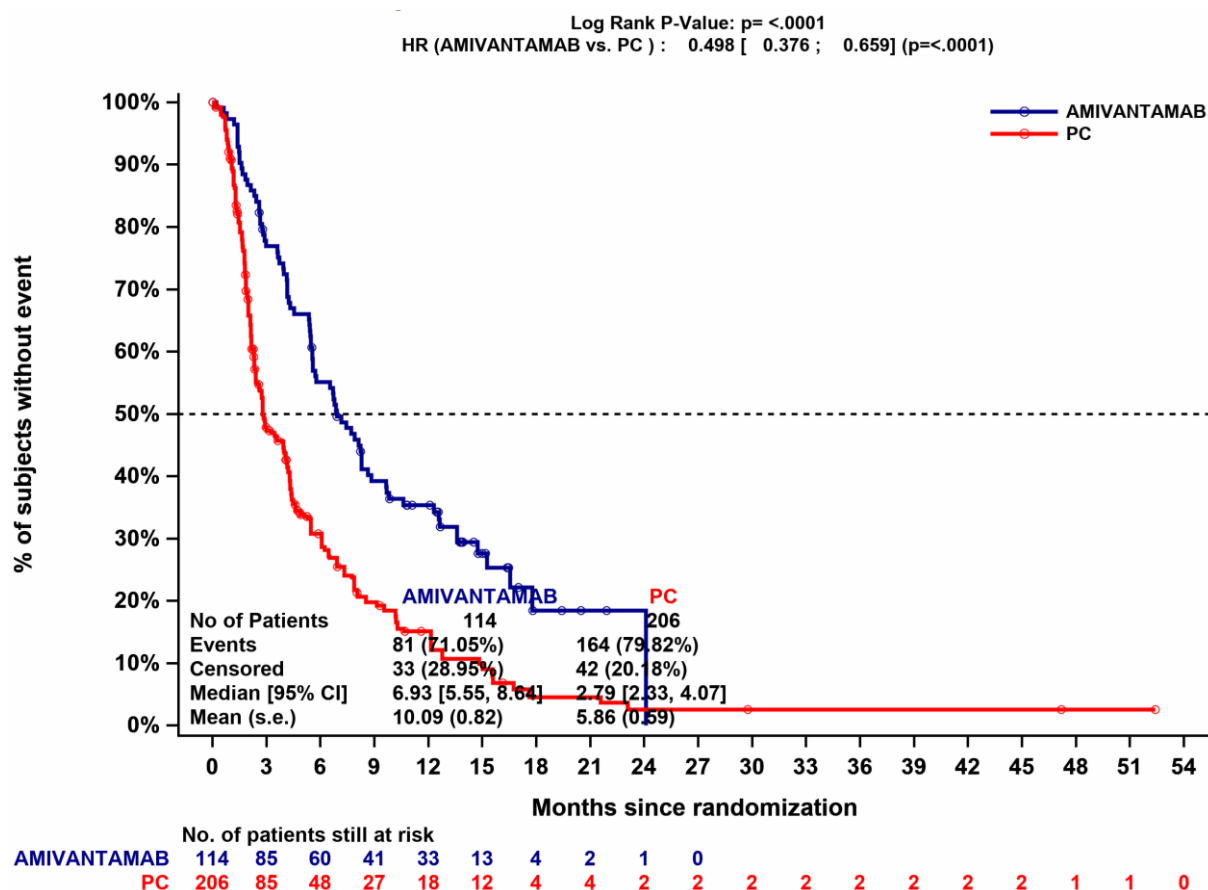
Tabela 22.

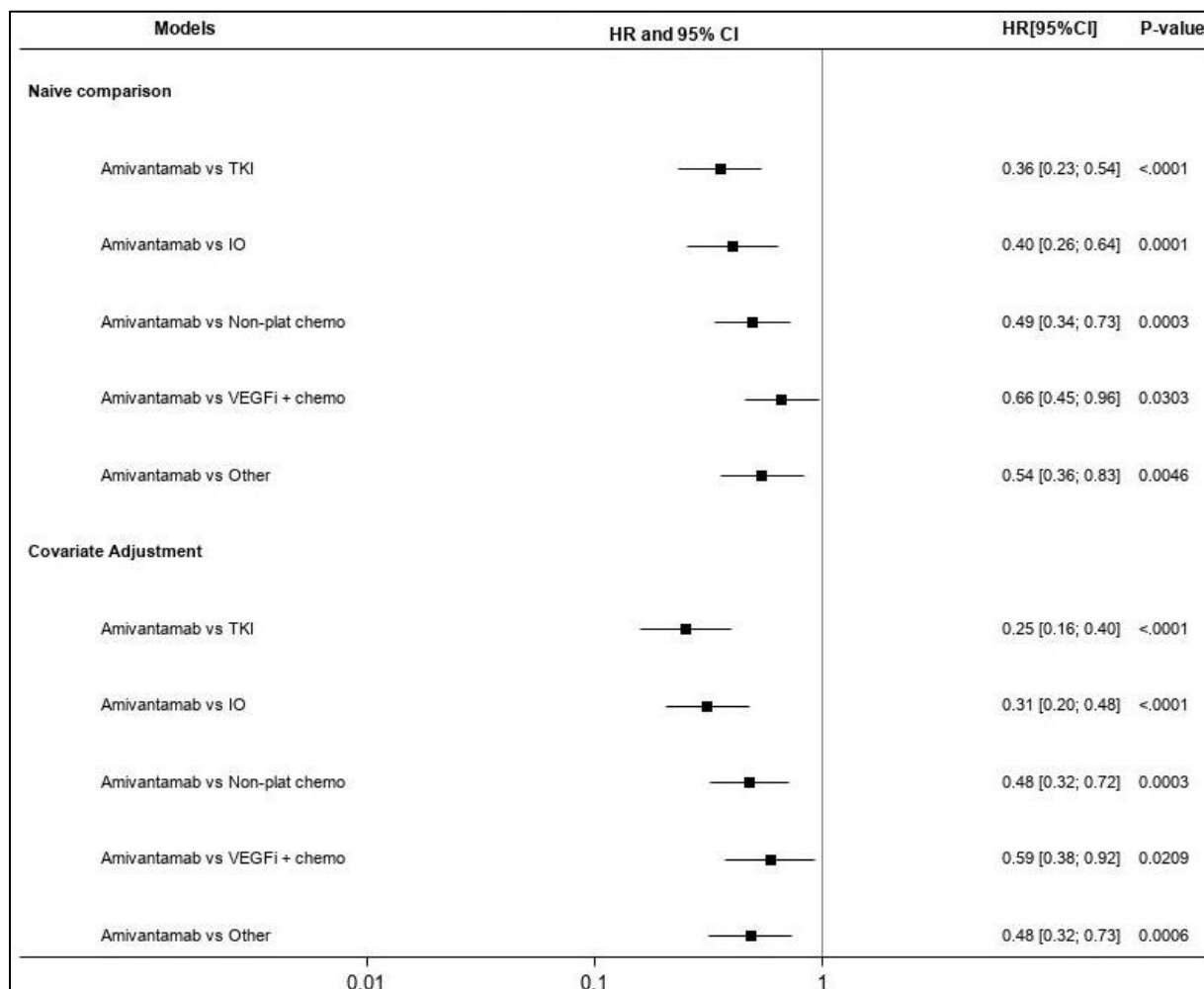
PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,50 (0,38; 0,66)	TAK; p<0,0001
Korekta współzmiennnej	0,42 (0,31; 0,56)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,25 (0,16; 0,40)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,31 (0,20; 0,48)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,48 (0,32; 0,72)	TAK; p=0,0003
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,59 (0,38; 0,92)	TAK; p=0,0209
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,48 (0,32; 0,73)	TAK; p=0,0006

Rysunek 15.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie *CHRYsalis* vs kohorta US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



Rysunek 16.
Wykresy forest plot HR dla PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta US (amiwantamab vs klasa leków)


6.4. Czas do zastosowania nowej terapii

6.4.1. TTNT – kohorta EU+US

Metoda IPW – ATT

W grupie AMW odnotowano istotnie statystycznie dłuższy czas do rozpoczęcia nowej terapii (TTNT) w porównaniu z grupą PC dopasowaną wg metody IPW – ATT. Mediana TTNT w grupie AMW i PC wyniosła odpowiednio 12,42 mies. vs 5,36 mies., a ryzyko względne (HR) w grupie AMW vs PC wyniosło 0,44 (95%CI: 0,33; 0,57).

Zbliżone rezultaty uzyskano w analizie uwzględniającej klasę leku w kohorcie PC, dla której wartości parametru HR wyniosły odpowiednio: HR=0,34 (95%CI: 0,23; 0,51) dla porównania

AMW vs TKI, HR=0,41 (95%CI: 0,29; 0,58) dla porównania AMW vs IO oraz HR=0,40 (95%CI: 0,28; 0,59) dla porównania AMW vs chemioterapia niezawierająca platyny.

Metoda korekty współzmiennnej

Mediana TTNT oszacowana na korekty współzmiennnej również wskazują na istotną statystycznie przewagę (dłuższą medianą TNT) amiwantamabu vs PC oraz amiwantamabu vs poszczególne klasy leków.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki, w tym krzywą Kaplana-Meiera dla OS (Rysunek 17) oraz wykresy forest plot dla OS z podziałem na klasy leków (Rysunek 18).

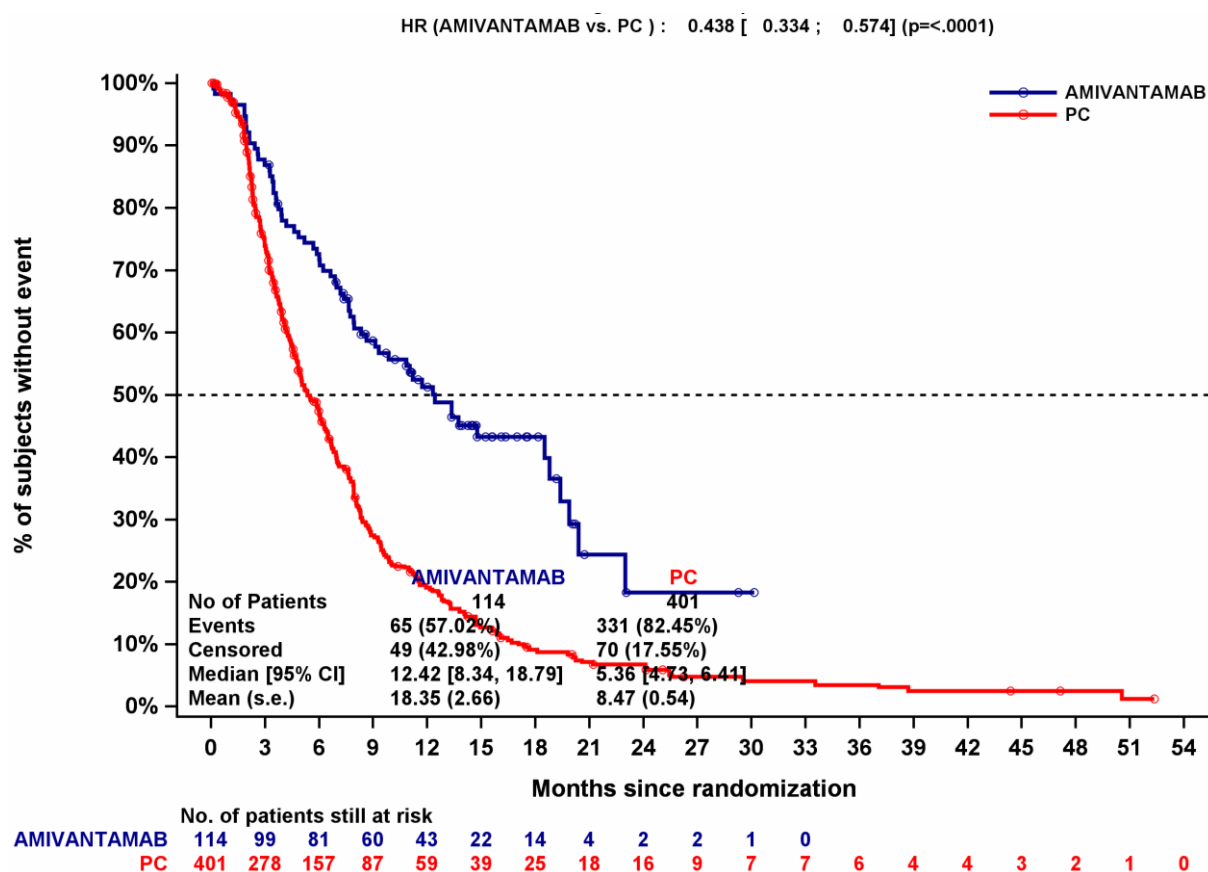
Tabela 23.

TTNT; badanie CHRYSLIS vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,44 (0,33; 0,57)	TAK; p≤0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,34 (0,23; 0,51)	TAK; p<0,0001
Korekta współzmiennnej	0,34 (0,23; 0,48)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,41 (0,29; 0,58)	TAK; p<0,0001
Korekta współzmiennnej	0,40 (0,28; 0,58)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,40 (0,28; 0,59)	TAK; p<0,0001
Korekta współzmiennnej	0,38 (0,26; 0,54)	TAK; p <0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,55 (0,37; 0,82)	TAK; p=0,0033
Korekta współzmiennnej	0,52 (0,37; 0,74)	TAK; p=0,0002
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,49 (0,33; 0,74)	TAK; p=0,0005
Korekta współzmiennnej	0,43 (0,30; 0,62)	TAK; p<0,0001

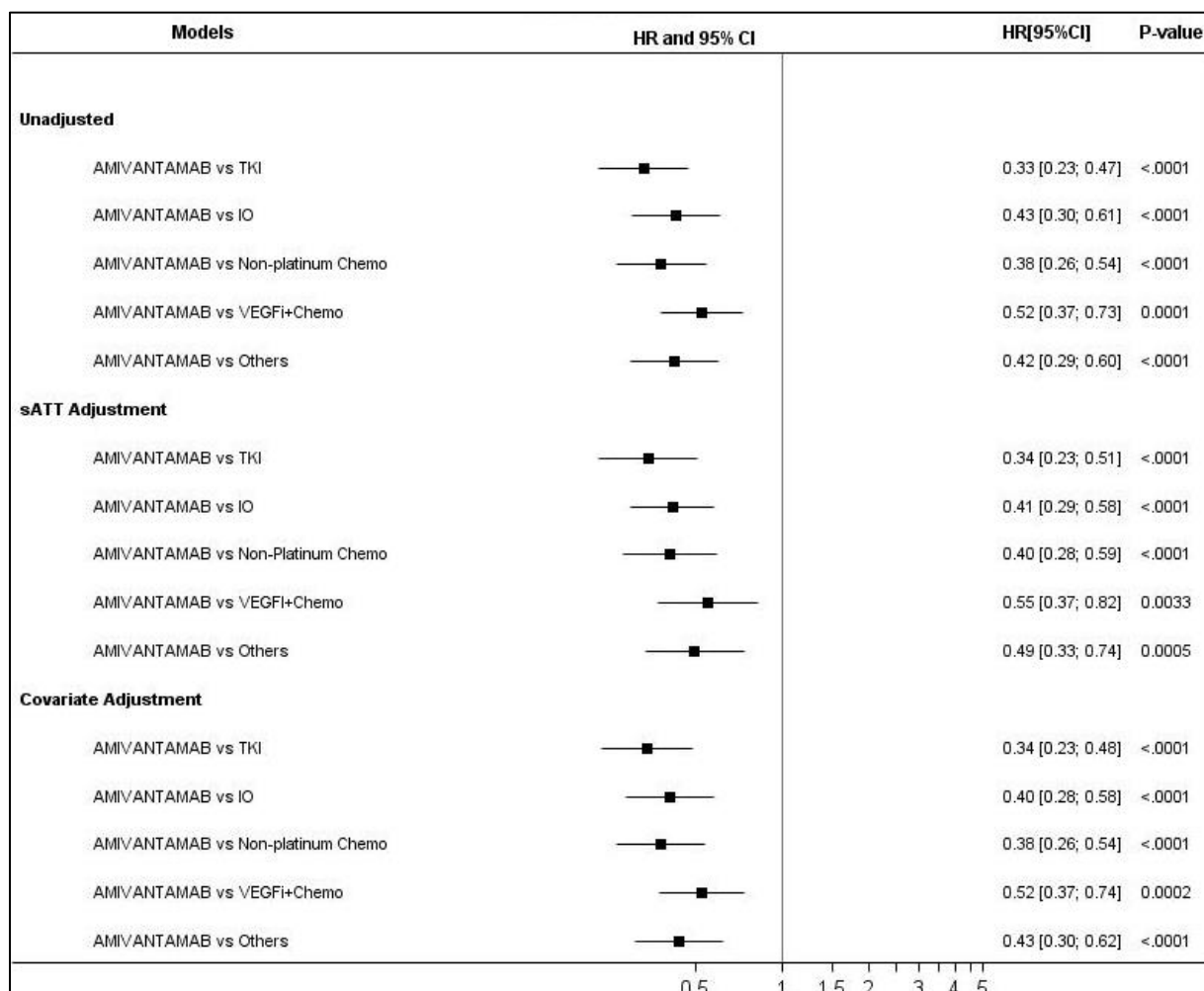
Rysunek 17.

Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU+US
(amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



Rysunek 18.

Wykresy forest plot HR dla TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU+US (amiwantamab vs klasa leków)



6.4.1. TTNT – kohorta EU

Metoda IPW – ATT

W kohorcie EU mediana TTNT dla amiwantamabu wyniosła 12,42 mies. vs 6,51 mies. dla kohorty PC dopasowanej wg metody IPW – ATT. Wartość HR=0,45 (95%CI: 0,34; 0,61) dla porównania AMW vs PC wskazuje na istotną statystycznie przewagę amiwantamabu w odniesieniu do TNT.

Metoda korekty współzmiennnej

W kohorcie EU mediana TTNT oszacowana na podstawie drugiej metody tj. skorygowanej współzmiennnej również wskazują na istotną statystycznie przewagę (dłuższą medianą TNT) amiwantamabu vs poszczególne klasy leków.

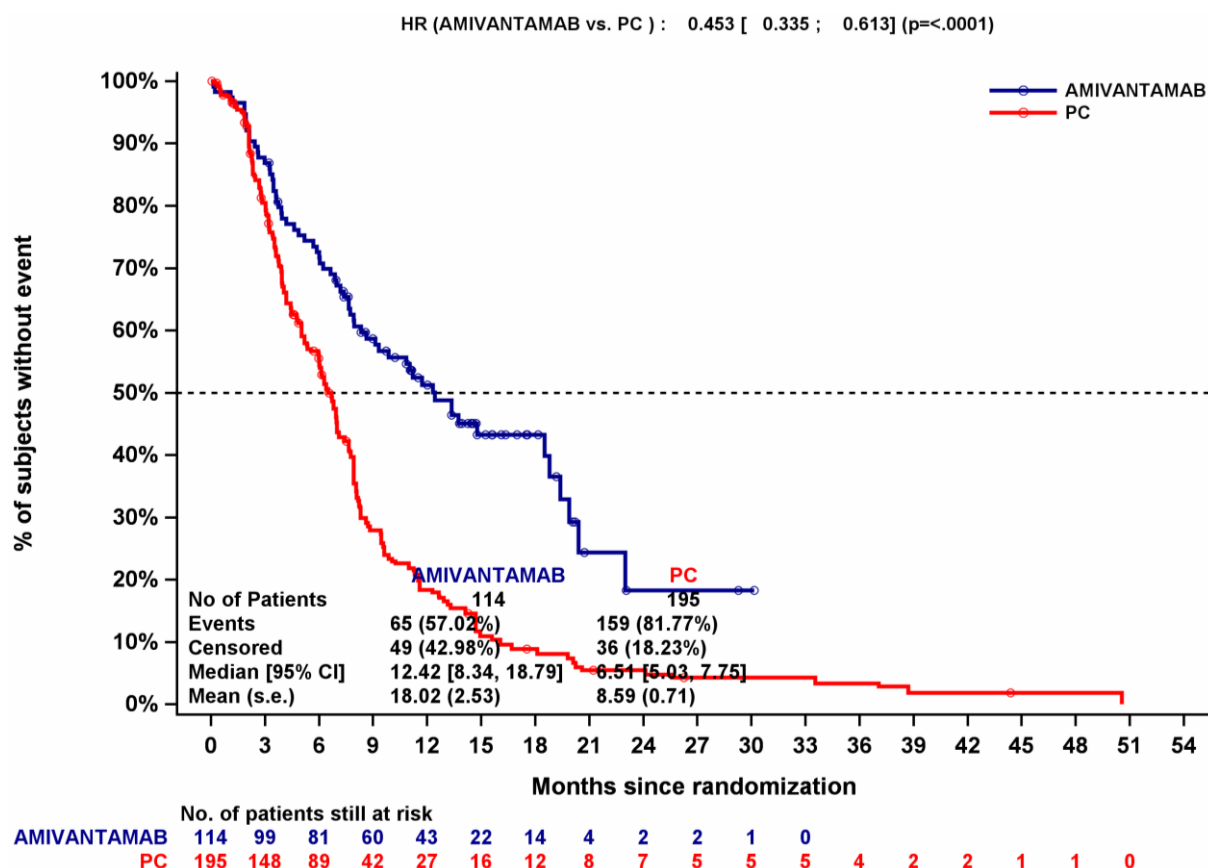
Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki, w tym krzywą Kaplana-Meiera dla OS (Rysunek 19) oraz wykresy forest plot dla OS z podziałem na klasy leków (Rysunek 20).

Tabela 24.

TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)

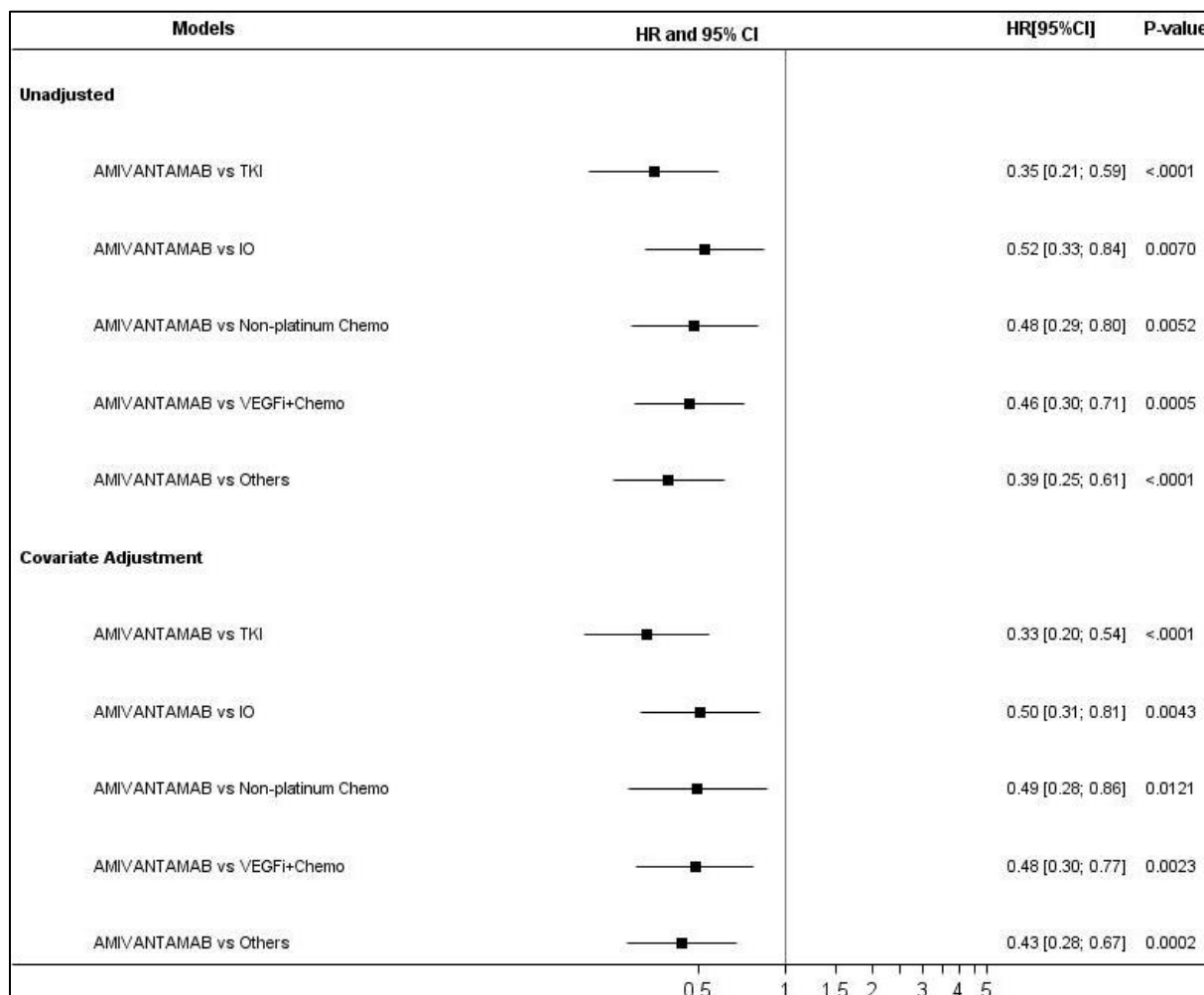
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,45 (0,34; 0,61)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,33 (0,20; 0,54)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,50 (0,31; 0,81)	TAK; p=0,0043
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,49 (0,28; 0,86)	TAK; p=0,0121
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,48 (0,30; 0,77)	TAK; p=0,0023
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,43 (0,28; 0,67)	TAK; p=0,0002

Rysunek 19.
Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



Rysunek 20.

Wykresy forest plot HR dla TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU (amiwantamab vs klasa leków)



6.4.1. TTNT – kohorta US

Metoda IPW – ATT

W kohorcie US mediana TTNT dla amiwantamabu wyniosła 12,42 mies. vs 4,83 mies. dla kohorty PC dopasowanej wg metody IPW – ATT. Wartość HR=0,43 (95%CI: 0,32; 0,58) dla porównania AMW vs PC wskazuje na istotną statystycznie przewagę amiwantamabu w odniesieniu do TTNT.

Metoda korekty współzmiennnej

W kohorcie US mediana TNT oszacowana na podstawie drugiej metody tj. skorygowanej współzmiennnej również wskazują na istotną statystycznie przewagę (dłuższą medianą TNT) amiwantamabu vs poszczególne klasy leków.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki, w tym krzywą Kaplana-Meiera dla OS (Rysunek 21) oraz wykresy forest plot dla OS z podziałem na klasy leków (Rysunek 22).

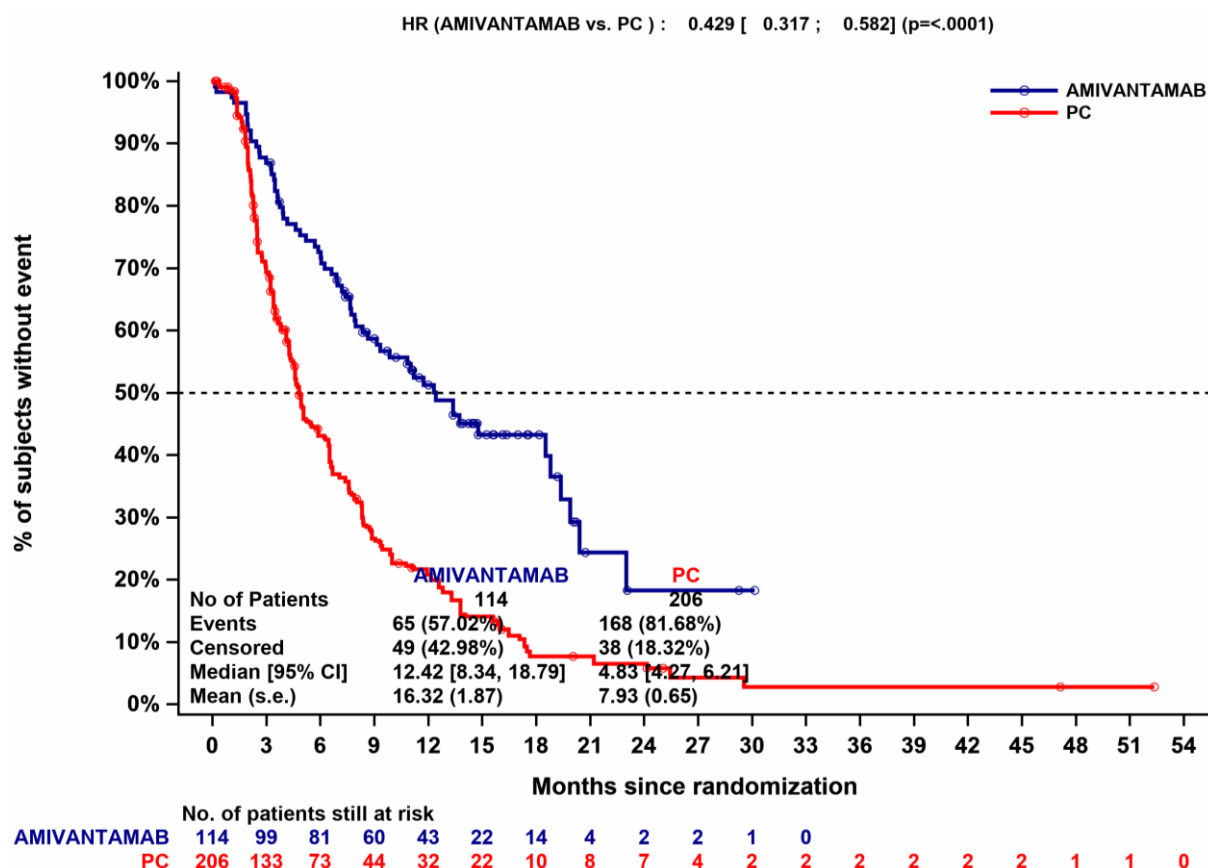
Tabela 25.

TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,43 (0,32; 0,58)	TAK; p<0,0001
Korekta współzmiennnej	0,37 (0,26; 0,51)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,25 (0,16; 0,40)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,33 (0,22; 0,50)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,32 (0,21; 0,48)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,57 (0,36; 0,91)	TAK; p=0,0196
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,42 (0,27; 0,67)	TAK; p=0,0002

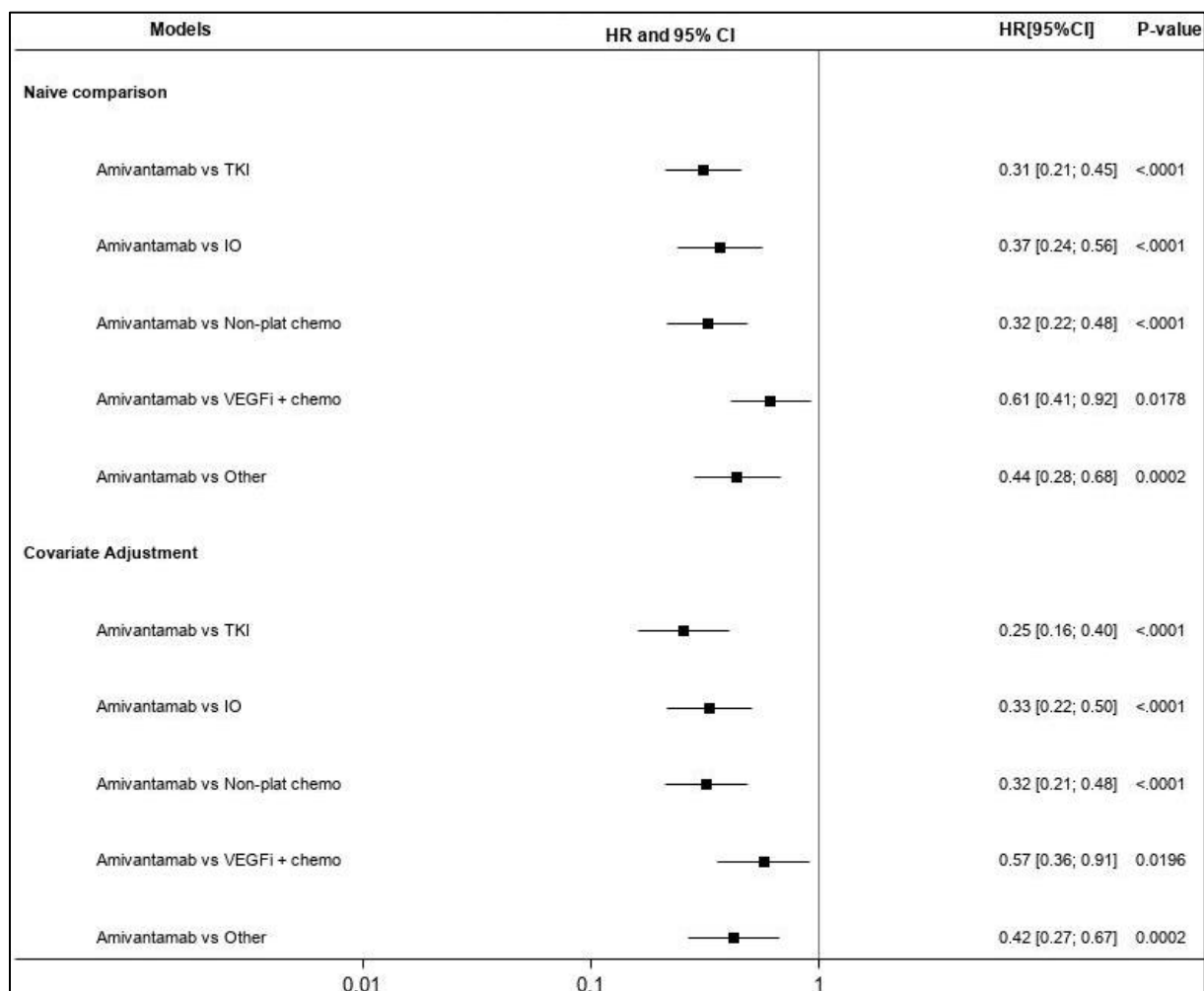
Rysunek 21.

Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



Rysunek 22.

Wykresy forest plot HR dla TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta US (amiwantamab vs klasa leków)



7. Ocena skuteczności amiwantamabu na podstawie badania *CHRYSLIS*

Analizę skuteczności amiwantamabu przeprowadzono na podstawie badania wieloośrodkowego, jednoramiennego, fazy I. – *CHRYSLIS*³⁰. Skuteczność oceniono u chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym NDRP z insercją w eksonie 20 w genie *EGFR*, u których wystąpiła progresja choroby w czasie chemioterapii opartej na platynie lub po takim leczeniu.

Do analizy skuteczności włączano chorych, u których przeprowadzono ≥ 3 oceny po rozpoczęciu badania lub którzy przerwali leczenie z jakiegokolwiek powodu (w tym progresji choroby/zgonu), przed datą odcięcia danych. W analizie skuteczności uwzględniono wyniki dla 2 populacji:

- populacji do oceny skuteczności (EAS, ang. *Efficacy Analysis Set*)³¹ – obejmującej **114 chorych**, którzy otrzymali pierwszą dawkę leku w dniu/przed 04.06.2020 r.
- dodatkowej populacji do oceny skuteczności (SEAS, ang. *Supportive Efficacy Analysis Set*)³² – obejmującej **81 chorych**, którzy otrzymali pierwszą dawkę leku w dniu/przed 05.02.2020 r.

W analizie uwzględniono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, z datą odcięcia 30.03.2021 r., dla którego mediana wyniosła dla:

- populacji EAS (n=114): 12,5 mies.
- populacji SEAS (n=81): 14,5 mies.

Od Wnioskodawcy otrzymano dane poufne (OS) dla późniejszej daty odcięcia niż data dostępna w domenie publicznej tj. 07.03.2022 r. Dane te również zaprezentowano w niniejszym rozdziale.

³⁰ W dokumencie EMA 2022 określone jako badanie EDI1001

³¹ W dokumencie EMA określona jako rozszerzona, pierwotna populacja do oceny skuteczności (ang. *extended primary efficacy population*)

³² W dokumencie EMA określona jako początkowa, pierwotna populacji do oceny skuteczności (ang. *initial primary efficacy population*)

Ze względu na brak zdefiniowanej *a priori* hipotezy statystycznej oraz populacji analizowanej, wyniki najbardziej aktualne obejmujące populację o największej liczebności (n=114) zostały uznane za kluczowe oraz o najwyższej wartości informacyjnej [EMA 2022].

Ocenę przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- parametrów odpowiedzi na leczenie;
- czas trwania leczenia;
- przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu:
- przeżycia całkowitego;
- czas do niepowodzenia terapii.

W części głównej dokumentu przedstawiono wyniki dla populacji całkowitej. Wyniki dla pozostałych podgrup wyszczególnionych np. ze względu na wiek czy płeć przedstawiono w Załączniku 15.1.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniu *CHRYSLIS* przedstawiono wyniki odpowiedzi na leczenie w ocenie zaślepionego, niezależnego komitetu centralnego (BICR) oraz w ocenie badacza (INV).

Wyniki dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie przedstawiono w poniższych rozdziałach.

7.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Pierwszorzędowy punkt końcowy w zakresie skuteczności stanowił wskaźnik ORR wg INV.

Częstość występowania **ORR wg INV** w populacji EAS (**n=114**) wyniosła 36,8%, w tym u wszystkich chorych wystąpiła PR. Ocena odpowiedzi wg BICR wskazuje na wyższy odsetek występowania ORR równy 43,0% (w tym u 40,4% chorych wystąpiła PR oraz u 2,6% chorych CR). Z kolei **wskaźnik kontroli choroby** (CBR=CR+PR+SD) wyniósł 73,7%.

Wskaźniki odpowiedzi w populacji dodatkowej SEAS (n=81) są porównywalne i zgodne z obserwowanymi dla populacji EAS.

Dodatkowo przeprowadzone oszacowania ORR uwzględniające różne daty odcięcia oraz różne kohorty chorych z insercją w eksonie 20 w genie *EGFR* leczone wg dawki zarejestrowanej były zbieżne z wynikami opisanymi powyżej, co wspiera wiarygodność wyników przedłożonych w ramach procesu rejestracyjnego [EMA 2022].

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 26.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *CHRYSLIS*, data odcięcia 30.03.2021 r.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja SEAS (n=81)		Populacja EAS (n=114)	
		n (%)	N	n (%)	N
Częstość występowania odpowiedzi wg INV					
CHRYSLIS (EMA 2022)	ORR (CR+PR)	31 (38,3)	81	42 (36,8)	114
	CR	0 (0,0)	81	0 (0,0)	114
	PR	31 (38,3)	81	42 (36,8)	114
	SD	b/d	81	56 (49,1)	114
	PD	b/d	81	14 (12,3)	114
	Niemożliwa do oceny/nieznana	b/d	81	2 (1,8)	114
	CBR (CR+PR+SD)	59 (72,8)	81	86 (75,4)	114

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja SEAS (n=81)		Populacja EAS (n=114)	
		n (%)	N	n (%)	N
Częstość występowania odpowiedzi wg BICR					
CHRYSLIS (EMA 2022)	ORR (CR+PR)	35 (43,2)	81	49 (43,0)	114
	CR	3 (3,7)	81	3 (2,6)	114
	PR	32 (39,5)	81	46 (40,4)	114
	SD	b/d	81	47 (41,2)	114
	PD	b/d	81	15 (13,2)	114
	Nieemożliwa do oceny/nieznana	b/d	81	3 (2,6)	114

7.1.2. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Mediana **TTR** wg INV wyniosła 1,6 mies. (95% CI: 1,3; 9,7) w populacji EAS (n=114).

Wyniki dla populacji dodatkowej SEAS (n=81) są zbieżne.

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 27.

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *CHRYSLIS*, data odcięcia 30.03.2021 r.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja SEAS (n=81)		Populacja EAS (n=114)	
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg INV [mies.]					
CHRYSLIS (EMA 2022, Dane od Wnioskodawcy_a)	TTR	1,511 (1,28; 9,72)	81	1,6 (1,3; 9,7)	114

7.1.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Mediana **DOR** wyniosła 12,5 mies. (95% CI: 6,54; 16,13) wg INV oraz 10,84 mies. (95% CI: 6,90; 14,98) wg BICR w populacji EAS (n=114).

Wyniki dla populacji dodatkowej SEAS (n=81) są zbieżne.

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

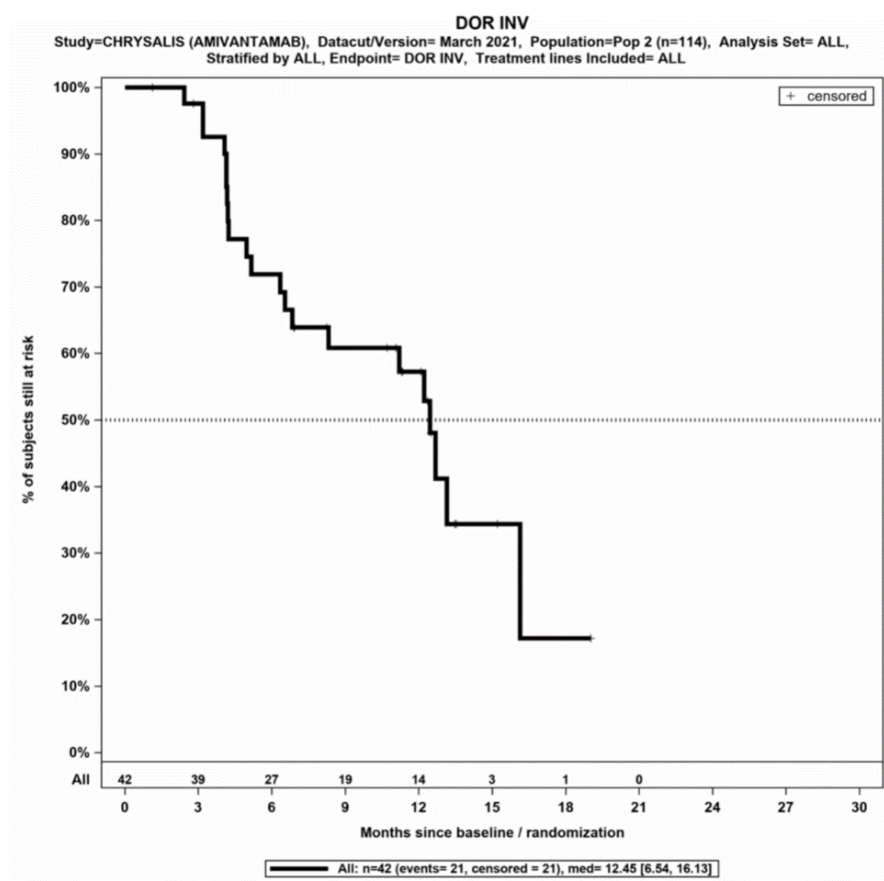
Tabela 28.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *CHRYSA LIS*, data odcięcia 30.03.2021 r.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja SEAS (n=81)		Populacja EAS (n=114)	
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N
Czas trwania na leczenie wg INV [mies.]					
CHRYSALIS (EMA 2022)	DOR	12,5 (6,5; 16,1)	81	12,45 (6,54; 16,13)	114
Czas trwania na leczenie wg BICR [mies.]					
CHRYSALIS (EMA 2022)	DOR	11,0 (6,9; n/o)	81	10,84 (6,90; 14,98)	114

Rysunek 23.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wg INV na podstawie badania *CHRYSA LIS*, data odcięcia 30.03.2021 r. (n=114)



Źródło: Dane od Wnioskodawcy

7.1.4. Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie trwającej ≥ 6 mies.

W populacji EAS (n=114) częstość występowania DOR ≥ 6 mies. wyniosła 64,3% wg INV oraz 55,1% wg BICR.

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 29.

Częstość występowania DOR ≥ 6 mies. na podstawie badania CHRYSLIS, data odcięcia 30.03.2021 r.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja EAS (n=114)	
		n (%)	N
DOR ≥6. mies. wg INV [mies.]			
CHRYSLIS (EMA 2022)	DOR ≥6. mies.	27 (64,3)	42
DOR ≥6. mies. wg BICR [mies.]			
CHRYSLIS (EMA 2022)	DOR ≥6. mies.	27 (55,1)	49

7.2. Przeżycie całkowite

7.2.1. Czas przeżycia całkowitego

Mediana OS wyniosła 22,8 mies. (95% CI: 17,5; n/o) w populacji EAS oraz populacji SEAS.



Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

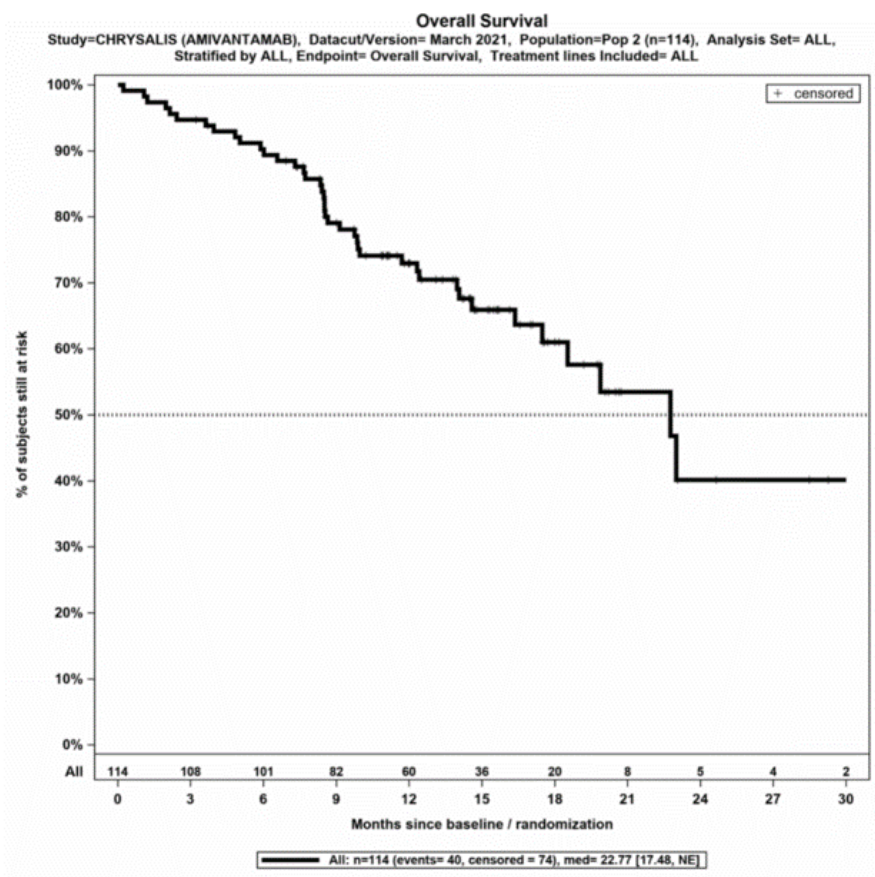
Tabela 30.

Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania CHRYSLIS, data odcięcia 30.03.2021 r.

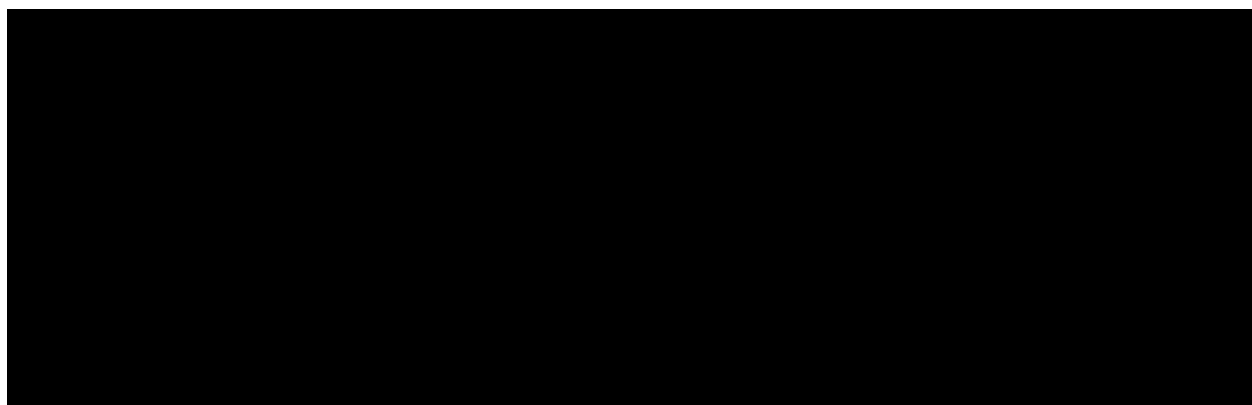
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja SEAS (n=81)		Populacja EAS (n=114)	
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N
Czas przeżycia całkowitego [mies.]					
CHRYSLIS (EMA 2022)	OS	22,8 (17,5; n/o)	81	22,77 (17,48; n/o)	114

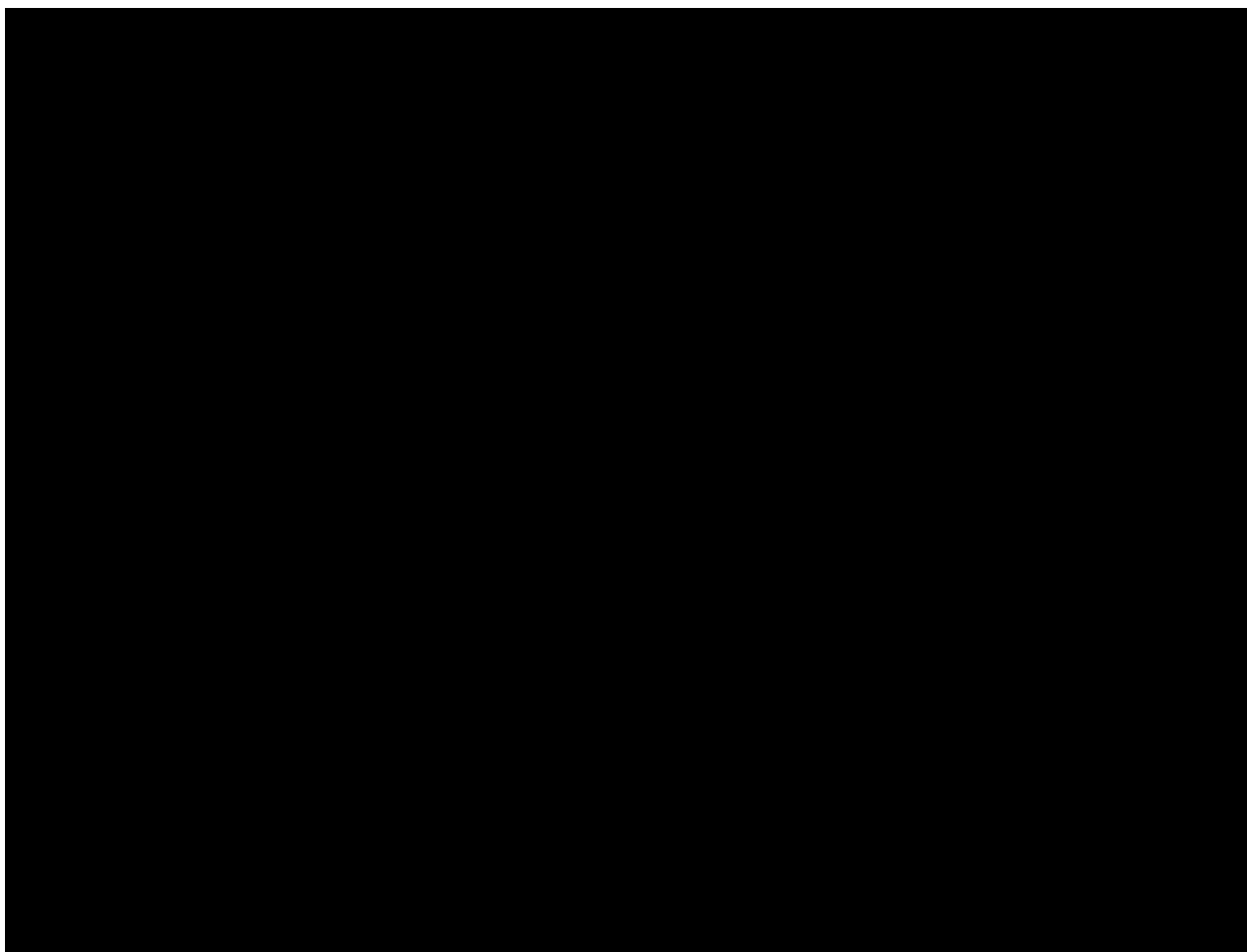
Rysunek 24.

Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania CHRYSLIS, data odcięcia 30.03.2021 r. (n=114)



Źródło: Dane od Wnioskodawcy





7.2.2. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

Estymowane prawdopodobieństwo 3-, 12-m 24 i 30-miesięcznego OS wyniosło odpowiednio 95%, 73%, 40% i 40%.

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 32.

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badania CHRYSLIS, data odcięcia 30.03.2021 r.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Populacja EAS (n=114)	
			Ryzyko (95% CI)	N
Estymowane prawdopodobieństwo OS [mies.]				
CHRYSLIS (EMA 2022)	Estymowane prawdopodobieństwo PFS wg BICR	3 mies.	0,95 (0,89; 0,98)	114
		12 mies.	0,73 (0,63; 0,80)	114
		24 mies.	0,40 (0,21; 0,58)	114

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Populacja EAS (n=114)	
			Ryzyko (95% CI)	N
		30 mies.	0,40 (0,21; 0,58)	114

7.3. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu

7.3.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Mediana **PFS** wyniosła 6,9 mies. (95% CI: 5,6; 8,6) wg INV oraz 6,7 mies. (95% CI: 5,5; 9,7) wg BICR w populacji EAS (n=114).

Wyniki dla dodatkowej populacji SEAS (n=81) wskazują na dłuższą o ponad miesiąc medianę PFS wg INV oraz BICR.

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

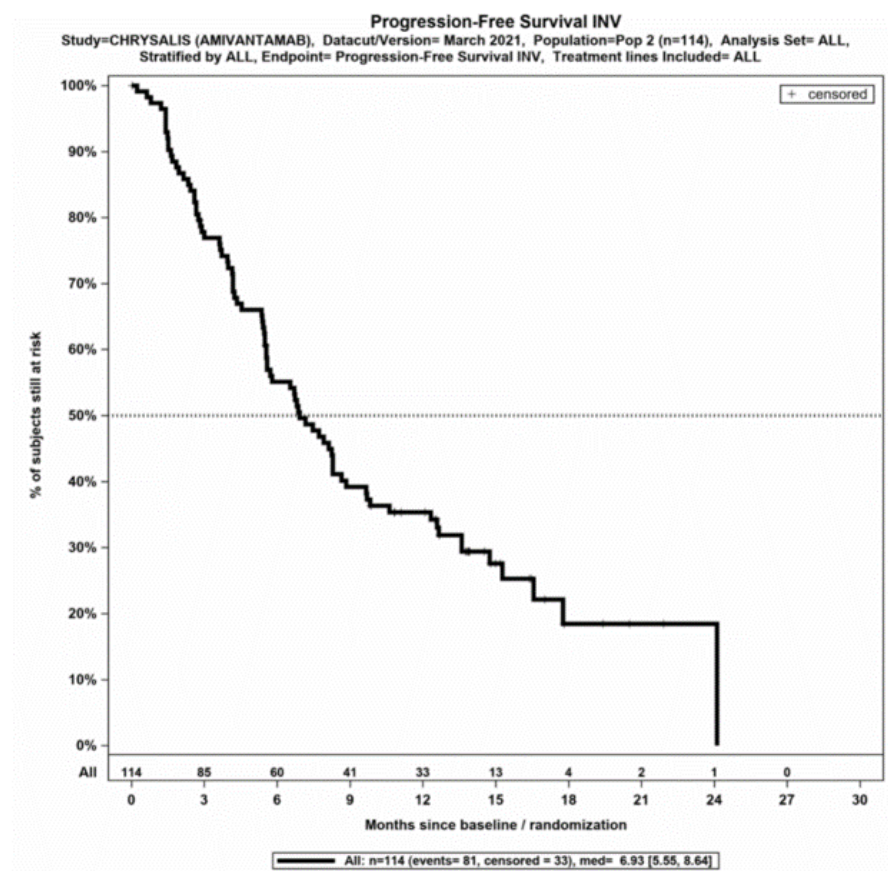
Tabela 33.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania CHRYSLIS, data odcięcia 30.03.2021 r.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja SEAS (n=81)		Populacja EAS (n=114)	
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wg INV [mies.]					
CHRYSLIS (EMA 2022)	PFS	8,3 (5,5; 12,3)	81	6,93 (5,55; 8,64)	114
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wg BICR [mies.]					
CHRYSLIS (EMA 2022)	PFS	8,3 (5,5; 11,1)	81	6,74 (5,45; 9,66)	114

Rysunek 26.

Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu wg INV na podstawie badania *CHRYSLIS*, data odcięcia 30.03.2021 r. (n=114)



Źródło: Dane od Wnioskodawcy

7.3.2. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Estymowane prawdopodobieństwo 3-, 12- i 24-miesięcznego PFS wg INV wyniosło odpowiednio 77%, 35% oraz 18%. Dla oceny PFS wg BICR szacowane prawdopodobieństwo w 3., 12. i 24. mies. wyniosło kolejno 78%, 29% i 14%.

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 34.

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania *CHRYSLIS*, data odcięcia 30.03.2021 r.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja EAS (n=114)	
		Ryzyko (95% CI)	N
Estymowane prawdopodobieństwo PFS wg INV [mies.]			

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Populacja EAS (n=114)	
			Ryzyko (95% CI)	N
CHRYSLIS (EMA 2022)	Estymowane prawdopodobieństwo PFS wg INV	3 mies.	0,77 (0,68; 0,84)	114
		12 mies.	0,35 (0,26; 0,44)	
		24 mies.	0,18 (0,09; 0,30)	
		27 mies.	0 (n/o; n/o)	
Estymowane prawdopodobieństwo PFS wg BICR [mies.]				
CHRYSLIS (EMA 2022)	Estymowane prawdopodobieństwo PFS wg BICR	3 mies.	0,78 (0,69; 0,85)	114
		12 mies.	0,29 (0,21; 0,39)	
		24 mies.	0,14 (0,06; 0,26)	
		27 mies.	0 (n/o; n/o)	

7.4. Czas do niepowodzenia terapii

Mediana **czasu do niepowodzenia terapii** osiągnęła wartość 8,08 mies. (95% CI: 6,67; 10,64) w populacji EAS (n=114).

Wyniki dla populacji dodatkowej (n=81) są zbieżne.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 35.

Czas do niepowodzenia terapii na podstawie badania CHRYSLIS, data odcięcia 30.02.2021 r.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja SEAS (n=81)		Populacja EAS (n=114)	
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N
Czas do niepowodzenia terapii [mies.]					
CHRYSLIS (Dane od Wnioskodawcy)	Czas do niepowodzenia terapii	7,72 (5,62; 10,61)	81	8,08 (6,67; 10,64)	114

8. Ocena bezpieczeństwa amiwantamabu na podstawie badania *CHRYSLIS*

Analizę bezpieczeństwa amiwantamabu przeprowadzono na podstawie badania wieloośrodkowego, jednoramiennego, fazy I – *CHRYSLIS*³³. Bezpieczeństwo oceniono u chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym NDRP z insercją w eksonie 20 w genie *EGFR*, u których wystąpiła progresja choroby w czasie lub po leczeniu chemioterapią opartą na platynie.

W analizie uwzględniono wyniki dla najdłuższej dostępnej daty odcięcia tj. 30.03.2021 r., dla której mediana czasu leczenia wyniosła 5,55 mies. (zakres: 0,03; 23,89), a mediana liczby zastosowanych cykli 7 (zakres: 1; 27). Mediana okresu obserwacji wynosiła 5,08 (zakres: 0,23; 29,27).

Ocenę przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE), w tym związanych z leczeniem;
- zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI).

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

³³ W dokumencie EMA 2022 określone jako badanie EDI1001

8.1. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

Profil bezpieczeństwa amiwantamabu (RP2D³⁴) w monoterapii w populacji NDRP z insercją w eksonie 20 w genie *EGFR* wcześniej leczonej chemioterapią określono jako zgodny z profilem bezpieczeństwa uzyskanym w populacji całkowitej z badania *CHRYSLIS* tj. populacji obejmującej różne dawki amiwantamabu, status leczenia chemioterapią oraz różnymi mutacjami.

W dokumencie *EMA 2022* przedstawiono zbiorczą ocenę zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) z wyszczególnieniem m.in. TEAE prowadzących do zgonu, redukcji dawki, modyfikacji infuzji, przerwania podawania leku i TEAE wg ciężkości i stopnia nasilenia. Dodatkowo określono, które ze zdarzeń oceniono jako związane z leczeniem. Zdarzenie niepożądane klasyfikowano jako związane z leczeniem, jeśli badacz ocenił je jako możliwe, prawdopodobnie lub bardzo prawdopodobnie związane z badaną interwencją.

Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano u 7,2% chorych, przy czym wszystkie zostały określone przez badacza jako niezwiązane z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiły u wszystkich chorych, w tym u 98,0% chorych były związane z leczeniem. U 41,8% chorych TEAE określono jako zdarzenie o ≥ 3 . stopniu nasilenia.

Ciężkie TEAE raportowano u 28,8% chorych, a u 8,5% chorych zdarzenie to było związane z leczeniem.

U części chorych TEAE prowadziło do różnych modyfikacji podawania leku/wlewu, w tym u 14,4% chorych TEAE skutkowało redukcją dawki, u 59,5% modyfikacją infuzji, u 35,9% czasowym przerwaniem podawania leku. Najczęstszą przyczyną modyfikacji dawki były zdarzenia z grupy wysypka. Warto zauważyć, że zgodnie z protokołem badania wysypka o 2. stopniu nasilenia zobowiązywała badacza do rozważenia redukcji dawki.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

³⁴ Dawka zarejestrowana

Tabela 36.

Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSLIS*, data odcięcia 30.03.2021 r.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		AMW	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)				
CHRYSLIS (EMA 2022)	AEs		153 (100,0)	153
	AEs związane z leczeniem		150 (98,0)	153
	AEs prowadzące do zgonu ³⁵		11 (7,2)	153
	AEs związane z leczeniem prowadzące do zgonu		0 (0,0)	153
	Ciężkie AEs		44 (28,8)	153
	Ciężkie AEs związane z leczeniem		13 (8,5)	153
	AEs prowadzące do stałego przerwania leczenia ³⁶		18 (11,8)	153
	AEs związane z leczeniem prowadzące do stałego przerwania leczenia		8 (5,2)	153
	AEs prowadzące do redukcji dawki		22 (14,4)	153
	AEs związane z leczeniem prowadzące do redukcji dawki		22 (14,4)	153
	AEs prowadzące do modyfikacji infuzji ³⁷		91 (59,5)	153
	AEs związane z leczeniem prowadzące do modyfikacji infuzji		90 (58,8)	153
	AEs prowadzące do czasowego przerwania podawania ³⁸ leku		55 (35,9)	153
	AEs związane z leczeniem prowadzące do czasowego przerwania podawania ³⁸ leku		32 (20,9)	153
	AEs ≥3. stopnia nasilenia		64 (41,8)	153
	AEs związane z leczeniem ≥3. stopnia nasilenia		30 (19,6)	153
	AEs w zależności od stopnia nasilenia	1. stopnia	4 (2,6)	153
		2. stopnia	85 (55,6)	153
		3. stopnia	49 (32,0)	153
		4. stopnia	4 (2,6)	153
		5. stopnia	11 (7,2)	153
AEs związane z COVID-19		3 (2,0)	153	
Ciężkie AEs związane z COVID-19		0 (0,0)	153	
Inne niż ciężkie AEs związane z COVID-19		3 (2,0)	153	

³⁵ Wszystkie zdarzenia określone przez badacza jako niezwiązane z leczeniem

³⁶ Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby

³⁷ Modyfikacja infuzji obejmuje AE określone w eCRF jako prowadzące do przerwania infuzji, redukcji szybkości infuzji, czasowego przerwania infuzji

³⁸ wykluczone IRR, przerwanie trwającego wlewu lub czasowe przerwanie podawania amiwantamabu (np. pominięcie wlewu)

8.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wg klasyfikacji układów i narządów

Do najczęściej występujących kategorii zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia zaliczono zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (88,9% chorych), zaburzenia żołądka i jelit (74,5% chorych), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (69,9% chorych), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (66,7% chorych) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (62,7% chorych).

Do najczęściej raportowanych TEAE należały: IRR (63,4% chorych), zanokcica (52,9% chorych), wysypka (43,1% chorych), trądzikopodobne zapalenie skóry (39,2%) oraz hipoalbuminemia (39,2%).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wg klasyfikacji układów i narządów na podstawie badania CHRYSLIS, data odcięcia 30.03.2021 r.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AMW	
		n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
CHRYSLIS (EMA 2022)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	107 (69,9)	153
	Zanokcica	81 (52,9)	153
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
CHRYSLIS (EMA 2022)	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	36 (23,5)	153
	Niedokrwistość	20 (13,1)	153
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
CHRYSLIS (EMA 2022)	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	92 (60,1)	153
	Hipoalbuminemia	60 (39,2)	153
	Zmniejszone łaknienie	27 (17,6)	153
	Hipokaliemia	16 (10,5)	153
Zaburzenia psychiczne			
CHRYSLIS (EMA 2022)	Zaburzenia psychiczne ogółem	29 (19,0)	153
	Bezsenność	16 (10,5)	153
Zaburzenia układu nerwowego			
CHRYSLIS (EMA 2022)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	50 (32,7)	153
	Zawroty głowy	18 (11,8)	153
	Ból głowy	11 (7,2)	153

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AMW	
		n (%)	N
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
CHRYSLIS (EMA 2022)	Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	88 (57,5)	153
	Duszność	30 (19,6)	153
	Kaszel	26 (17,0)	153
Zaburzenia żołądka i jelit			
CHRYSLIS (EMA 2022)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	114 (74,5)	153
	Nudności	38 (24,8)	153
	Zaparcia	36 (23,5)	153
	Zapalenie jamy ustnej	34 (22,2)	153
	Wymioty	21 (13,7)	153
	Biegunka	21 (13,7)	153
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
CHRYSLIS (EMA 2022)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	136 (88,9)	153
	Wysypka	66 (43,1)	153
	Trądzikopodobne zapalenie skóry	60 (39,2)	153
	Świąd	24 (15,7)	153
	Sucha skóra	21 (13,7)	153
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
CHRYSLIS (EMA 2022)	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	73 (47,7)	153
	Ból pleców	25 (16,3)	153
	Bóle mięśniowe	18 (11,8)	153
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
CHRYSLIS (EMA 2022)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	96 (62,7)	153
	Obrzęk obwodowy	35 (22,9)	153
	Zmęczenie	30 (19,6)	153
	Gorączka	26 (17,0)	153
Badania diagnostyczne			
CHRYSLIS (EMA 2022)	Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem	63 (41,2)	153
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	34 (22,2)	153
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	25 (16,3)	153
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	16 (10,5)	153
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AMW	
		n (%)	N
CHRYSLIS (EMA 2022)	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	102 (66,7)	153
	Reakcje związane z infuzją (IRR)	97 (63,4)	153

8.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania wg klasyfikacji układów i narządów

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniono również zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania o szczególnym znaczeniu klinicznym:

- wysypka (termin zbiorczy wysypka) związana ze stosowaniem inhibitorów *EGFR*;
- reakcje związane z infuzją (IRR), rozpoznany efekt leczenia przeciwciałami;
- obrzęk obwodowy (termin zbiorczy obrzęk obwodowy) związany ze stosowaniem inhibitorów *MET*;
- choroba śródmiąższowa płuc (ILD) związana ze stosowaniem inhibitorów *EGFR*.

Grupa zdarzeń należąca do terminu zbiorczego wysypka i obrzęk obwodowy wystąpiła kolejno u 86,0% i 19,3% chorych. Chorobę śródmiąższową płuc i IRR raportowano odpowiednio u 4,4% i 65,8% chorych.

Większość IRR była łatwa to opanowania za pomocą leków stosowanych przed infuzją i po infuzji oraz poprzez modyfikację infuzji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI) wg klasyfikacji układów i narządów (SOC) na podstawie badania CHRYSLIS, data odcięcia 30.03.2021 r.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AMW	
		n	N
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
CHRYSLIS (EMA 2022)	Choroba śródmiąższowa płuc	4,4%	b/d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
CHRYSLIS (EMA 2022)	Wysypka	86,0%	b/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	AMW	
		n	N
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
CHRYSALIS (EMA 2022)	Choroba śródmiąższowa płuc	4,4%	b/d
CHRYSALIS (EMA 2022)	Obrzęk obwodowy	19,3%	b/d
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
CHRYSALIS (EMA 2022)	Reakcje związane z infuzją	65,8%	b/d

9. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

9.1.1. Ocena na podstawie dokumentu *EMA 2022*

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2022*.

W dokumencie *EMA 2022* zwrócono uwagę, że we wnioskowanej populacji po progresji w czasie chemioterapii opartej na platynie dostępnych jest kilka alternatywnych opcji leczenia. Ze względu na pierwotną oporność na obecnie zarejestrowane, celowane inhibitory TKI *EGFR*, w rozważanej populacji stosuje się głównie jednoskładnikową chemioterapię lub immunoterapię. Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie u chorych leczonych docetakselem zawiera się w zakresie 10-15%, a u chorych leczonych inhibitorami punktów kontrolnych w monoterapii ok. 20%. Ze względu na brak wrażliwości na leczenie obecnie zarejestrowanymi terapiami celowanymi, chorzy na NDRP z insercją w eksonie 20 w genie *EGFR* osiągają wyraźnie krótszy czas przeżycia w porównaniu z chorymi posiadającymi inne mutacje aktywujące w genie *EGFR* (16 mies. vs 25 mies., od momentu rozpoczęcia I linii leczenia, zgodnie z danymi RWE z bazy Flariton). We wnioskowanej populacji istnieje duża, niezaspokojona potrzeba medyczna.

Przedłożone dane świadczą, że leczenie amiwantamabem prowadzi do ORR na poziomie ok. 35-40%, z dolnym przedziałem 95%CI wynoszącym $\geq 25\%$ w analizach wielokrotnych. Jeśli akceptowalna jest wartość nominalna, uzyskane wyniki wskazują na istotną wielkość efektu i uzasadniają wybór amiwantamabu jako alternatywny np. dla jednoskładnikowej chemioterapii. Raportowana mediana DOR dla amiwantamabu wyniosła 12,5 mies., co świadczy o korzyści klinicznej. Obiektywna odpowiedź na leczenie, a nawet mniejsze, ale klinicznie zauważalne zmniejszenie wielkości guza, może skutkować zmniejszeniem objawów u chorych, co częściowo zależy od lokalizacji zmiany. Ponadto leczenie amiwantamabem może wpłynąć na opóźnienie lub uniknięcie poważnych skutków dalszego wzrostu guza (np. zmian w rdzeniu kręgowym spowodowanym przerzutami do kości, które powodują paraliż). Jednakże wpływ ORR dla długoterminowe wyniki kliniczne nie jest znany.

Obserwowany profil bezpieczeństwa oceniono jako spójny z profilem leczenia przeciwciałami (w odniesieniu do IRR), inhibitorami *EGFR* i MET. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia określono jako łatwe do opanowania za pomocą modyfikacji dawki, leczenia objawów lub w przypadku IRR w wyniku modyfikacji infuzji. W przypadku niewielu chorych zdarzenia te

doprowadziły do zakończenia leczenia. Nie odnotowano żadnego zgonu związanego z amiwantamabem.

Uważa się, że wartość wskaźnika ORR wynosząca w przybliżeniu lub $\geq 35\%$ wraz z istotnym DOR=12 mies., przewyższa ryzyko w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych i wszelkich pozostałych niepewności dotyczących profilu bezpieczeństwa.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Rybrevant® oceniono jako pozytywny.

10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Rybrevant®;
- FDA 2021;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

10.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

10.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę oraz numer serii podanego produktu leczniczego.

Reakcje związane z infuzją (IRR)

U chorych leczonych amiwantamabem często występują reakcje związane z infuzją.

Przed przystąpieniem do początkowej infuzji należy podawać leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe oraz glikokortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją. W przypadku kolejnych dawek, wymagane jest podawanie leków przeciwhistaminowych i przeciwgorączkowych. Początkowa infuzja powinna zostać podana w dawkach podzielonych w tygodniu 1.

Terapię chorych należy prowadzić w warunkach z odpowiednim wsparciem medycznym do leczenia reakcji związanych z infuzją. Infuzje należy przerywać po zaobserwowaniu pierwszego objawu reakcji związanych z infuzją, niezależnie od ich ciężkości, a następnie podać poinfuzyjne produkty lecznicze, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Po ustąpieniu objawów należy wznowić infuzję z szybkością wynoszącą 50% poprzedniej. W przypadku nawracających reakcji związanych z infuzją stopnia 3. lub stopnia 4., należy na stałe przerwać podawanie produktu leczniczego Rybrevant®.

Choroba śródmiąższowa płuc

U pacjentów leczonych amiwantamabem zgłaszano chorobę śródmiąższową płuc (ILD) lub zdarzenia niepożądane podobne do ILD (np. zapalenie płuc).

Należy kontrolować czy u chorych występują objawy wskazujące na ILD lub zapalenie płuc (np. duszność, kaszel, gorączka). W razie wystąpienia objawów, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Rybrevant® do czasu ich zbadania. Należy ocenić podejrzenie ILD i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy trwale odstawić produkt Rybrevant® u chorych z potwierdzoną ILD.

Zaburzenia skóry i paznokci

U chorych leczonych amiwantamabem wystąpiły takie objawy, jak wysypka (w tym trądzikopodobne zapalenie skóry), świąd i sucha skóra. Należy poinstruować chorych, aby w trakcie leczenia produktem Rybrevant® oraz 2 miesiące po jego zakończeniu ograniczyli ekspozycję na słońce. Zalecana jest odzież ochronna i stosowanie kremów przeciwsłonecznych o szerokim spektrum UVA/UVB. Do suchych obszarów skóry zalecany jest bezalkoholowy emolient w kremie. W przypadku wystąpienia reakcji skórnych należy podawać kortykosteroidy miejscowe oraz antybiotyki miejscowe i (lub) doustne. W przypadku wystąpienia działań stopnia 3. lub źle tolerowanych działań stopnia 2., należy również podawać ogólnoustrojowe antybiotyki i doustne steroidy. Chorych, u których wystąpiła ciężka wysypka o nietypowym wyglądzie lub rozmieszczeniu, a także w przypadku braku poprawy w ciągu 2 tygodni, należy skierować niezwłocznie do dermatologa. W zależności od nasilenia objawów, należy zmniejszyć dawkę produktu Rybrevant® albo tymczasowo lub na stałe przerwać jego podawanie.

Zgłaszano wystąpienie toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (TEN). W przypadku potwierdzenia wystąpienia TEN należy przerwać leczenie tym produktem leczniczym.

Zaburzenia oka

U chorych leczonych amiwantamabem wystąpiły zaburzenia oka, w tym zapalenie rogówki. Chorych, u których wystąpiły nasilające się objawy zaburzeń dotyczących oczu, należy niezwłocznie skierować do okulisty; powinni oni też przerwać stosowanie soczewek kontaktowych aż do oceny objawów. Informacje dotyczące modyfikacji dawki w razie wystąpienia zaburzeń oka stopnia 3. lub 4.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy Rybrevant® zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce, to znaczy że produkt uznaje się za „wolny od sodu”. Produkt leczniczy Rybrevant® może być rozcieńczony w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku chorych kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia amiwantamabem oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak danych określających ryzyko stosowania amiwantamabu w czasie ciąży u ludzi. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na reprodukcję zwierząt, aby uzyskać informacje na temat zagrożeń związanych z przyjmowaniem leku. Podawanie ciężarnym zwierzętom cząsteczek inhibitorów *EGFR* oraz *MET* skutkowało zwiększoną częstością występowania upośledzenia rozwoju zarodkowo-płodowego, śmiertelności zarodków i utraty ciąży. Z tego względu, na podstawie mechanizmu działania oraz obserwacji modeli zwierzęcych można stwierdzić, że amiwantamab może powodować uszkodzenie płodu w przypadku podawania go kobietom w ciąży. Nie należy podawać amiwantamabu w czasie ciąży, o ile korzyści z leczenia nie zostaną uznane za przewyższające ewentualne ryzyko dla płodu. Jeżeli chora zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania tego produktu leczniczego, należy ją poinformować o ewentualnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy amiwantamab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych kilku dni po urodzeniu, a wkrótce potem ich stężenie zmniejsza się do małego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią w tym krótkim okresie tuż po urodzeniu, chociaż IgG prawdopodobnie ulegają rozkładowi w przewodzie pokarmowym dziecka karmionego piersią i nie są wchłaniane. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też przerwać/wstrzymać leczenie amiwantamabem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu amiwantamabu na płodność u ludzi. Wpływ na płodność samców i samic nie był oceniany w badaniach na zwierzętach.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rybrevant® może mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli u chorych wystąpią objawy związane z leczeniem, w tym zdarzenia niepożądane związane ze wzrokiem, mające wpływ na ich zdolność do koncentracji i reagowania, zaleca się, aby osoby te nie prowadziły pojazdów ani nie obsługiwały maszyn, dopóki te działania nie ustąpią.

10.1.1.1. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi każdego stopnia były: wysypka (76%), reakcje związane z infuzją (67%), toksyczne działanie na paznokcie (47%), hipoalbuminemia (31%), obrzęk (26%), zmęczenie (26%), zapalenie jamy ustnej (24%), nudności (23%) i zaparcia (23%). Ciężkie zdarzenia niepożądane to: ILD (1,3%), IRR (1,1%) oraz wysypka (1,1%). U trzech procent chorych przerwano podawanie produktu leczniczego Rybrevant® ze względu na zdarzenia niepożądane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, prowadzącymi do przerwania leczenia, były: IRR (1,1%), ILD (0,5%) oraz toksyczne działanie na paznokcie (0,5%).

Dane odzwierciedlają ekspozycję na amiwantamab u 380 chorych z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Pacjenci otrzymywali amiwantamab w dawce 1 050 mg (u pacjentów o masie <80 kg) lub 1 400 mg (u pacjentów o masie ≥80 kg). Mediana ekspozycji na amiwantamab wynosiła 4,1 miesiąca (zakres: od 0,0 do 39,7 miesięcy).

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste (³ 1/10), częste (³ 1/100 do < 1/10), niezbyt częste (³ 1/1 000 do <1/100) oraz rzadkie (³ 1/10 000 do <1/1 000) zdarzenia niepożądane występujące u chorych leczonych produktem leczniczym Rybrevant® (amiwantamab).

Tabela 39.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych amiwantamabem

	Amiwantamab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoalbuminemia ^a , zmniejszony apetyt, hipokalcemia	bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy ^b	bardzo często
Zaburzenia w obrębie oka	zaburzenia widzenia ^c , wzrost rzęs ^d , inne zaburzenia oka ^e	Często
	zapalenie rogówki, zapalenie błony naczyniowej	niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	bardzo często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	choroba śródmiąższowa płuc ^f	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, zapalenie jamy ustnej ^g , nudności, zaparcia, wymioty	bardzo często
	ból brzucha ^h	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ⁱ , toksyczne działanie na paznokcie ^j , sucha skóra ^k	bardzo często
	toksyczna rozplywna martwica naskórka	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowe	bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk ^l , zmęczenie ^m	bardzo często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcja związana z infuzją	bardzo często

^a Hipoalbuminemia: zmniejszone stężenie albumin we krwi, hipoalbuminemia

^b Zawroty głowy: zawroty głowy, zawroty głowy wysiłkowe, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

^c Zaburzenia widzenia: niewyraźne widzenie, zmniejszona ostrość wzroku, zaburzenia widzenia

^d Wzrost rzęs: wzrost rzęs, trichomegalia

^e Inne zaburzenia oka: zapalenie brzegów powiek, przekrwienie spojówek, podrażnienie rogówki, zespół suchego oka, zapalenie błazki nadtwardówkowej, zaburzenie oka, świąd oka, nieinfekcyjne zapalenie spojówek, przekrwienie oka

^f Choroba śródmiąższowa płuc: choroba śródmiąższowa płuc, zapalenie płuc

^g Zapalenie jamy ustnej: owrzodzenie aftowe, zapalenie warg, zapalenie języka, owrzodzenie warg, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej

^h Ból brzucha: uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu, uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, ból żołądka i jelit

ⁱ Wysypka: trądzik, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, rumień, rumień wielopostaciowy, zapalenie mieszków włosowych, liszajec, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka w okolicy krocza, okołoustne zapalenie skóry, krostki, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamista, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa, złuszczenie skóry, zmiany skórne

^j Toksyczne działania na paznokcie: wrastający paznokieć, zakażenie łożyska paznokcia, pęknięcie obróbka naskórkowego paznokci, zaburzenia paznokcia, zgrubienie paznokci, łamliwość paznokci, onycholiza, zanokcica

^k Sucha skóra: sucha skóra, egzema, wyprysk asteatyczny, pęknięcie skóry, kserodermia

^l Obrzęk: obrzęk oka, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy, obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk okołoczołowy, opuchlizna okołoczołowa, opuchlizna obwodowa, opuchlizna twarzy

^m Zmęczenie: astenia, zmęczenie

10.1.1.2. Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją (IRR)

Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 67% chorych leczonych amiwantamabem. Dziewięćdziesiąt osiem procent IRR było stopnia 1.–2. Dziewięćdziesiąt dziewięć procent tych reakcji wystąpiło przy pierwszej infuzji, z medianą czasu do wystąpienia wynoszącą 60 minut, a większość z nich wystąpiła w ciągu 2 godzin od rozpoczęcia infuzji. Najczęstsze oznaki i objawy obejmowały dreszcze, duszność, nudności, zaczerwienienie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej i wymioty.

Choroba śródmiąższowa płuc (ILD)

Podczas stosowania amiwantamabu lub innych inhibitorów *EGFR* zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc (ILD) oraz działań niepożądanych, podobnych do tych w jej przebiegu.

ILD lub zapalenie płuc zgłoszono u 2,6% chorych. Chorzy z ILD w wywiadzie, polekową ILD, popromiennym zapaleniem płuc, wymagającym leczenia steroidowego lub z jakimikolwiek dowodami wskazującymi na aktywną ILD, zostali wykluczeni z badania klinicznego.

Zaburzenia skóry i paznokci

U 76% chorych leczonych amiwantamabem wystąpiła wysypka (w tym trądzikopodobne zapalenie skóry), świąd i sucha skóra. Większość przypadków było stopnia 1. lub 2., z wystąpieniem wysypki stopnia 3. u 3% chorych. Wysypka prowadząca do zaprzestania podawania amiwantamabu wystąpiła u 0,3% chorych. Wysypka zazwyczaj występowała w trakcie pierwszych 4 tygodni terapii, z medianą czasu do wystąpienia wynoszącą 14 dni. U chorych leczonych amiwantamabem wystąpiła zanokcica. Większość zdarzeń było stopnia 1. lub 2., z wystąpieniem zanokcicy stopnia 3. u 1,8% chorych.

Zaburzenia oka

U 9% chorych leczonych amiwantamabem wystąpiły zaburzenia oka, w tym zapalenie rogówki (0,5%). Inne zgłoszone zdarzenia niepożądane to: wzrost rzęs, zaburzenia widzenia oraz inne zaburzenia oka. Wszystkie zdarzenia były stopnia 1.–2..

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amiwantamabu u chorych w wieku 75 lat lub starszych. Zasadniczo nie obserwowano różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania między chorymi w wieku ≥ 65 lat i chorymi w wieku < 65 lat.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje ryzyko immunogenności.

W badaniu klinicznym chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, leczonych amiwantamabem, u 3 (0,9%) spośród 347 chorych poddawanych ocenie, test na obecność przeciwciał przeciw amiwantamabowi dał wynik dodatni. Nie było żadnych dowodów wskazujących na zmianę farmakokinetyki, skuteczności czy profilu bezpieczeństwa ze względu na obecność przeciwciał przeciw amiwantamabowi.

10.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2021 roku w rozdziale „Ostrzeżenia i środki ostrożności” przedstawiono reakcje jakie mogą wystąpić po podaniu produktu leczniczego Rybrevant®. Mogą to być reakcje związane z infuzją (IRR); objawy IRR obejmują duszność, uderzenia gorąca, gorączkę, dreszcze, nudności, dyskomfort w klatce piersiowej, niedociśnienie i wymioty. W oparciu o populację bezpieczeństwa IRR wystąpiły u 66% chorych leczonych produktem leczniczym Rybrevant®. Wśród chorych otrzymujących leczenie w 1. tygodniu, 65% doświadczyło IRR, podczas gdy częstość IRR wynosiła 3,4% podczas infuzji w 2. dniu, 0,4% podczas infuzji w 2. tygodniu i łącznie 1,1% podczas kolejnych infuzji. Spośród zgłoszonych IRR 97% było stopnia 1-2, 2,2% stopnia 3, a 0,4% stopnia 4. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1 godzinę (zakres od 0,1 do 18 godzin) po rozpoczęciu wlewu. Częstość modyfikacji infuzji z powodu IRR wynosiła 62%, a 1,3% chorych ostatecznie odstawiło produkt leczniczy Rybrevant® z powodu IRR. Chorych przyjmujących produkt leczniczy Rybrevant® należy

premedykować zgodnie z zaleceniami, lekami przeciwhistaminowymi, przeciwgorączkowymi i glikokortykosteroidami. Produkt leczniczy Rybrevant® należy podawać przez linię obwodową w 1. i 2. tygodniu. Podczas infuzji produktu leczniczego Rybrevant® należy monitorować chorych pod kątem wszelkich objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji na wlew w warunkach, w których dostępne są leki i sprzęt do resuscytacji krążeniowo-oddechowej. Przerwać infuzję w przypadku podejrzenia IRR. Zmniejszyć szybkość wlewu lub na stałe odstawić produkt leczniczy Rybrevant® w zależności od nasilenia.

Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc

Produkt leczniczy Rybrevant® może powodować śródmiąższową chorobę płuc (ILD)/zapalenie płuc. W oparciu o populację bezpieczeństwa, ILD/zapalenie płuc wystąpiło u 3,3% chorych leczonych produktem leczniczym Rybrevant®, przy czym u 0,7% chorych wystąpiło ILD/zapalenie płuc stopnia 3. Trzech chorych (1%) przerwało leczenie produktem leczniczym Rybrevant® z powodu ILD/zapalenia płuc.

Należy monitorować chorych pod kątem nowych lub nasilających się objawów wskazujących na ILD/zapalenie płuc (np. duszność, kaszel, gorączka). Należy natychmiast wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Rybrevant® u chorych z podejrzeniem ILD/zapalenia płuc i odstawić go na stałe w przypadku ich potwierdzenia.

Dermatologiczne zdarzenia niepożądane

Produkt leczniczy Rybrevant® może powodować wysypkę (w tym trądzikopodobne zapalenie skóry), świąd i suchość skóry. Na podstawie populacji bezpieczeństwa, wysypka wystąpiła u 74% chorych leczonych produktem leczniczym Rybrevant®, w tym wysypka stopnia 3. u 3,3% chorych. Mediana czasu do wystąpienia wysypki wyniosła 14 dni (zakres: od 1 do 276 dni). Wysypka prowadząca do zmniejszenia dawki wystąpiła u 5% chorych, a produkt leczniczy Rybrevant® został całkowicie odstawiony z powodu wysypki u 0,7% chorych. Toksyczna martwica rozplywna naskórka (TEN) wystąpiła u jednego chorego (0,3%) leczonego produktem Rybrevant®.

Chorzy powinni zostać poinstruowani, aby ograniczać ekspozycję na słońce podczas terapii i przez 2 miesiące po leczeniu produktem leczniczym. Chorzy powinni nosić odzież ochronną i stosować filtry przeciwsłoneczne UVA/UVB o szerokim spektrum działania. Do skóry suchej polecany jest bezalkoholowy krem zmiękczający.

Jeśli wystąpią reakcje skórne, należy rozpocząć miejscowe stosowanie kortykosteroidów oraz miejscowych i/lub doustnych antybiotyków. W przypadku reakcji stopnia 3. należy dodać doustnie sterydy i rozważyć konsultację dermatologiczną. Zaleca się chorym z ciężką wysypką, nietypowym wyglądem lub rozmieszczeniem lub brakiem poprawy w ciągu 2 tygodni niezwłoczną wizytę u dermatologa. Wstrzymać, zmniejszyć dawkę lub na stałe odstawić produkt leczniczy Rybrevant® w zależności od nasilenia objawów.

Toksyczność oczna

Produkt leczniczy Rybrevant® może powodować toksyczność oczną, w tym zapalenie rogówki, objawy suchego oka, zaczerwienienie spojówek, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, swędzenie oczu i zapalenie błony naczyniowej oka. Na podstawie populacji bezpieczeństwa, zapalenie rogówki wystąpiło u 0,7%, a zapalenie błony naczyniowej oka u 0,3% chorych leczonych produktem leczniczym Rybrevant®. Wszystkie zdarzenia były stopnia 1-2. Należy niezwłocznie kierować chorych z objawami ocznymi do okulisty oraz wstrzymać, zmniejszyć dawkę lub całkowicie odstawić produkt leczniczy Rybrevant® w zależności od nasilenia objawów.

Toksyczność zarodkowo-płodowa

W oparciu o mechanizm działania i wyniki badań na modelach zwierzęcych, produkt leczniczy Rybrevant® może powodować uszkodzenie płodu po podaniu kobiecie w ciąży. Podawanie innych cząsteczek inhibitora *EGFR* ciężarnym zwierzętom spowodowało zwiększoną częstość występowania upośledzenia rozwoju zarodkowo-płodowego, śmiertelności zarodków i aborcji. Należy doradzić kobietom w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Rybrevant® oraz poinformować je o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Tabela 40.

Reakcje niepożądane występujące $\geq 10\%$ chorych na NDRP z mutacjami insercyjnymi w eksonie 20, u których doszło do progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na platynie i otrzymywali produkt leczniczy Rybrevant® w badaniu CHRYSALIS

Reakcje niepożądane		Rybrevant® (N=129)	
		Wszystkich stopni (%)	Stopnia 3-4 (%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^a	84	3,9
	Świąd	18	0
	Suchość skóry	14	0
	Reakcja związana z infuzją	64	3,1

Reakcje niepożądane		Rybrevant® (N=129)	
		Wszystkich stopni (%)	Stopnia 3-4 (%)
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	Zmęczenie ^b	33	2,3
	Obrzęk ^c	27	0,8
	Gorączka	13	0
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zanokcica	50	3,1
	Zapalenie płuc ^d	10	0,8
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy ^e	47	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność ^f	37	2,3
	Kaszel ^g	25	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Mdłości	36	0
	Zapalenie jamy ustnej ^h	26	0,8
	Zaparcie	23	0
	Wymioty	22	0
	Biegunka	16	3,1
	Ból brzucha ⁱ	11	0,8
Zaburzenia naczyniowe	Krwotoki ^j	19	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	15	0
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa ^k	13	0
	Zawroty głowy	12	0,8
	Ból głowy ^l	10	0,8

^a Wysypka: trądzik, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wyprysk, wyprysk skostniały, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka krocza, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa, złuszczenie skóry, toksyczne naskórkowanie

^b Zmęczenie: astenia, zmęczenie

^c Obrzęk: obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk uogólniony, obrzęk warg, obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk okołoooczodołowy

^d Zapalenie płuc: atypowe zapalenie płuc, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zachłystowe zapalenie płuc i posocznica płucna

^e Ból mięśniowo-szkieletowy: ból stawów, zapalenie stawów, ból pleców, ból kości, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból szyi, ból niesercowy w klatce piersiowej, ból kończyn, ból kręgosłupa

^f Duszność: duszność, duszność wysiłkowa

^g Kaszel: kaszel, kaszel z odkrztuszaniem, zespół kaszlu górnych dróg oddechowych

^h Zapalenie jamy ustnej: wrzód aftowy, zapalenie warg, zapalenie języka, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, zapalenie gardła, zapalenie jamy ustnej

ⁱ Ból brzucha: dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu i dyskomfort w nadbrzuszu

^j Krwotok: krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł, krwimocz, krwioplucie, krwotok, krwotok z jamy ustnej, krwotok z błon śluzowych

^k Neuropatia obwodowa: niedoczulica, nerwobóle, parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa

^l Ból głowy: ból głowy, migrena

Wpływ na ciążę i laktację

Ciąża i zapobieganie ciąży

W oparciu o mechanizm działania i wyniki badań na modelach zwierzęcych, produkt leczniczy Rybrevant® może powodować uszkodzenie płodu po podaniu kobiecie w ciąży. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rybrevant® u kobiet w ciąży ani danych dotyczących zwierząt w celu oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Rybrevant® w czasie ciąży. Zakłócenie lub zmniejszenie *EGFR* w modelach zwierzęcych spowodowało upośledzenie rozwoju zarodka i płodu, w tym wpływ na rozwój łożyska, płuc, serca, skóry i układu nerwowego. Brak sygnalizacji *EGFR* lub *MET* skutkowało śmiertelnością zarodków, wadami rozwojowymi i śmiercią pourodzeniową u zwierząt. Kobiety w ciąży muszą zostać poinformowane o potencjalnym ryzyku dla płodu.

W ogólnej populacji Stanów Zjednoczonych szacowane podstawowe ryzyko poważnych wad wrodzonych i poronienia w klinicznie rozpoznanych ciążach wynosi odpowiednio 2% do 4% i 15% do 20%.

Dane dla zwierząt

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny wpływu amivantamabu-vmjw na reprodukcję i rozwój płodu; jednak w oparciu o mechanizm działania produktu leczniczego Rybrevant®, może powodować uszkodzenie płodu lub wady rozwojowe. U myszy *EGFR* ma kluczowe znaczenie w procesach rozrodczych i rozwojowych, w tym implantacji blastocysty, rozwoju łożyska oraz przeżyciu i rozwoju zarodka i płodu/po urodzeniu. Zmniejszenie lub wyeliminowanie sygnalizacji *EGFR* zarodkowo-płodowej lub matczynej może zapobiegać implantacji, powodować utratę zarodka i płodu na różnych etapach ciąży (poprzez wpływ na rozwój łożyska) oraz może powodować wady rozwojowe i wczesną śmierć płodów, które przeżyły. Niekorzystne wyniki rozwojowe zaobserwowano w wielu narządach u zarodków/novorodków myszy z zaburzoną sygnalizacją *EGFR*. Podobnie, usunięcie *MET* lub jego liganda HGF było śmiertelne dla embrionu z powodu poważnych wad rozwoju łożyska, a płody wykazywały defekty w rozwoju mięśni w wielu narządach. Wiadomo, że ludzka IgG1

przechodzi przez łożysko, dlatego amivantamab-vmjw może zostać przeniesiony z matki na rozwijający się płód.

Laktacja

Nie ma danych dotyczących obecności amivantamabu-vmjw w mleku kobiecym, jego wpływu na produkcję mleka ani na dziecko karmione piersią. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych produktem leczniczym Rybrevant® u niemowląt karmionych piersią należy odradzić kobietom karmienie piersią podczas leczenia produktem leczniczym Rybrevant® oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Rybrevant® podawany kobiecie w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Rybrevant® należy zweryfikować stan ciąży kobiet w wieku rozrodczym. Zaleca się doradzanie kobietom w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia i w okresie 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki preparatu Rybrevant®.

Stosowanie u dzieci i osób starszych

Zastosowanie pediatryczne

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Rybrevant® u dzieci i młodzieży.

Zastosowanie geriatryczne

Spośród 129 chorych leczonych produktem leczniczym Rybrevant® 41% miało 65 lat lub więcej, a 9% miało 75 lat lub więcej. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w bezpieczeństwie lub skuteczności między chorymi w wieku ≥ 65 lat a młodszymi chorymi.

10.1.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rybrevant® w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem,**

a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie *ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 19.03.2022 r.

Tabela 41.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Rybrewant®.

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0
Zaburzenia układu immunologicznego	3
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1
Zaburzenia psychiczne	0
Zaburzenia układu nerwowego	4
Zaburzenia w obrębie oka	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	2
Zaburzenia naczyniowe	3
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5
Zaburzenia żołądka i jelit	5
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	0
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	8
Badania diagnostyczne	4
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	7
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	0
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	0
Ogółem	25

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.

10.1.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Tabela 42.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych Rybrewant®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	13
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2
Zaburzenia układu immunologicznego	4
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6
Zaburzenia psychiczne	0
Zaburzenia układu nerwowego	5
Zaburzenia w obrębie oka	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	2
Zaburzenia naczyńiowe	11
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	17
Zaburzenia żołądka i jelit	9
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	29
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	29
Badania diagnostyczne	9
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	33
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	0
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	1
Ogółem	177

11. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- Brak badań klinicznych z grupą kontrolną dla amiwantamabu – w analizie wykorzystano dowody z jednoramiennego badania eksperymentalnego *CHRYSLIS*.
- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych dla amiwantamabu stosowanego w populacji docelowej, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Należy przy tym pokreślić, iż amiwantamab jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno.
- Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione dla amiwantamabu pochodzą z badania trwającego.
- Dla ocenianej interwencji dostępne są wyłącznie wyniki badania jednoramiennego, dlatego nie było możliwe jej bezpośrednie porównanie z komparatorami. W ramach przeglądu systematycznego literatury, zidentyfikowano liczne badania kliniczne dla leków, zdefiniowanych jako komparatory. Cechowały się one jednak znaczną heterogenicznością w szczególności w zakresie populacji, uniemożliwiającą wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego. W związku z tym w celu wykonania wysokiej jakości porównania z komparatorami, wykorzystano dane europejskich i amerykańskich baz danych, pozwalające na dostęp do indywidualnych danych pacjentów, a tym samym dopasowanie charakterystyki populacji, do tej w której będzie w praktyce klinicznej stosowany amiwantamab. Nie jest to podejście standardowe, jednak uwzględniając niską częstość występowania insercji w eksonie 20 w populacji i brak spójności w zakresie praktyki klinicznej w tym wskazaniu, wydaje się być ono jedynym słusznym i dającym podstawy do wiarygodnego porównania interwencji i komparatorów. Co więcej, wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako wysoką. Oceny dokonano na podstawie poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych.
- Nie dla wszystkich źródeł danych możliwe było wykonanie dopasowania dla wszystkich kluczowych zmiennych prognostycznych na początku badania. Należy jednak zauważyć, że wyniki porównań dla wszystkich danych RWE były spójne, co świadczy o wiarygodności przeprowadzonej analizy.

- W raporcie analizę podstawą stanowi zbiorczy komparator (PC), który obejmował immunoterapię (IO), inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) oraz chemioterapię niezawierającą platyny (nie-Pt Chemo). Dodatkowo w analizie przedstawiono wyniki porównania z indywidualną klasą leków. Porównanie ze zbiorczym komparatorem (PC) opiera się na największej liczbie próby, co zapewnia wiarygodne porównanie. Tymczasem porównanie z klasami leków pozwala na uzyskanie wyższego stopnia szczegółowości wyników. Biorąc pod uwagę rzadkość występowania insercji w eksonie 20 w genie kodującym *EGFR* oraz brak jasnego standardu postępowania w tej populacji, zbiorczy komparator PC może stanowić najodpowiedniejszy komparator w procesie oceny technologii medycznej, ponieważ odzwierciedla heterogeniczność linii leczenia i terapii stosowanych we wnioskowanej populacji. Z kolei wyniki dla porównania z poszczególnymi grupami leków pozwalają walidację spójności wyników dla zbiorczego komparatora i poszczególnych klas leków.

12. Podsumowanie i wnioski końcowe

Dla porównania amiwantamabu z komparatorem podsumowano wyniki analizy podstawowej, która obejmuje najliczniejszą populację z badania *CHRYSLIS* (populacja EAS, n=114). Zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie EMA wyniki dla populacji o największej liczebności zostały uznane za kluczowe oraz o najwyższej wartości informacyjnej [EMA 2022]. W wariancie podstawowym przedstawiono również wyniki dla zbiorczej kohorty UE+ES w ramieniu komparatora.

Założenia analizy podstawowej oraz analiz dodatkowych opisano w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Założenia analizy podstawowej oraz analiz dodatkowych

Analiza podstawowa	
Populacja dla interwencji badanej	populacja do oceny skuteczności (EAS, ang. <i>Efficacy Analysis Set</i>) z badania <i>CHRYSLIS</i> , n=114
Komparator	zbiorczy komparator PC
Data odcięcia wyników z badania <i>CHRYSLIS</i>	marzec 2021 r.
Źródło danych dla komparatora	wyniki zbiorcze dla kohorty EU+US
Dopasowanie danych	ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa (IPW)
Analizy dodatkowe	
Populacja dla interwencji badanej	dodatkowa populacja do oceny skuteczności (SEAS, ang. <i>Supportive Efficacy Analysis Set</i>) z badania <i>CHRYSLIS</i> , n=81
Komparator	klasa leków
Źródło danych dla komparatora	kohorta EU, kohorta US, indywidualna baza danych
Dopasowanie danych	korekta współzmiennych

12.1. Amiwantamab vs komparatory

Ocena skuteczności

Po dopasowaniu kluczowych czynników prognostycznych za pomocą metody IPW – ATT, amiwantamab wykazał **istotną statystycznie wyższą korzyść w porównaniu z PC w odniesieniu do ORR, OS, PFS oraz TTNT** – porównanie wyników z badania *CHRYSLIS* vs zbiorcze wyniki z RWE (kohorta EU+US). Istotną statystycznie przewagę amiwantamabu vs PC uzyskano również przy zastosowaniu korekty współzmiennych.

Parametr OR dla obiektywnej odpowiedzi na leczenie wskazuje, iż szansa wystąpienia ORR w grupie AMW jest w przybliżeniu 3-krotnie większa niż w grupie PC. Z kolei ryzyko

wystąpienia zgonu, a także ryzyko wystąpienia progresji choroby maleje o ok. 50% przy zastosowaniu amiwantamabu w porównaniu z grupą PC.

Wyniki z podziałem na klasy leków określono jako spójne z analizą podstawową. Wyniki dla pozostałych wariantów analiz, w tym uwzględniające osobno kohortę EU oraz US czy dodatkową populację do oceny skuteczności, również oceniono jako zbieżne z analizą podstawową.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44.

Podsumowanie skuteczności amiwantamabu vs komparator; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	OR (95%CI)	IS
Obiektywna odpowiedź na leczenie		
IPW – podejście ATT	2,84 (1,68; 4,79)	TAK; p<0,05
Korekta współzmiennnej	2,80 (1,64; 4,79)	TAK
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
Przeżycie całkowite		
IPW – podejście ATT	0,47 (0,34; 0,66)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,42 (0,26; 0,67)	TAK; p=0,0002
Korekta współzmiennnej	0,41 (0,27; 0,62)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,43 (0,28; 0,64)	TAK; p<0,0001
Korekta współzmiennnej	0,38 (0,25; 0,56)	TAK p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,53 (0,35; 0,82)	TAK; p=0,0044
Korekta współzmiennnej	0,48 (0,32; 0,71)	TAK; p=0,0003
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,54 (0,34; 0,85)	TAK; p=0,0086
Korekta współzmiennnej	0,54 (0,36; 0,82)	TAK; p=0,0041
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,47 (0,29; 0,77)	TAK; p=0,0026
Korekta współzmiennnej	0,45 (0,29; 0,71)	TAK; p=0,0005
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu		

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,55 (0,43; 0,70)	TAK; p≤0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,47 (0,30; 0,75)	TAK; p=0,0014
Korekta współzmiennnej	0,41 (0,29; 0,57)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,46 (0,33; 0,65)	TAK; p<0,0001
Korekta współzmiennnej	0,47 (0,33; 0,68)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,59 (0,40; 0,86)	TAK; p<0,0067
Korekta współzmiennnej	0,55 (0,39; 0,78)	TAK; p=0,0008
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,60 (0,42; 0,85)	TAK; p=0,0044
Korekta współzmiennnej	0,60 (0,44; 0,83)	TAK; p=0,0018
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,67 (0,44; 1,01)	NIE, p=0,0574
Korekta współzmiennnej	0,60 (0,42; 0,84)	TAK; p=0,0033
Zastosowanie nowej terapii przeciwnowotworowej		
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,44 (0,33; 0,57)	TAK; p≤0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,34 (0,23; 0,51)	TAK; p<0,0001
Korekta współzmiennnej	0,34 (0,23; 0,48)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,41 (0,29; 0,58)	TAK; p<0,0001
Korekta współzmiennnej	0,40 (0,28; 0,58)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,40 (0,28; 0,59)	TAK; p<0,0001
Korekta współzmiennnej	0,38 (0,26; 0,54)	TAK; p <0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS

IPW – podejście ATT	0,55 (0,37; 0,82)	TAK; p=0,0033
Korekta współzmiennnej	0,52 (0,37; 0,74)	TAK; p=0,0002
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,49 (0,33; 0,74)	TAK; p=0,0005
Korekta współzmiennnej	0,43 (0,30; 0,62)	TAK; p<0,0001

12.2. Wyniki dla amiwantamabu z badania jednoramiennego *CHRYSLIS*

Ocena skuteczności

W badaniu *CHRYSLIS* w ramach pierwszorzędowych punktów końcowych oceniano:

- wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wg INV. Dodatkowo przedstawiono wyniki ORR wg BICR;

W badaniu *CHRYSLIS* w ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano:

- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wg INV. Dodatkowo przedstawiono wyniki DOR wg BICR;
- przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) wg INV. Dodatkowo przedstawiono wyniki PFS wg BICR;
- przeżycie całkowite (OS);
- czas do niepowodzenia terapii (TTF).

Częstość występowania **ORR wg INV** w populacji EAS wyniosła 36,8%. **Ocena odpowiedzi wg BICR** wskazuje na wyższy odsetek występowania ORR równy 43,0%.

Mediany dla niżej wymienionych parametrów wyniosły:

- **DOR wg INV:** 12,45 mies. (95% CI: 6,54; 16,13); **DOR wg BICR:** 10,84 mies. (95%CI: 6,90; 14,98);
- **OS:** 22,77 mies. (95% CI: 17,48; n/o). [REDACTED]
- **PFS wg INV:** 6,93 mies. (95% CI: 5,55; 8,64); **PFS wg BICR:** 6,74 mies. (95% CI: 5,45; 9,66);
- **czas do niepowodzenia terapii:** 8,08 mies. (95%CI: 6,67; 10,64).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45.

Podsumowanie wyników dla kluczowych punktów końcowych z badania **CHRYSLIS**, data odcięcia 30.03.2021 r.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja EAS (n=114)	
		n (%)	N
Częstość występowania odpowiedzi wg INV			
CHRYSLIS (EMA 2022)	ORR	42 (36,8)	114
	CR	0 (0,0)	114
	PR	42 (36,8)	114
Częstość występowania odpowiedzi wg BICR			
CHRYSLIS (EMA 2022)	ORR	49 (43,0)	114
	CR	3 (2,6)	114
	PR	46 (40,4)	114
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja EAS (n=114)	
		Mediana	N
Czas trwania na leczenie wg INV [mies.]			
CHRYSLIS (EMA 2022)	DOR	12,45 (6,54; 16,13)	114
Czas trwania na leczenie wg BICR [mies.]			
CHRYSLIS (EMA 2022)	DOR	10,84 (6,90; 14,98)	114
Czas przeżycia całkowitego [mies.]			
CHRYSLIS (EMA 2022)	OS	22,77 (17,48; n/o)	114
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wg INV [mies.]			
CHRYSLIS (EMA 2022)	PFS	6,93 (5,55; 8,64)	114
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wg BICR [mies.]			
CHRYSLIS (EMA 2022)	PFS	6,74 (5,45; 9,66)	114
Czas do niepowodzenia terapii [mies.]			
CHRYSLIS (Dane od Wnioskodawcy)	Czas do niepowodzenia terapii	8,08 (6,67; 10,64)	114

Ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa amiwantamabu w monoterapii w dawce zgodnej z CHPL w populacji docelowej określono jako zgodny z profilem bezpieczeństwa uzyskanym w populacji całkowitej z badania *CHRYSLIS* tj. populacji obejmującej różne dawki amiwantamabu, wcześniejsze leczenie/brak leczenia chemioterapią oraz różne mutacje.

Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano u 7,2% chorych, przy czym wszystkie zostały określone przez badacza jako niezwiązane z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiły u wszystkich chorych, w tym u 98,0% chorych były związane z leczeniem. U 41,8% chorych TEAE określono jako zdarzenie o ≥ 3 . stopniu nasilenia.

Ciężkie TEAE raportowano u 28,8% chorych, a u 8,5% chorych zdarzenie to było związane z leczeniem.

U części chorych TEAE prowadziło do różnych modyfikacji podawania leku/wlewu, w tym u 14,4% chorych TEAE skutkowało redukcją dawki, u 59,5% modyfikacją infuzji, u 35,9% czasowym przerwaniem podawania leku. Najczęstszą przyczyną modyfikacji dawki były zdarzenia z grupy wysypka. Warto zauważyć, że zgodnie z protokołem badania wysypka o 2. stopniu nasilenia zobowiązywała badacza do rozważenia redukcji dawki.

Do najczęściej występujących kategorii zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia zaliczono zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (88,9% chorych), zaburzenia żołądka i jelit (74,5% chorych), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (69,9% chorych), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (66,7% chorych) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (62,7% chorych). Do najczęściej raportowanych TEAE należały: IRR (63,4% chorych), zanokcica (52,9% chorych), wysypka (43,1% chorych), trądzikopodobne zapalenie skóry (39,2%) oraz hipoalbuminemia (39,2%).

Częstość występowania TEAE dla poszczególnych grup zdarzeń niepożądanych przedstawiono poniżej.

Tabela 47.

Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *CHRYSLIS*, data odcięcia 30.03.2021 r.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		AMW	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)				
CHRYSLIS (EMA 2022)	AEs		153 (100,0)	153
	AEs związane z leczeniem		150 (98,0)	153
	AEs prowadzące do zgonu ³⁹		11 (7,2)	153
	AEs związane z leczeniem prowadzące do zgonu		0 (0,0)	153
	Ciężkie AEs		44 (28,8)	153
	Ciężkie AEs związane z leczeniem		13 (8,5)	153
	AEs prowadzące do stałego przerwania leczenia ⁴⁰		18 (11,8)	153
	AEs związane z leczeniem prowadzące do stałego przerwania leczenia		8 (5,2)	153
	AEs prowadzące do redukcji dawki		22 (14,4)	153
	AEs związane z leczeniem prowadzące do redukcji dawki		22 (14,4)	153
	AEs prowadzące do modyfikacji infuzji ⁴¹		91 (59,5)	153
	AEs związane z leczeniem prowadzące do modyfikacji infuzji		90 (58,8)	153
	AEs prowadzące do czasowego przerwania podawania ⁴² leku		55 (35,9)	153
	AEs związane z leczeniem prowadzące do czasowego przerwania podawania ³⁸ leku		32 (20,9)	153
	AEs ≥3. stopnia nasilenia		64 (41,8)	153
	AEs związane z leczeniem ≥3. stopnia nasilenia		30 (19,6)	153
	AEs w zależności od stopnia nasilenia	6. stopnia	4 (2,6)	153
		7. stopnia	85 (55,6)	153
		8. stopnia	49 (32,0)	153
		9. stopnia	4 (2,6)	153
10. stopnia		11 (7,2)	153	
AEs związane z COVID-19		3 (2,0)	153	
Ciężkie AEs związane z COVID-19		0 (0,0)	153	
Inne niż ciężkie AEs związane z COVID-19		3 (2,0)	153	

³⁹ Wszystkie zdarzenia określone przez badacza jako niezwiązane z leczeniem

⁴⁰ Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby

⁴¹ Modyfikacja infuzji obejmuje AE określone w eCRF jako prowadzące do przerwania infuzji, redukcji szybkości infuzji, czasowego przerwania infuzji

⁴² Wykluczone IRR, przerwanie trwającego wlewu lub czasowe przerwanie podawania amiwantamabu (np. pominięcie wlewu)

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla amiwantamabu wykorzystano dane pochodzące z *ChPL Rybrevant®*, *FDA 2021* oraz baz danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków *ADRReports* i *WHO UMC*.

W *ChPL Rybrevant®* oraz *FDA 2021* wskazano, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były: wysypka, reakcje związane z infuzją, toksyczne działanie na paznokcie, hipoalbuminemia, obrzęk, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, nudności i zaparcia.

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń raportowanych w bazie *ADRReports* i *WHO UMC* należały zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Wyniki te są zbieżne z wynikami uzyskanymi w badaniu *CHRYSLIS*.

Stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Rybrevant® oceniono na podstawie dokumentu *EMA 2022* i **uznano za korzystny w analizowanym wskazaniu**. Uważa się, że wartość wskaźnika ORR wynosząca w przybliżeniu lub $\geq 35\%$ wraz z istotnym DOR=12 mies., przewyższa ryzyko w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych i wszelkich pozostałych niepewności dotyczących profilu bezpieczeństwa amiwantamabu.

Wnioski

Analiza skuteczności amiwantamabu względem komparatorów wykazała znamienne przewagę amiwantamabu dla kluczowych efektów zdrowotnych. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania amiwantamabu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie amiwantamabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii NDRP z insercją w eksonie 20 w genie kodującym *EGFR*.

13. Dyskusja

Przedmiot wniosku stanowi objęcie refundacją produktu leczniczego *Rybrevant*® (amiwantamab) w ramach Programu lekowego *Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca*. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego do programu kwalifikowani są dorośli chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z insercją w eksonie 20 w genie kodującym *EGFR*, po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny.

Wyniki porównania przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy wskazują na przewagę skuteczności amiwantamabu nad terapiami stosowanymi w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz na korzystny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Amiwantamab porównano ze zbiorczym komparatorem określonym jako wybór lekarza (PC) oraz klasami leków. Wyniki dla komparatora pozyskano z rutynowej praktyki klinicznej (dane RWE). W ramach zbiorczego komparatora PC chorzy z ramienia komparatora stosowali schematy leczenia oparte na następujących klasach leków: inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI), immunoterapia (IO) oraz chemioterapia niezawierająca platyny (nie-Pt Chemo). **Tak wykonana analiza odzwierciedla porównanie amiwantamabu ze standardem leczenia stosowanym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.** Dodatkowo przedstawiono wyniki porównania amiwantamabu z klasą leków tj. TKI, IO, nie-Pt Chemo, VEGHi+Chemo oraz inną klasą leków. Grupa leków określona jako „inne” obejmowała terapię opartą na platynie (wg ekspertów klinicznych niewielu chorych ponownie otrzyma tą terapię), leki eksperymentalne, leki nieuznawane za część standardowej opieki (np. leki na raka piersi) oraz terapie, które obejmowały połączenie innych klas leków.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako wysoką. Oceny dokonano na podstawie poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. Jedyne dostępne badanie dla amiwantamabu to jednoramienne badanie fazy I *CHRYSLIS*. W związku z powyższym nie było możliwości przeprowadzenia porównania amiwantamab vs komparator poprzez wspólną referencję. W ramach przeglądu systematycznego literatury, zidentyfikowano liczne badania kliniczne dla leków, zdefiniowanych jako komparatory. Cechowały się one jednak znaczną heterogenicznością w szczególności w zakresie populacji,

uniemożliwiająca wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego. W związku z tym w celu wykonania wysokiej jakości porównania z komparatorami, wykorzystano dane europejskich i amerykańskich baz danych, pozwalające na dostęp do indywidualnych danych pacjentów, a tym samym dopasowanie charakterystyki populacji, do tej w której będzie w praktyce klinicznej stosowany amiwantamab. W celu porównania chorych z badania *CHRYSLIS* z podobną grupą chorych w ramieniu komparatora, zastosowano jednakowe kryteria włączenia i wykluczenia dla wszystkich chorych z RWE. Kryteria te były zgodne z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Rybrevant®* oraz, o ile było to możliwe, z kryteriami z badania *CHRYSLIS*. Dobranie podobnej grupy chorych w ramieniu komparatora było możliwe, ponieważ dysponowano indywidualną charakterystyką chorych (IPD). W kolejnym etapie, aby uwzględnić różnice w populacji z badania *CHRYSLIS* i rzeczywistej praktyki klinicznej, wykonano porównania z dopasowaniem uwzględniającym różnice w kluczowych zmiennych prognostycznych na początku badania. Zmienne te zostały zidentyfikowane *a priori* w ramach przeglądu systematycznego i potwierdzone przez ekspertów klinicznych. Ostatecznie zidentyfikowano następujące dominanty czasu przeżycia chorych na NDRP tj. wiek, płeć, rasa (azjatycka), palenie tytoniu, stadium raka w momencie wstępnego rozpoznania, liczba lokalizacji przerzutów, przerzuty do mózgu, przerzuty do wątroby, wcześniejsze linie leczenia, stan sprawności wg ECOG, stężenie hemoglobiny i BMI. Tak przeprowadzona analiza umożliwiła zniesienie heterogeniczności w charakterystyce chorych, a w konsekwencji zmniejszenie błędu systematycznego i wiarygodniejsze porównanie interwencji. **Stwierdzono, że w przypadku dostępności wyłącznie badania jednoramiennego dla amiwantamabu, skorygowane porównanie pośrednie ze zbliżoną kohortą chorych w ramieniu komparatora stanowi najlepszą, dostępną metodę analityczną.**

Analizy dostarczają wiarygodnych dowodów dla porównania amiwantamabu z obecnie stosowanymi terapiami we wnioskowanej populacji. Źródło danych dla komparatora stanowiły europejskie (EU) oraz amerykańskie (US) bazy danych. Wyniki dla kohorty UE oraz kohorty USA (EU+US) określono jako spójne. Wobec tego połączenie kohorty UE+US było uzasadnione i pozwoliło na uzyskanie zbiorczych wyników dla populacji o dużej liczebności, a tym samym przeprowadzenie rzetelnej analizy. Co więcej, w analizie przedstawiono wyniki analiz porównawczych amiwantamabu z poszczególnymi bazami danych (PHE, nNGM, CRISP, ESME). Wyniki te stanowią uzupełnienie analizy, które należy interpretować z ostrożnością, ze względu na niewielką liczbę chorych. Wyniki dla wszystkich indywidualnych baz danych oraz kohort zbiorczych są w dużej mierze spójne, a porównania

z indywidualnymi bazami danych uzasadniają korzyści płynące ze stosowania amiwantamabu w populacjach z różnych regionów.

Analizy dostarczają oszacowania porównawczej skuteczności amiwantamabu względem PC oraz względem poszczególnych klas leków w odniesieniu do kluczowych klinicznie punktów końcowych. Porównanie ze zbiorczym komparatorem (PC) opiera się na największej liczbie próby, co zapewnia wiarygodne porównanie. Z kolei porównanie z klasami leków pozwala na uzyskanie wyższego stopnia szczegółowości wyników. Analiza dostępnych wytycznych klinicznych wskazuje, że jedynie wytyczne NCCN z 2022 roku prezentują algorytm postępowania u chorych z insercją w eksonie 20 w genie kodującym *EGFR*. **Do tego czasu nie było standardów postępowania w rozpatrywanej populacji, a chorzy otrzymywali terapie dostępne z szerokiej puli leków dostępnych w leczeniu NDRP.** Wniosek ten popierają dane z rzeczywistej praktyki klinicznej, które zaprezentowano w niniejszym raporcie. Biorąc pod uwagę rzadkość występowania insercji w eksonie 20 w genie kodującym *EGFR* oraz brak jasnego standardu postępowania w tej populacji, zbiorczy komparator PC może stanowić najodpowiedniejszy komparator w procesie oceny technologii medycznej, ponieważ odzwierciedla heterogeniczność linii leczenia oraz terapii stosowanych we wnioskowanej populacji.

Skorygowane porównania pośrednie przeprowadzono za pomocą wiarygodnej metody statystycznej. Tam, gdzie było to możliwe, zastosowano dwie metody dopasowania (IPW i korektę współzmiennnej) zmiennych zakłócających, które zostały zidentyfikowane na podstawie przeglądu systematycznego oraz opinii ekspertów klinicznych. Wyniki były generalnie zgodne w przypadku obu metod dopasowania. Dla zewnętrznych źródeł danych dysponowano większością zmiennych prognostycznych określonych jako istotne klinicznie. Pomimo wykonania porównania z dopasowaniem dla kluczowych zmiennych prognostycznych nie można z całą pewnością wykluczyć wystąpienia błędu systematycznego, podobnie jak w przypadku każdego innego porównania nierandomizowanego. Należy przy tym podkreślić, że w raporcie zaprezentowano szereg dodatkowych analiz, aby w odpowiedni sposób ocenić wiarygodność uzyskanych wyników.

Podsumowując, do wygenerowania danych porównawczych wykorzystano liczne dane z rzeczywistej praktyki klinicznej, które w połączeniu z zastosowaną metodologią statystyczną uwzględniającą różnice w kluczowych zmiennych zakłócających, zapewniają wiarygodne dowody dla porównania amiwantamab vs komparator. Spójność wyników dla różnych źródeł danych i metod dopasowania dodatkowo wspiera wiarygodność analizy.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie dla interwencji badanej uwzględniono wyłącznie wyniki pochodzące z eksperymentalnego badania jednoramiennego *CHRYSLIS*. Nie jest obecnie możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji, gdyż nie istnieją odpowiednie badania obserwacyjne. Należy przy tym podkreślić, iż stosowanie amiwantamabu jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno. Z kolei populacja chorych uczestniczących w badaniu dla amiwantamabu jest zgodna z populacją rejestracyjną a tym samym odpowiada populacji wnioskowanej.

Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych, nie wykazało istnienia żadnego badania klinicznego dla amiwantamabu, które zostało zakończone i mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane wpływając tym samym na zmianę wnioskowania. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

Do części niniejszego przeglądu systematycznego dotyczącej wyszukiwania opracowań wtórnych włączono 2 przeglądy systematyczne spełniający kryteria systematyczności Cook - (publikacje *Kwon 2022*, *Burnett 2021*). W przeglądzie *Burnett 2021* podsumowano dane dotyczące częstości występowania insercji eksonu 20, czynników prognostycznych, wyników klinicznych, objawów oraz wpływu choroby na jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych na NDRP mutacją w eksonie 20 genu kodującego *EGFR* w. Na podstawie wyników przeglądu systematycznego stwierdzono, że czas przeżycia chorych z klasyczną mutacją *EGFR* był co najmniej dwukrotnie dłuższy niż u chorych z insercją w eksonie 20. Wpływ insercji w eksonie 20 w porównaniu z klasyczną mutacją *EGFR* był jeszcze bardziej widoczny w ocenie PFS. Mediana PFS była 4,2-6 razy dłuższa u chorych z klasyczną mutacją *EGFR* względem chorych z insercją w eksonie 20. Wyniki trwających, jednoramiennych badań wykazały, że wyniki u chorych leczonych amiwantamabem są korzystniejsze niż w przypadku chorych leczonych chemioterapią, TKI czy inhibitorami PD-1/PD-L1. Wniosek ten jest spójny z wynikami zaprezentowanymi w ramach niniejszej analizy. Z kolei w przeglądzie *Kwon 2022* zaprezentowano wyniki badania interwencyjnego dla amiwantamabu (*CHRYSLIS*), które stanowi podstawę niniejszej analizy.

Do niedawna nie było dostępnych żadnych opcji leczenia dedykowanych chorym z insercją w eksonie 20 genu kodującego *EGFR*. Najnowsze wyniki badań wskazują, że kilka terapii wykazuje swoistą aktywność przeciwko mutacjom insercyjnym w eksonie 20. Należą do nich amiwantamab i mobocertinib, które zostały zatwierdzone przez FDA odpowiednio w maju

2021 r. oraz wrześniu 2021 r. Amiwantamab w 2022 roku został również dopuszczonych do obrotu na terenie Unii Europejskiej i stanowi jedyną opcję terapeutyczną dostępną w UE.

Amiwantamab jest w pełni ludzkim dwuswoistym przeciwciałem na bazie IgG1 przeciwko *EGFR*-MET o działaniu ukierunkowującym komórki odpornościowe na guzy z insercją w eksonie 20 genu kodującego *EGFR*. Wiąże się on z domenami zewnątrzkomórkowymi *EGFR* i MET a następnie zakłóca funkcje sygnalizacyjne *EGFR* i MET poprzez blokowanie wiązania ligandu i wzmocnienie degradacji *EGFR* i MET, zapobiegając w ten sposób wzrostowi i progresji nowotworu.

W dokumencie *EMA 2022* zwrócono uwagę, że we wnioskowanej populacji po progresji w czasie chemioterapii opartej na platynie dostępnych jest kilka alternatywnych opcji leczenia. Ze względu na pierwotną oporność na obecnie zarejestrowane, celowane inhibitory TKI *EGFR*, w rozważanej populacji stosuje się głównie jednoskładnikową chemioterapię lub immunoterapię. Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie u chorych leczonych docetakselem zawiera się w zakresie 10-15%, a u chorych leczonych inhibitorami punktów kontrolnych w monoterapii ok. 20%. Ze względu na brak wrażliwości na leczenie obecnie zarejestrowanymi terapiami celowanymi, chorzy na NDRP z insercją w eksonie 20 w genie *EGFR* osiągają wyraźnie krótszy czas przeżycia w porównaniu z chorymi posiadającymi inne mutacje aktywujące w genie *EGFR* (16 mies. vs 25 mies., od momentu rozpoczęcia I linii leczenia, zgodnie z danymi RWE z bazy Flariton) [EMA 2022].

Należy podkreślić, że pomimo stałego postępu w diagnostyce i terapii 5-letnie przeżycie u chorych z rakiem płuca pozostaje niezadowalające, co spowodowane jest głównie rozpoznawaniem tego nowotworu w wysokim stopniu zaawansowania, które uniemożliwia przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego – jedynej metody pozwalającej obecnie na pełne wyleczenie. Leczenie systemowe dostępnymi opcjami terapeutycznymi u chorych na NDRP przynosi zatem niezadowalające efekty kliniczne. W związku z tym we wnioskowanej populacji istnieje duża, niezaspokojona potrzeba medyczna.

W przypadku chorych z rakiem płuca w Polsce priorytetem powinno być skuteczne i jak najmniej toksyczne leczenie wydłużające przeżycie. W tym celu niezbędne jest wprowadzenie finansowania innowacyjnych leków o udowodnionej skuteczności, w tym leków ukierunkowanych molekularnie na nowe cele terapeutyczne, które znacznie podnoszą jakość życia chorych nie tylko poprzez ograniczenie objawów towarzyszących procesowi nowotworowemu, ale również działań niepożądanych wywołanych toksyczną chemioterapią [PKOPO 2021].

Należy zauważyć, iż w rekomendacjach Prezesa AOTMiT wskazano, iż choroby rzadkie jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za obszar priorytetowych działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [Rekomendacja Prezesa AOTMiT Cystadane® 2010]. Ocena technologii medycznych w chorobach rzadkich jest zagadnieniem trudnym z uwagi na niewielką liczbę chorych, a tym samym trudności w przeprowadzeniu badania randomizowanego. Podejście zaproponowane w ramach niniejszego raportu jest niestandardowe, jednak z uwagi na częstość występowania insercji w eksonie 20 w populacji i brak spójności w zakresie praktyki klinicznej w tym wskazaniu, wydaje się być ono jedynym słusznym i dającym podstawy do wiarygodnego porównania interwencji i komparatorów. Wyniki dla komparatora pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej stanowią cenne źródło danych, które jest coraz częściej wykorzystywane w procesach refundacyjnych. Co więcej w dokumencie wydanym przez Ministerstwo Zdrowia, które określa kierunki i kształt polityki lekowej państwa w najbliższych latach wskazano, że poprawa efektywności wykorzystania środków publicznych w celu osiągnięcia jak najlepszego efektu zdrowotnego nastąpi poprzez m.in. wykorzystanie rejestrów medycznych. Określono, że rejestry medyczne warunkują poprawę dostępu do danych epidemiologicznych, klinicznych oraz dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków, a więc informacje niezbędne dla racjonalnego dysponowania środkami publicznymi na nowe i istniejące terapie [Polityka Lekowa Państwa].

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Rybrevant® w praktyce klinicznej leczenia dorosłych chorych chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z insercją w eksonie 20 w genie kodującym *EGFR* i należy go uznać za wysoce skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną, stanowiącą odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną chorych.

14. Załącznik I – porównanie amiwantamab vs komparator

14.1. Amiwantamab (populacja EAS) vs dane z poszczególnych rejestrów

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania amiwantamabu z komparatorem z uwzględnieniem poszczególnych, europejskich baz danych, z których pochodzą wyniki dla komparatora: PHE, nNGM, CRISP, ESME. Nie dla wszystkich porównań możliwe było przeprowadzenie dopasowania za pomocą metody IPW, ze względu na ograniczoną liczbę chorych. Wyniki z badania *CHRYSLIS* obejmują populację do oceny skuteczności (EAS, ang. *Efficacy Analysis Set*).

Niezależnie od źródła danych dla komparatora (PC) uzyskano istotną statystycznie przewagę amiwantamabu w odniesieniu do OS, PFS, TTNT. Jedynie w przypadku bazy danych CRIPS nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami dla PFS.

Poniżej zaprezentowano wyniki dla porównania amiwantamab vs dane z poszczególnych rejestrów.

14.1.1. Czas przeżycia całkowitego

14.1.1.1. OS – PHE

Tabela 48.

OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta PHE (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennych	0,22 (0,08; 0,61)	TAK; p=0,0032

14.1.1.2. OS – nNGM

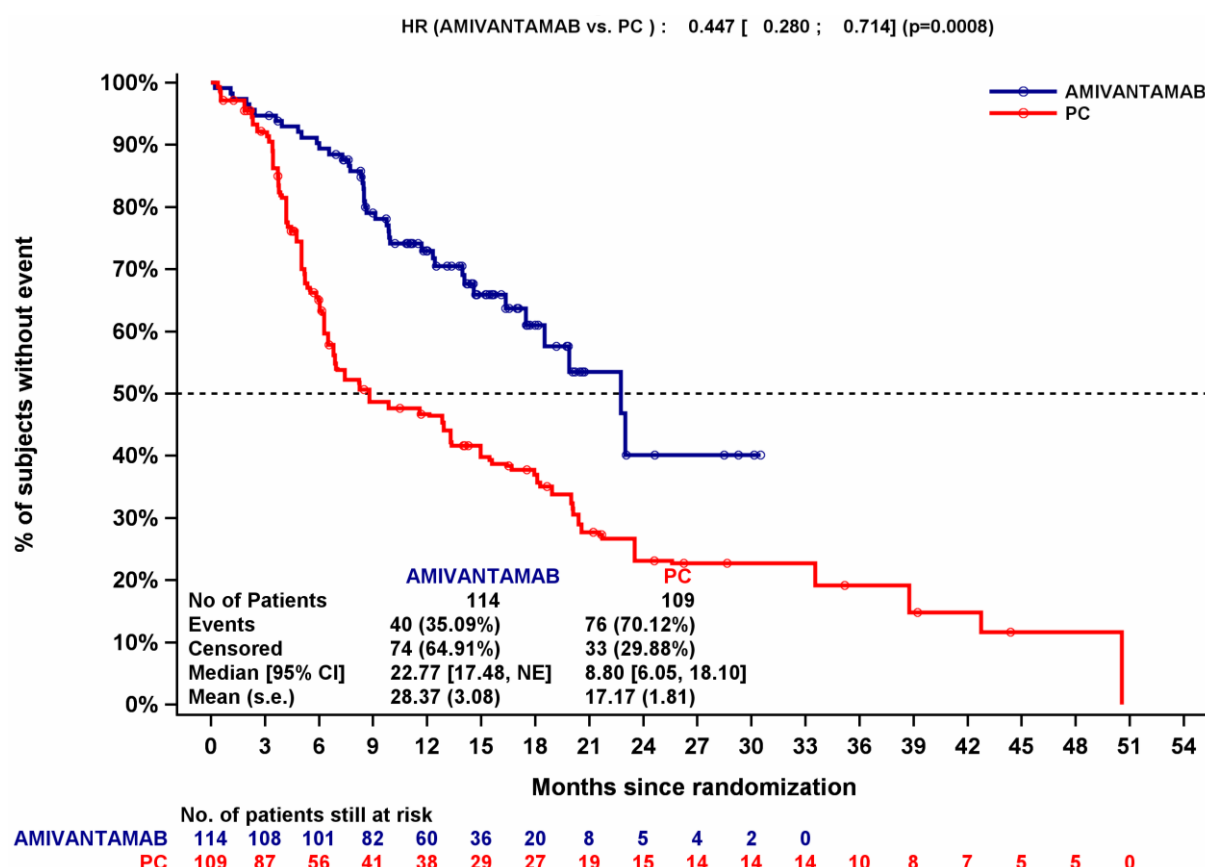
Tabela 49.

OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,45 (0,28; 0,71)	TAK; p=0,0008
Korekta współzmiennnej	0,35 (0,22; 0,57)	TAK; p=0,0001

Rysunek 27.

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



14.1.1.3. OS – CRISP

Tabela 50.

OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta CRISP (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,29 (0,16; 0,54)	TAK; p<0,0001

14.1.1.4. OS – ESME

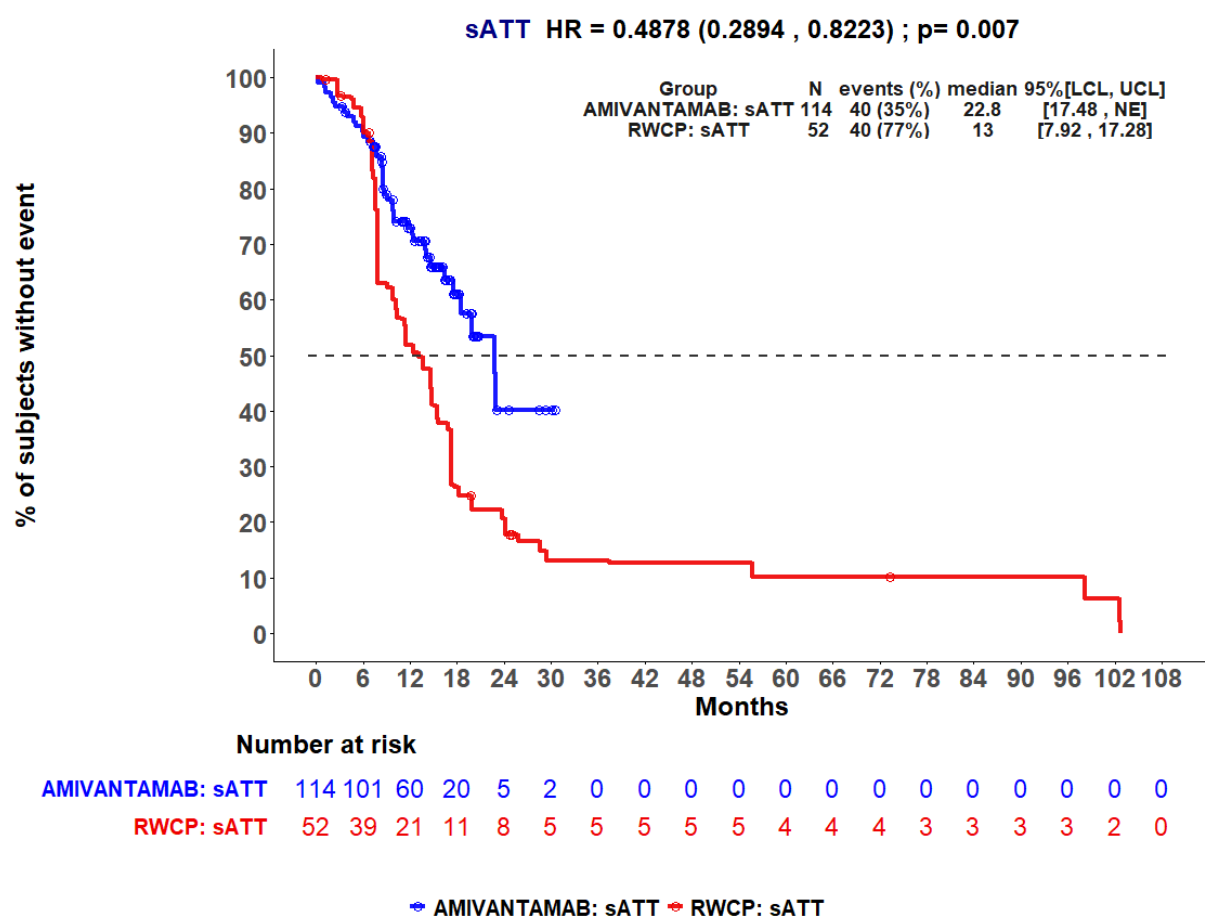
Tabela 51.

OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,49 (0,29; 0,82)	TAK; p=0,007
Korekta współzmienniej	0,46 (0,25; 0,83)	TAK; p=0,011

Rysunek 28.

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



14.1.2. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

14.1.2.1. PFS – nNGM

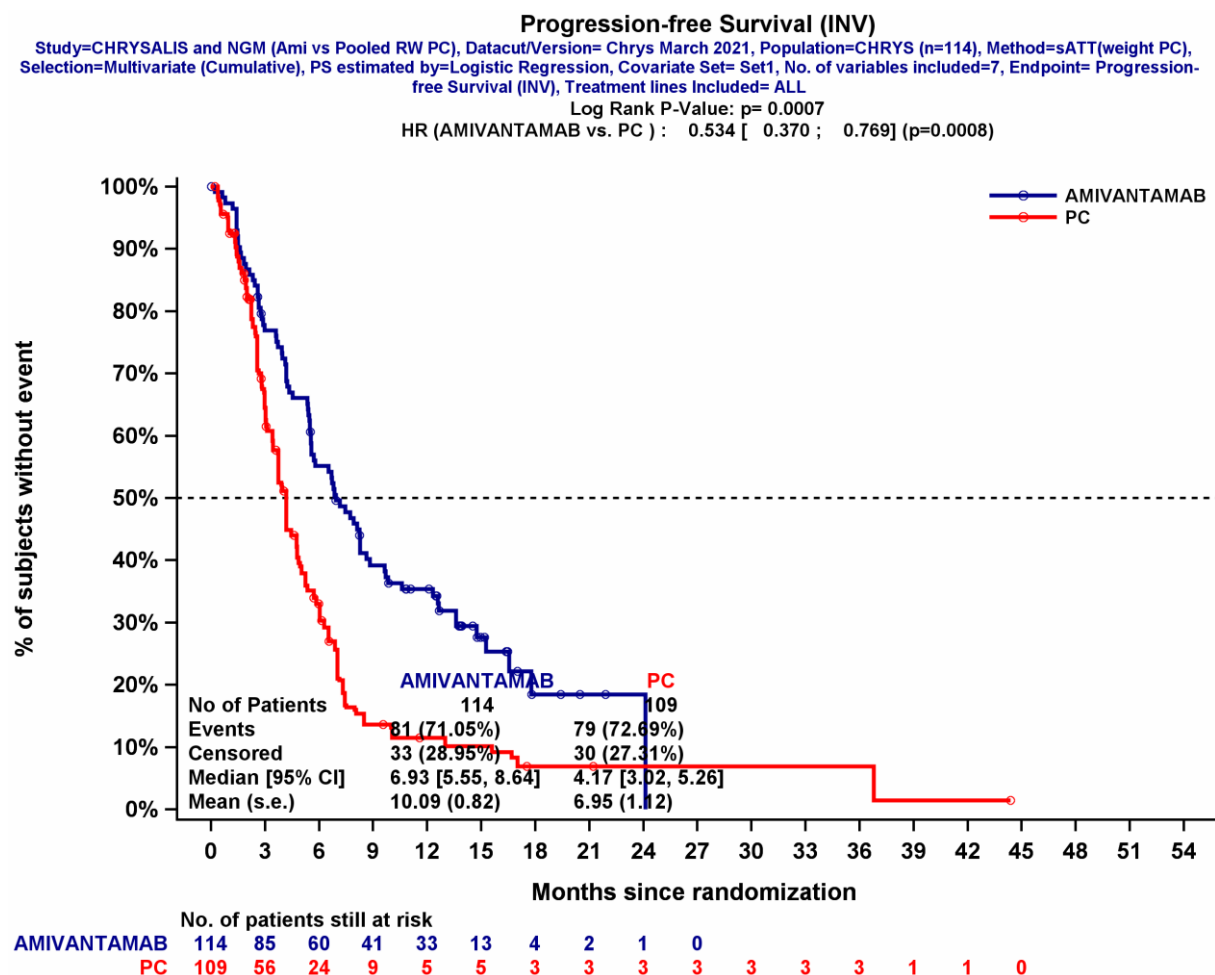
Tabela 52.

PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,53 (0,37; 0,77)	TAK; p=0,0008
Korekta współzmienniej	0,49 (0,35; 0,70)	TAK; p<0,0001

Rysunek 29.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



14.1.2.2. PFS – CRISP

Tabela 53.

PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta CRISP (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennych	0,68 (0,42; 1,11)	NIE; p=0,1214

14.1.2.3. PFS – ESME

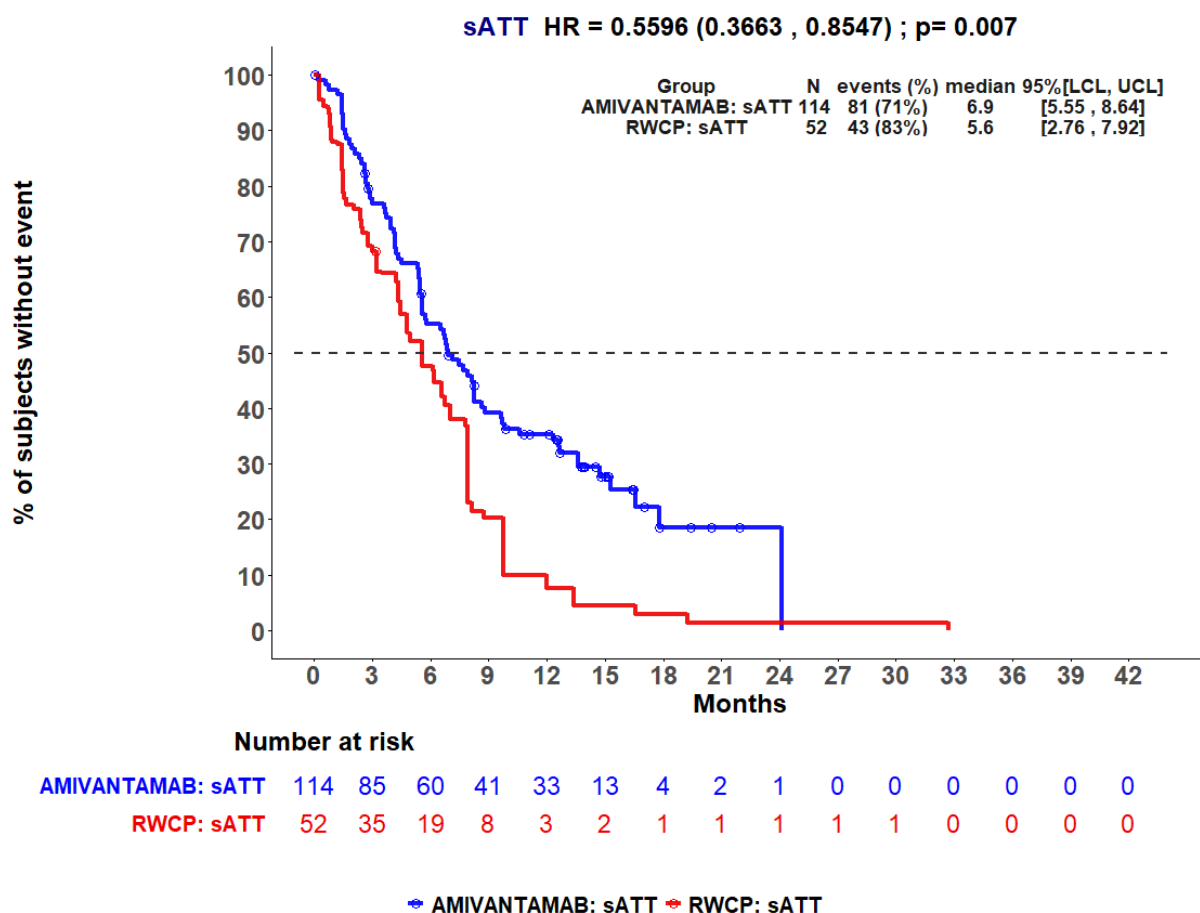
Tabela 54.

PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,56 (0,37; 0,85)	TAK; p=0,007
Korekta współzmiennych	0,46 (0,31; 0,69)	TAK; p<0,001

Rysunek 30.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



14.1.3. Czas do zastosowania nowej terapii

14.1.3.1. TTNT – PHE

Tabela 55.

TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta PHE (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,49 (0,26; 0,92)	TAK; p=0,0271

14.1.3.2. TTNT – nNGM

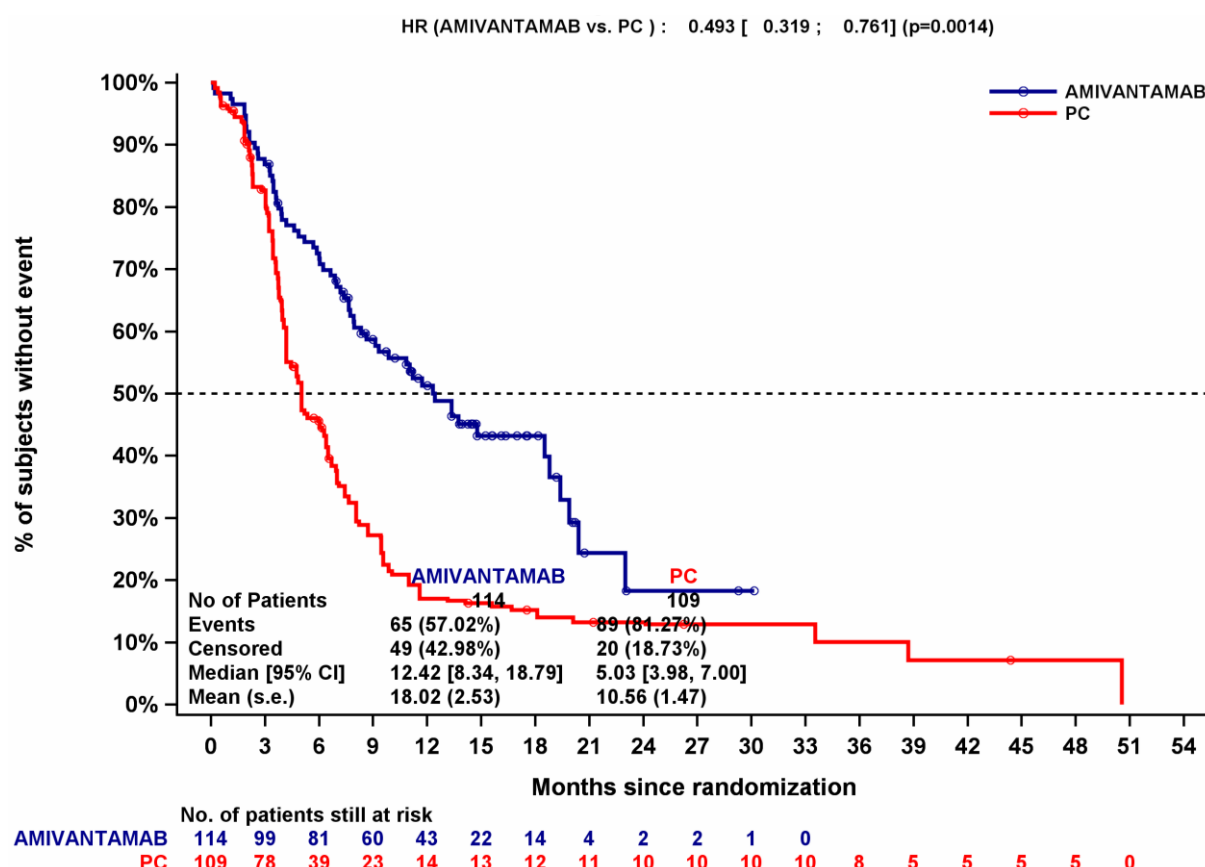
Tabela 56.

TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,49 (0,32; 0,76)	TAK; p=0,0014
Korekta współzmienniej	0,41 (0,28; 0,58)	TAK; p<0,0001

Rysunek 31.

Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



14.1.3.3. TTNT – CRISP

Tabela 57.

TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta CRISP (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmienniej	0,42 (0,25; 0,71)	TAK; p=0,0011

14.1.3.4. TTNT – ESME

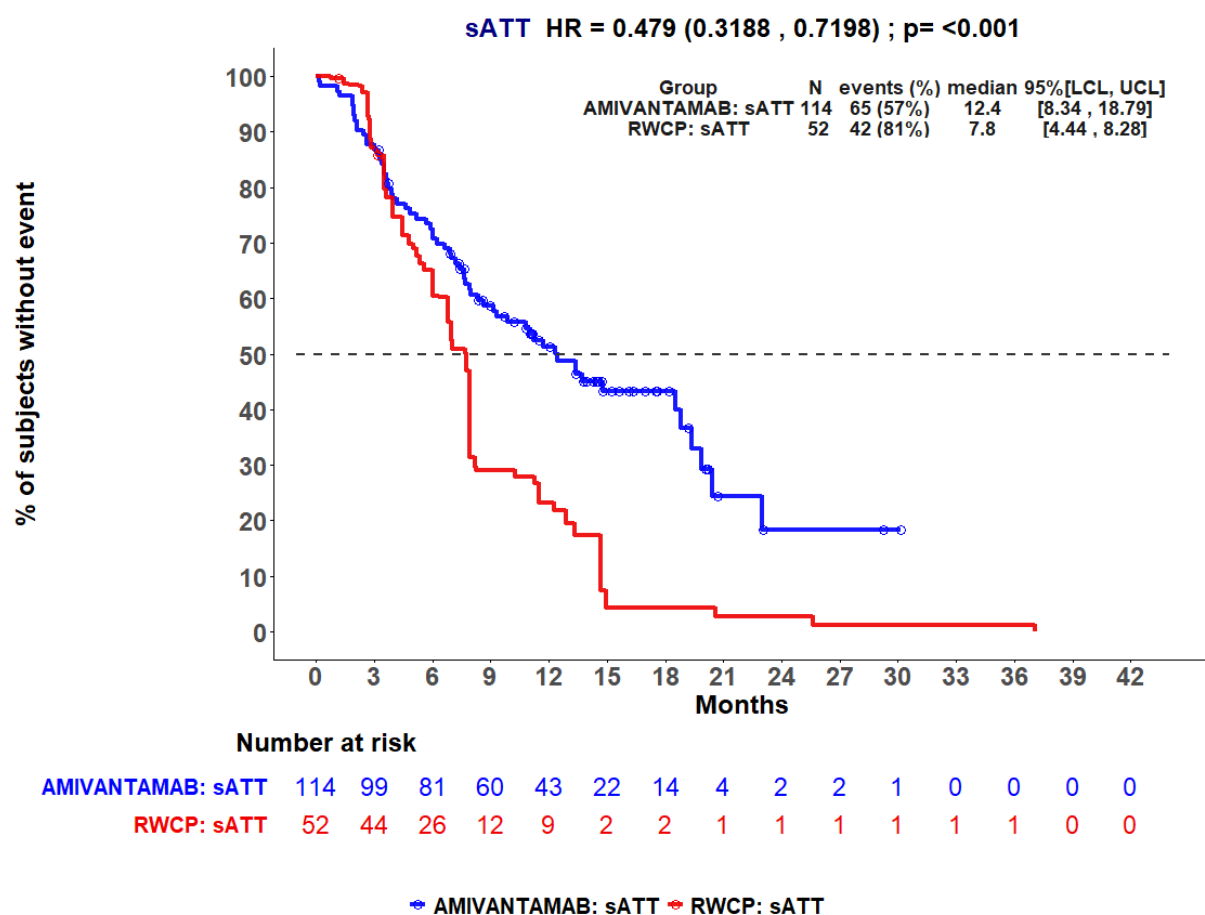
Tabela 58.

TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,48 (0,32; 0,72)	TAK; p<0,001
Korekta współzmienniej	0,41 (0,27; 0,62)	TAK; p<0,001

Rysunek 32.

Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



14.2. Amiwantamab (populacja SEAS) vs komparatory

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania amiwantamabu z komparatorem. Wyniki z badania *CHRYSLIS* obejmują dodatkową populację SEAS (n=81).

Po dopasowaniu kluczowych czynników prognostycznych za pomocą metody IPW (podejście ATT), amiwantamab wykazał istotną statystycznie wyższą korzyść w porównaniu z PC w odniesieniu do ORR, OS, PFS i TTNT – porównanie wyników z badania *CHRYSLIS* vs zbiorcze wyniki z RWE (kohorta EU+US).

Wyniki analiz dla kohorty UE oraz kohorty USA były spójne z wynikami dla kohorty zbiorczej EU+US. Leczenie amiwantamabem wiązało się z istotną statystycznie wyższą korzyścią w porównaniu z PC w odniesieniu do wszystkich punktach końcowych (ORR, OS, PFS i TTNT).

Tam, gdzie było to możliwe przeprowadzono analizę z uwzględnieniem klasy leków w ramieniu PC. Wyniki dla zbiorczej kohorty EU+US z podziałem na klasy leków określono jako generalnie spójne z analizę podstawową.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

14.2.1. Obiektywna odpowiedź na leczenie wg INV

14.2.1.1. ORR – kohorta EU+US

Tabela 59.

ORR wg INV; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	ORR (%)		OR (95%CI) Amiwantamab vs PC	IS	RR (95% CI) Amiwantamab vs PC	IS
	Amiwantamab	PC				
IPW – podejście ATT	38,3	16,3	3,18 (1,78; 5,66)	TAK	2,34 (1,55; 3,54)	TAK
Korekta współzmiennej	36,5	15,6	3,10 (1,70; 5,64)	TAK	2,22 (1,46; 3,38)	TAK

14.2.1.2. ORR – kohorta EU

Tabela 60.

ORR wg INV; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	ORR (%)		OR (95%CI) Amiwantamab vs PC	IS	RR (95% CI) Amiwantamab vs PC	IS
	Amiwantamab	PC				
IPW – podejście ATT	38,3	15,1	3,49 (1,64; 7,43)	TAK	2,54 (1,41; 4,56)	TAK
Korekta współzmiennnej	33,9	13,7	3,23 (1,44; 7,24)	TAK	2,43 (1,29; 4,56)	TAK

14.2.1.3. ORR – kohorta US

Tabela 61.

ORR wg INV; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta US (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	ORR (%)		OR (95%CI) Amiwantamab vs PC	IS	RR (95% CI) Amiwantamab vs PC	IS
	Amiwantamab	PC				
IPW – podejście ATT	38,3	19,5	2,55 (1,36; 4,78)	TAK	1,96 (1,25; 3,07)	TAK
Korekta współzmiennnej	38,6	19,5	2,60 (1,26; 5,36)	TAK	2,05 (1,23; 3,41)	TAK

14.2.2. Czas przeżycia całkowitego

14.2.2.1. OS – kohorta EU+US

Tabela 62.

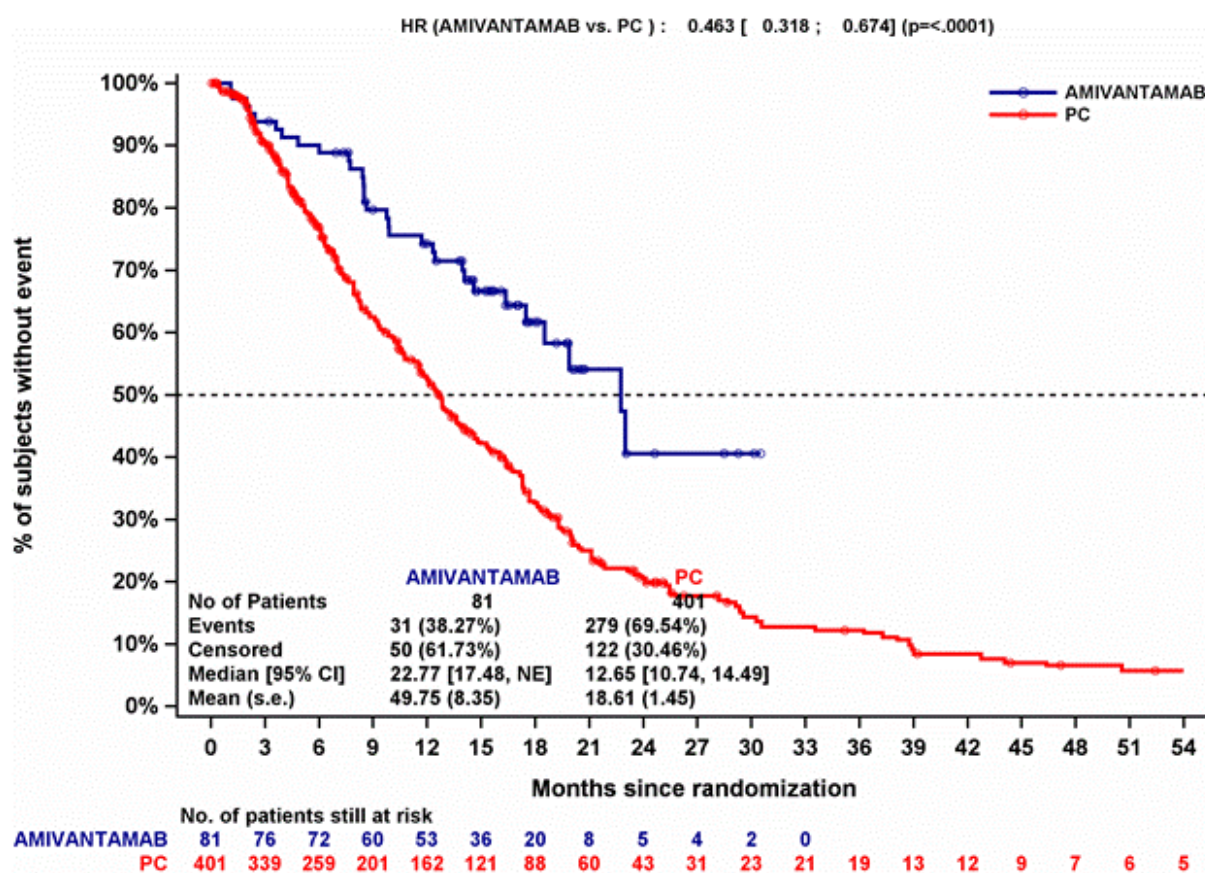
OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,46 (0,32; 0,67)	TAK; p≤0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,40 (0,24; 0,67)	TAK; p=0,0004
Korekta współzmiennnej	0,40 (0,25; 0,62)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,43 (0,28; 0,67)	TAK; p=0,0002

Korekta współzmiennej	0,36 (0,23; 0,56)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,51 (0,32; 0,82)	TAK; p=0,0049
Korekta współzmiennej	0,47 (0,30; 0,72)	TAK; p=0,0005
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,52 (0,31; 0,87)	TAK; p=0,0123
Korekta współzmiennej	0,52 (0,33; 0,82)	TAK; p=0,0047
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,48 (0,29; 0,81)	TAK; p=0,0057
Korekta współzmiennej	0,44 (0,27; 0,71)	TAK; p=0,0007

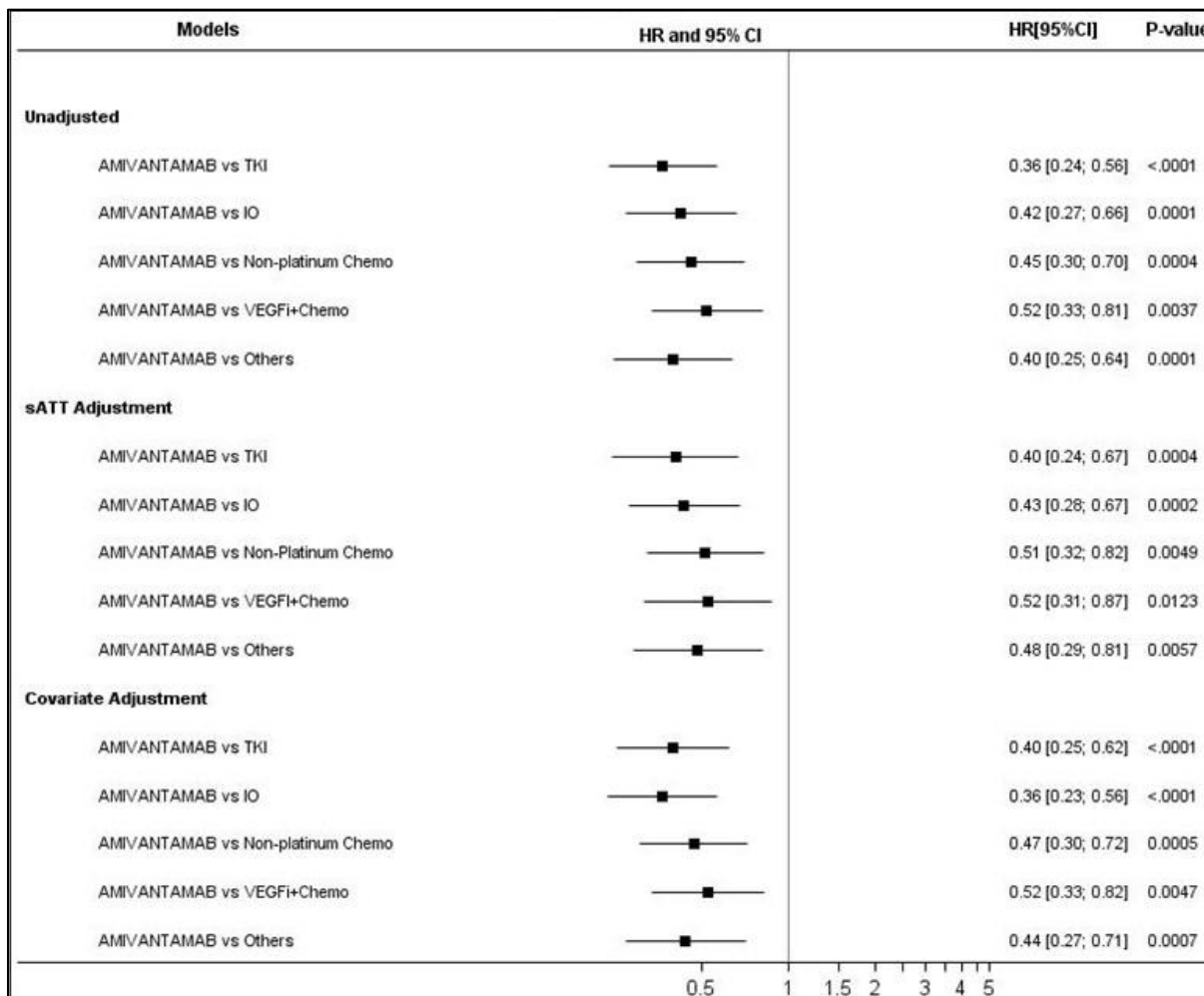
Rysunek 33.

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU+US
(amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



Rysunek 34.

Wykresy forest plot HR dla OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU+US (amiwantamab vs klasa leków)



14.2.2.2. OS – kohorta EU

Tabela 63.

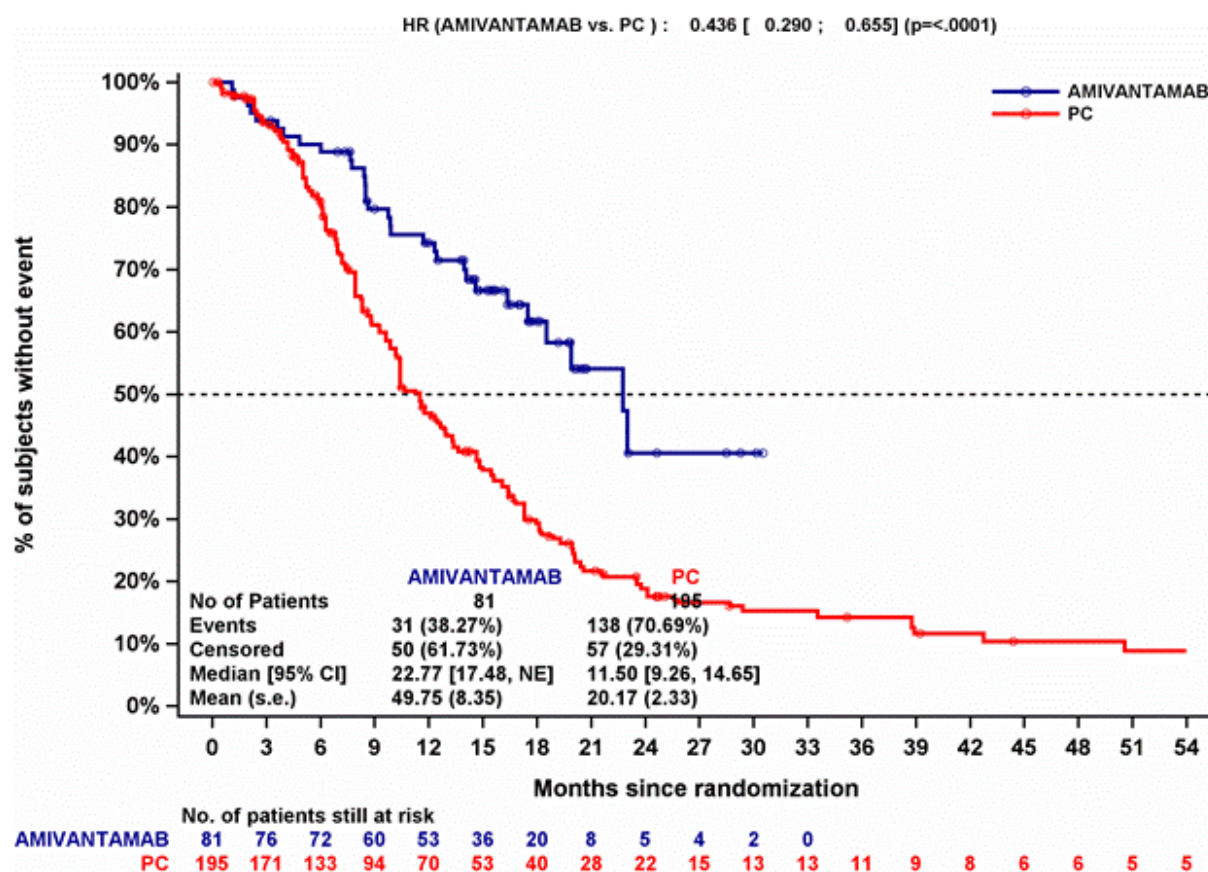
OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,44 (0,29; 0,66)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,32 (0,18; 0,58)	TAK; p<0,0001

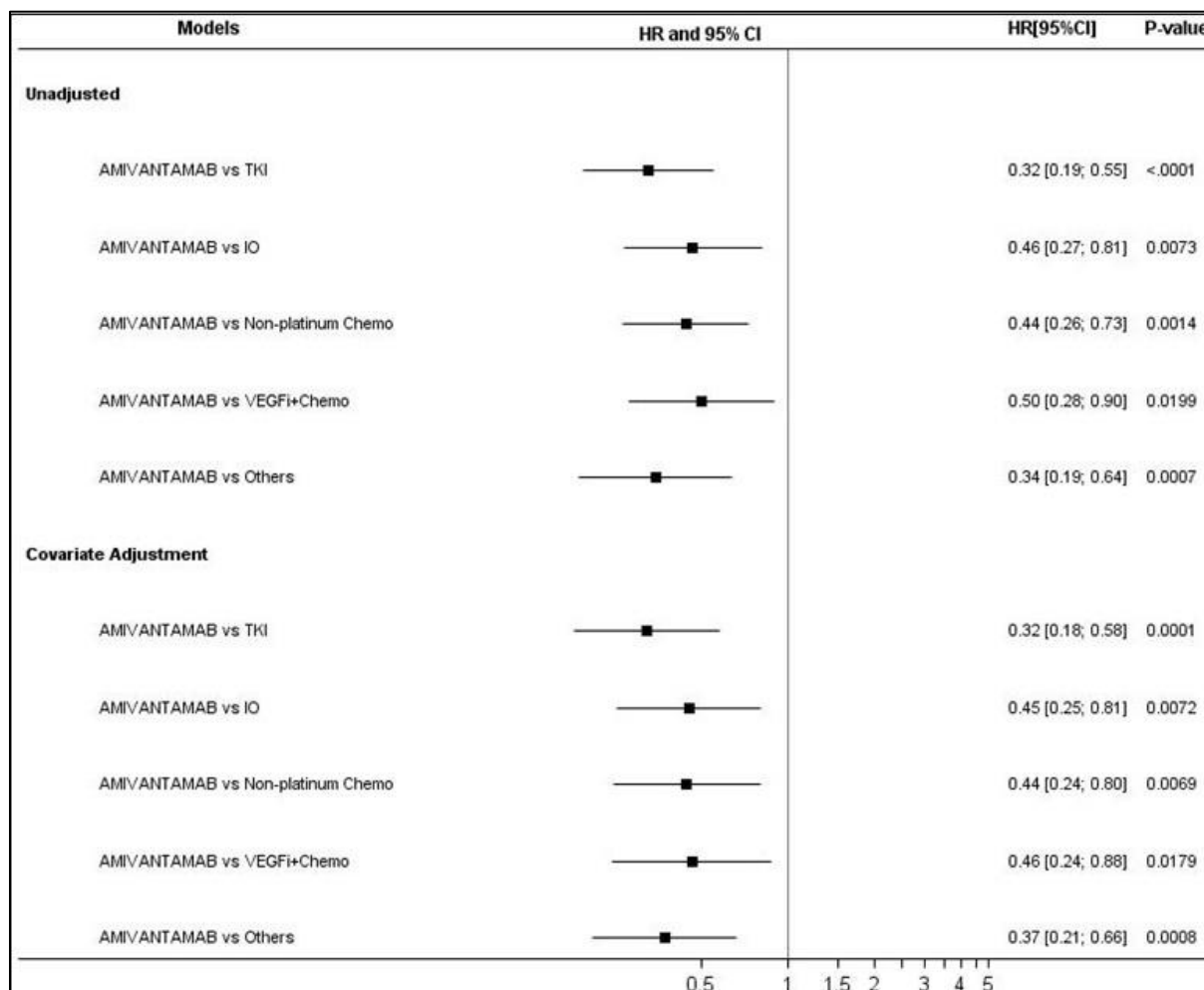
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,45 (0,25; 0,81)	TAK; p=0,0072
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,44 (0,24; 0,80)	TAK; p=0,0069
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,46 (0,24; 0,88)	TAK; p=0,0179
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,37 (0,21; 0,66)	TAK; p=0,0008

Rysunek 35.

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



Rysunek 36.

Wykresy forest plot HR dla OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU (amiwantamab vs klasa leków)


14.2.2.3. OS – kohorta US

Tabela 64.

OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków); data odcięcia dla OS z badania *CHRYSLIS*: 19 kwietnia 2021, źródło: *Minchom 2022*

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW	0,49 (0,31; 0,77)	TAK

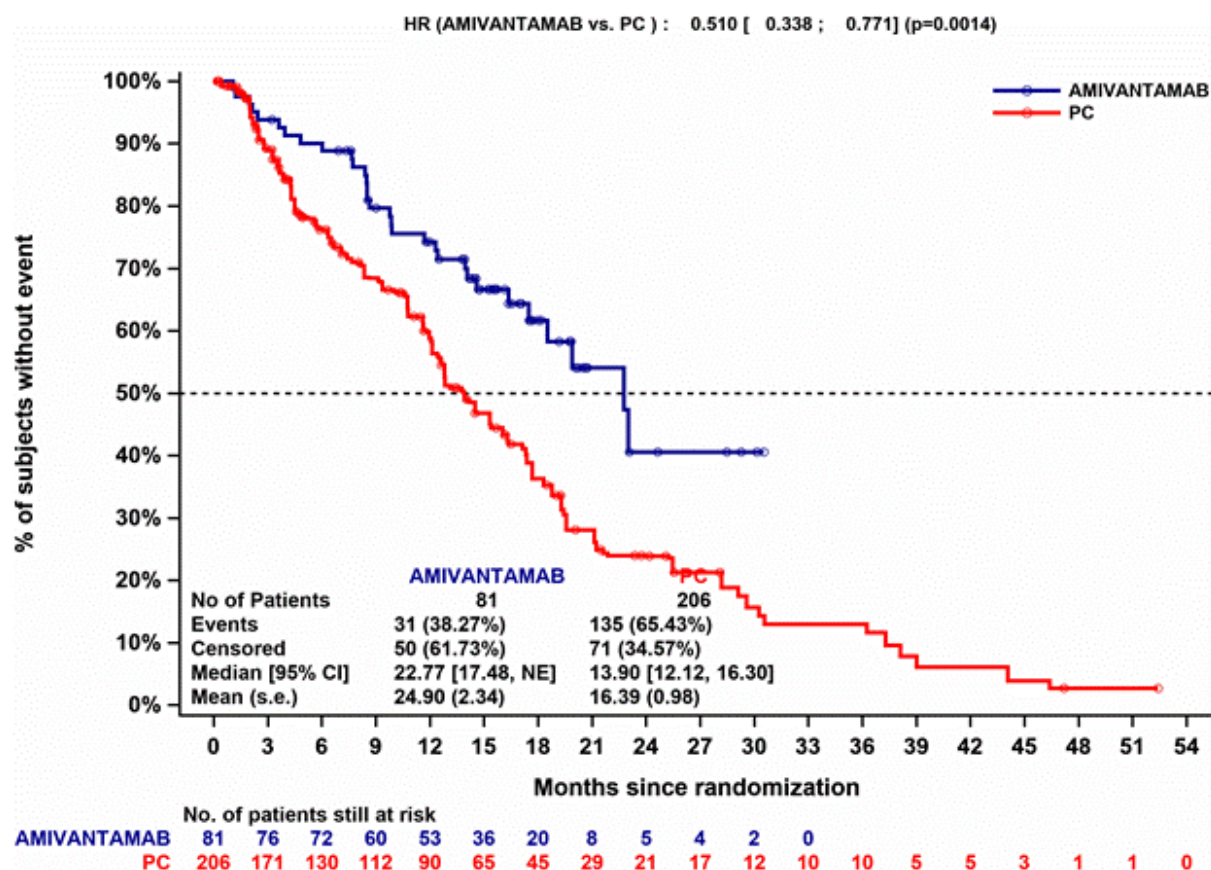
Tabela 65.

OS; badanie CHRYSLIS vs kohorta US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)

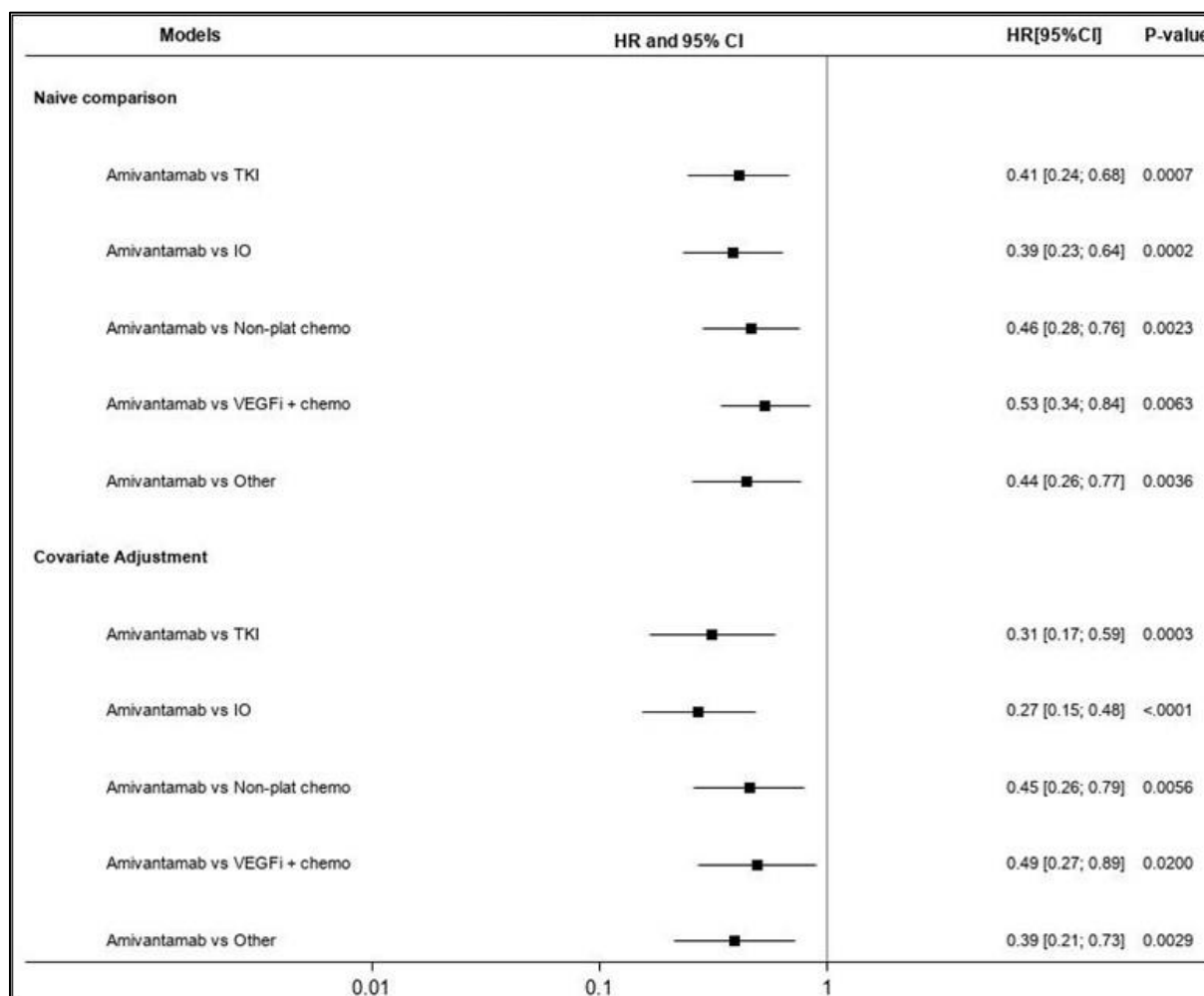
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,51 (0,34; 0,77)	TAK; p=0,0014
Korekta współzmiennnej	0,38 (0,23; 0,61)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,31 (0,17; 0,59)	TAK; p=0,0003
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,27 (0,15; 0,48)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,45 (0,26; 0,79)	TAK; p=0,0056
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,49 (0,27; 0,89)	TAK; p=0,0200
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,39 (0,21; 0,73)	TAK; p=0,0029

Rysunek 37.

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



Rysunek 38.

Wykresy forest plot HR dla OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta US (amiwantamab vs klasa leków)


14.2.3. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

14.2.3.1. PFS – kohorta EU+US

Tabela 66.

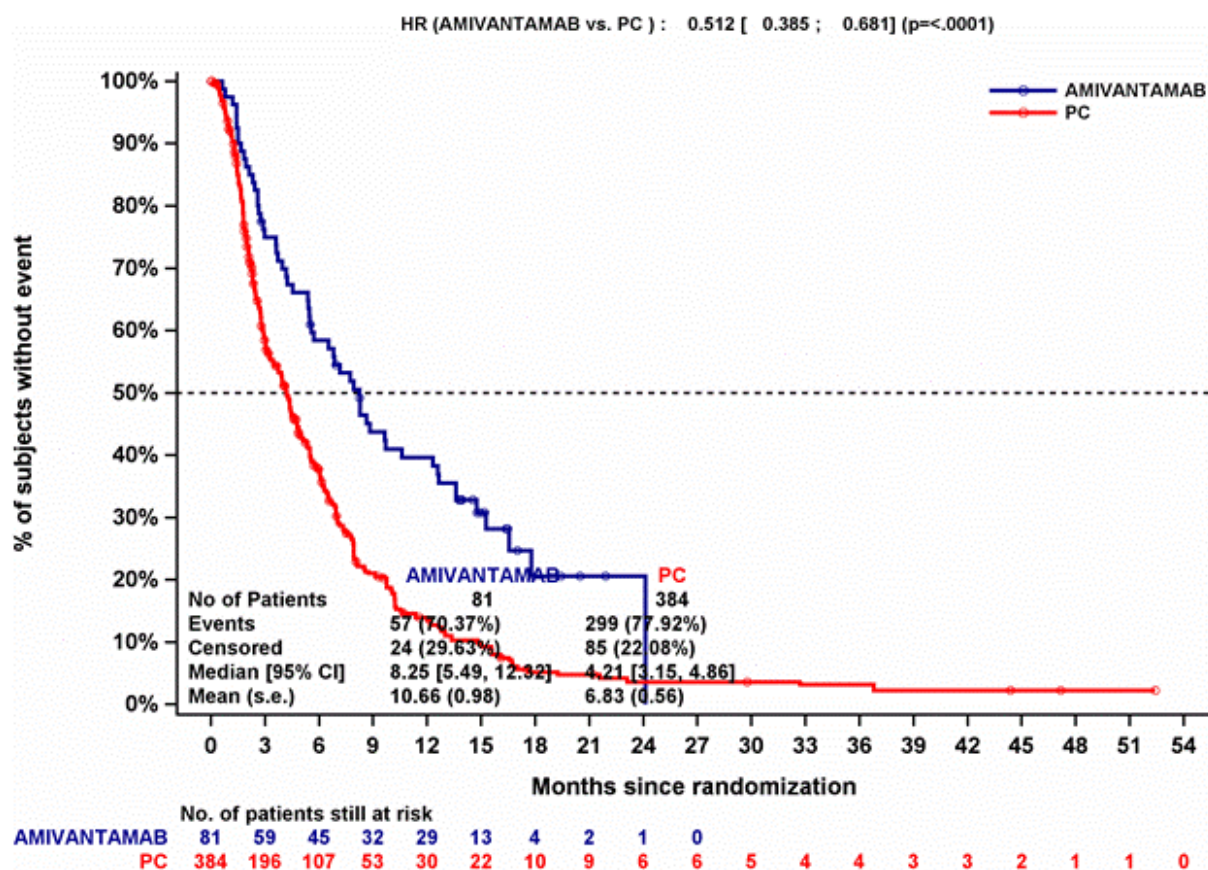
PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,51 (0,39; 0,68)	TAK; p≤0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,45 (0,28; 0,74)	TAK; p=0,0016
Korekta współzmiennnej	0,38 (0,26; 0,56)	TAK; p<0,0001

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,44 (0,31; 0,62)	TAK; p<0,0001
Korekta współzmiennnej	0,44 (0,31; 0,62)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,56 (0,37; 0,84)	TAK; p=0,0050
Korekta współzmiennnej	0,51 (0,35; 0,75)	TAK; p=0,0006
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,55 (0,37; 0,82)	TAK; 0,0032
Korekta współzmiennnej	0,56 (0,39; 0,80)	TAK; 0,0013
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,62 (0,41; 0,96)	TAK; 0,0316
Korekta współzmiennnej	0,56 (0,38; 0,81)	TAK; 0,0021

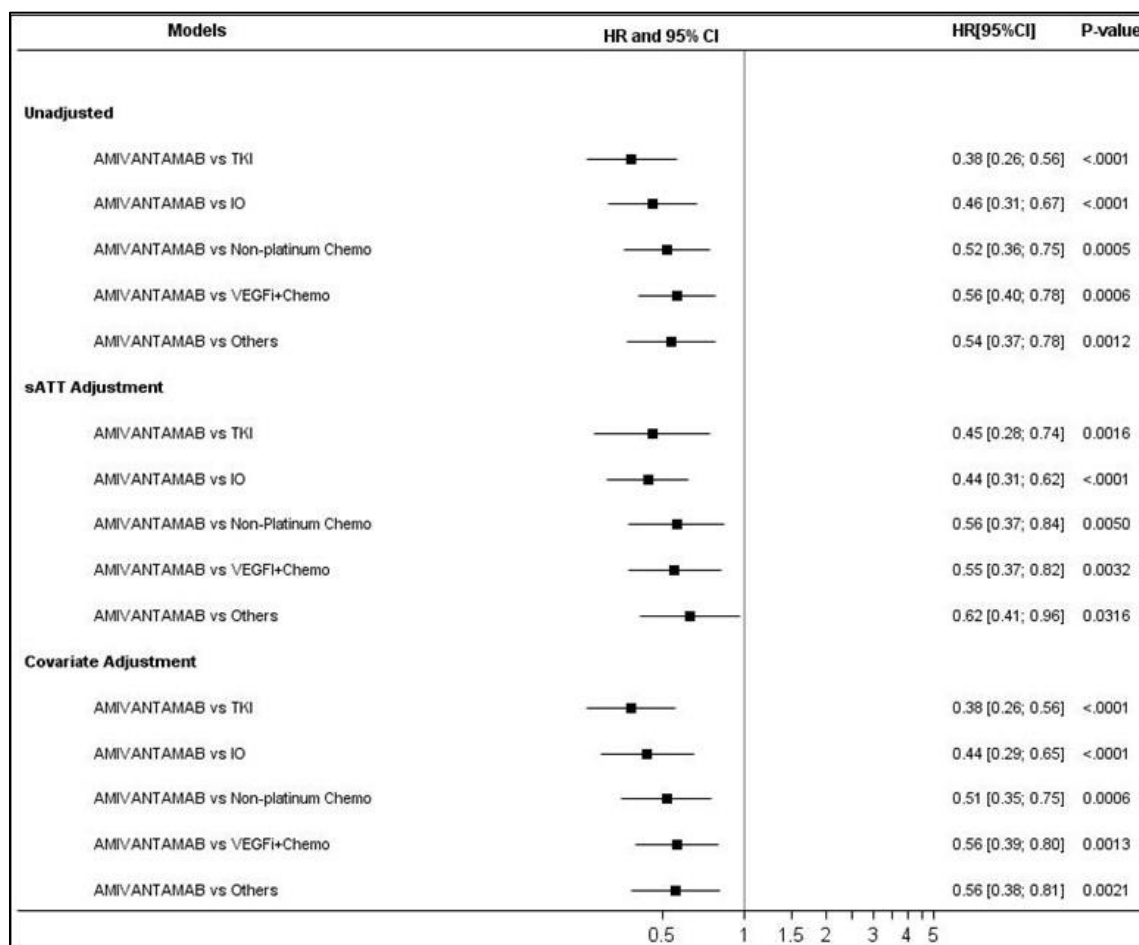
Rysunek 39.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



Rysunek 40.

Wykresy forest plot HR dla PFS; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU+US (amiwantamab vs klasa leków)



14.2.3.2. PFS – kohorta EU

Tabela 67.

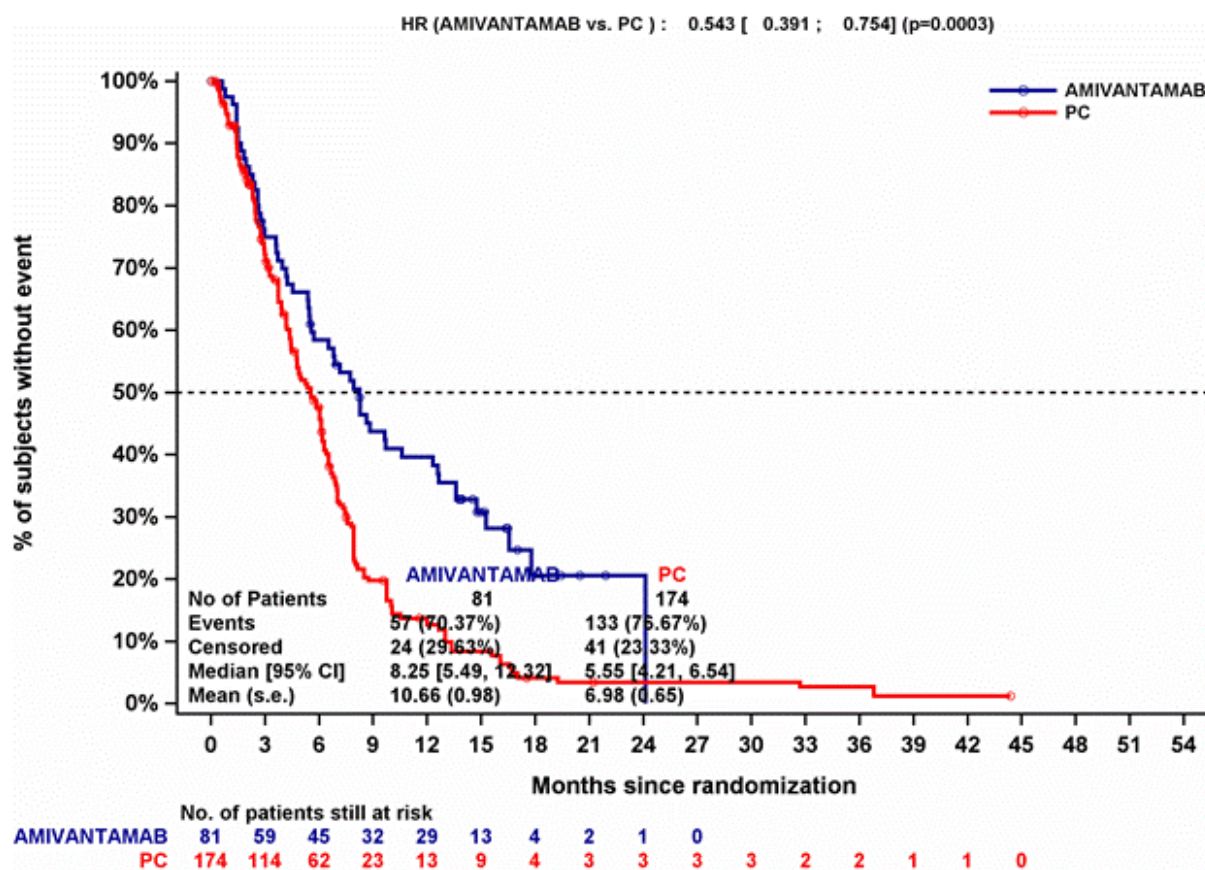
PFS; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,55 (0,39; 0,75)	TAK; p=0,0003
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,45 (0,26; 0,77)	TAK; p=0,0034
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,61 (0,37; 1,01)	NIE; p=0,0569

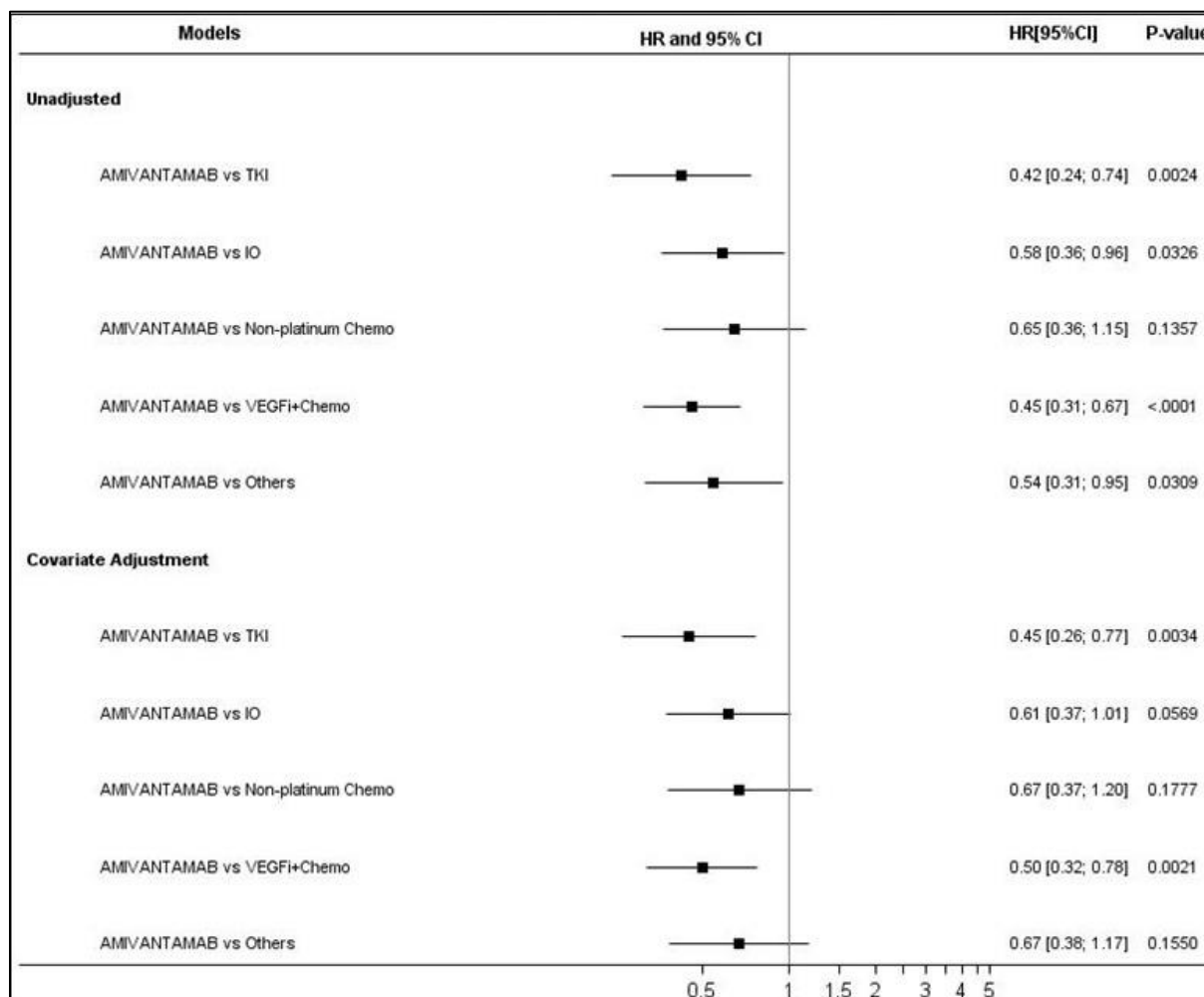
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,67 (0,37; 1,20)	NIE; p=0,1777
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,50 (0,32; 0,78)	TAK; p=0,0021
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,67 (0,38; 1,17)	NIE; p=0,1550

Rysunek 41.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



Rysunek 42.

Wykresy forest plot HR dla PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU (amiwantamab vs klasa leków)


14.2.3.3. PFS – kohorta US

Tabela 68.

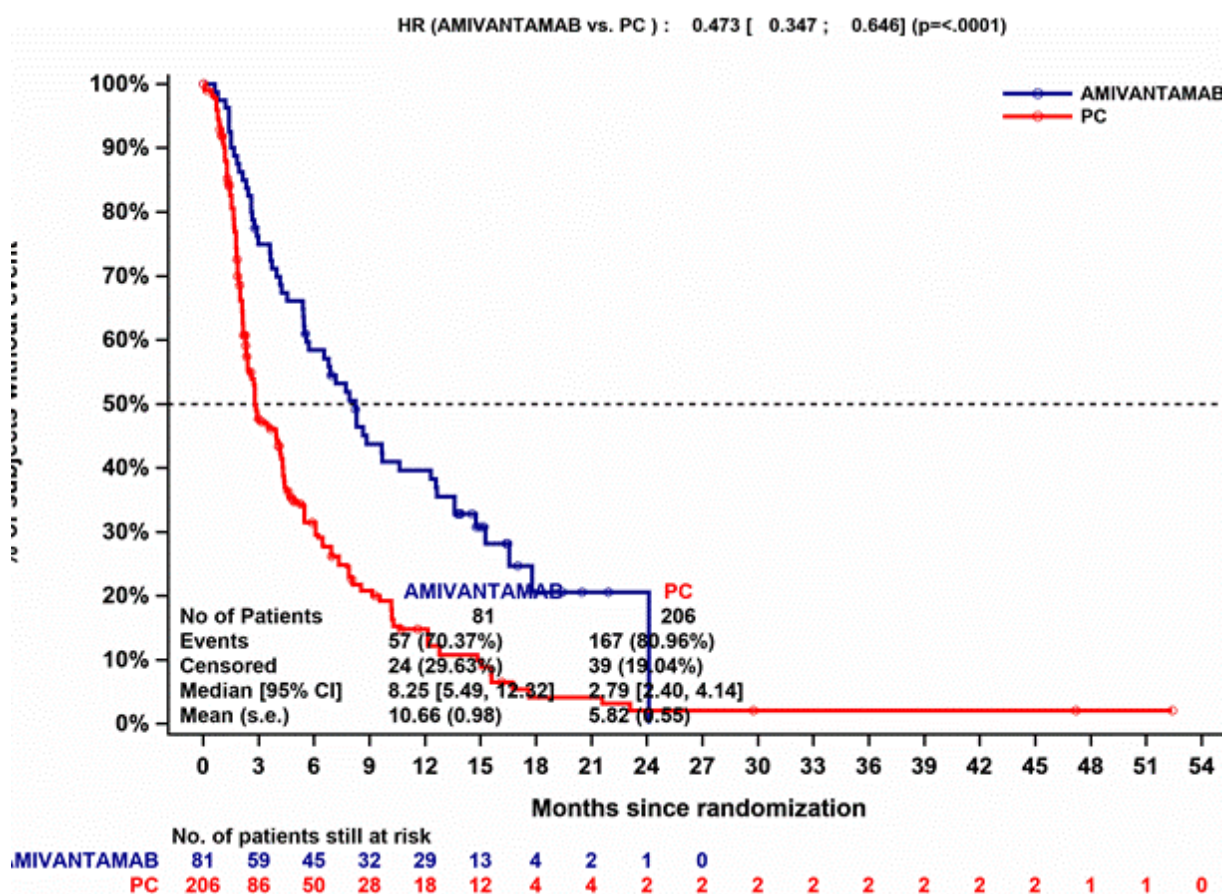
PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,47 (0,35; 0,65)	TAK; p<0,0001
Korekta współzmiennnej	0,40 (0,28; 0,56)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,23 (0,14; 0,38)	TAK; p<0,0001

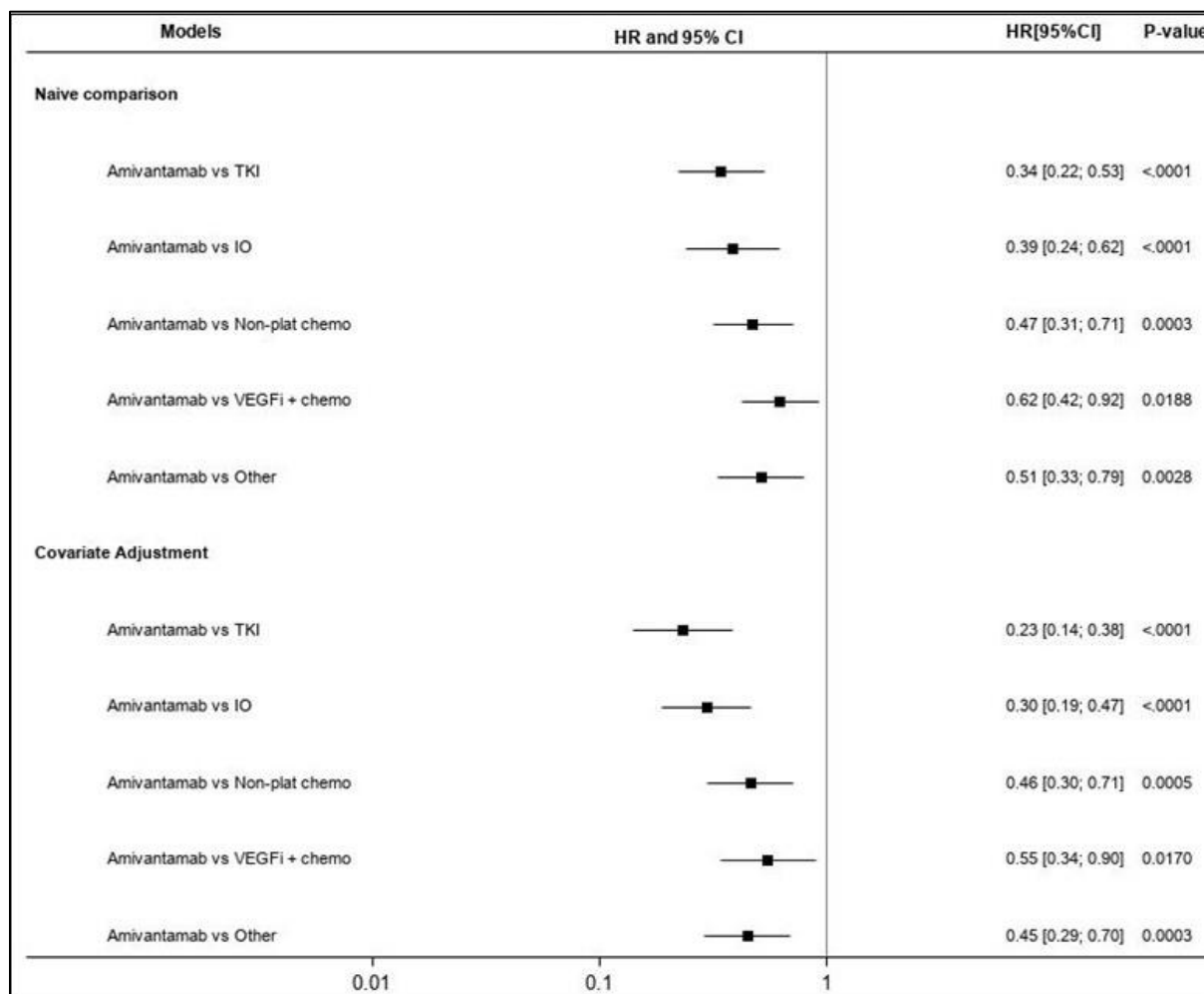
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,30 (0,19; 0,47;)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,46 (0,30; 0,71)	TAK; p=0,0005
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,55 (0,34; 0,90)	TAK; p=0,0170
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,45 (0,29; 0,70)	TAK; p=0,0003

Rysunek 43.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



Rysunek 44.

Wykresy forest plot HR dla PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta US (amiwantamab vs klasa leków)


14.2.4. Czas do zastosowania nowej terapii

14.2.4.1. TTNT – kohorta EU+US

Tabela 69.

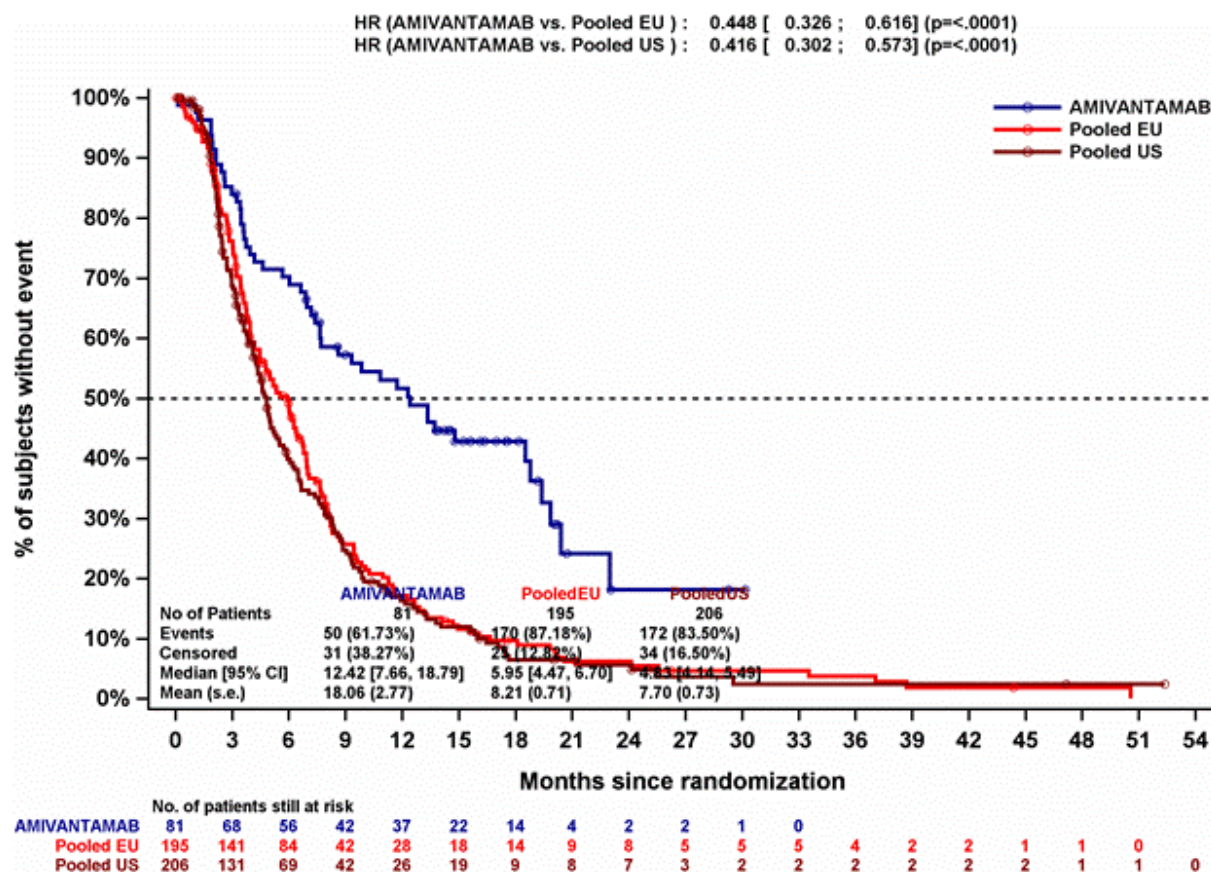
TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,46 (0,34; 0,62)	TAK; p≤0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,36 (0,24; 0,55)	TAK; p<0,0001

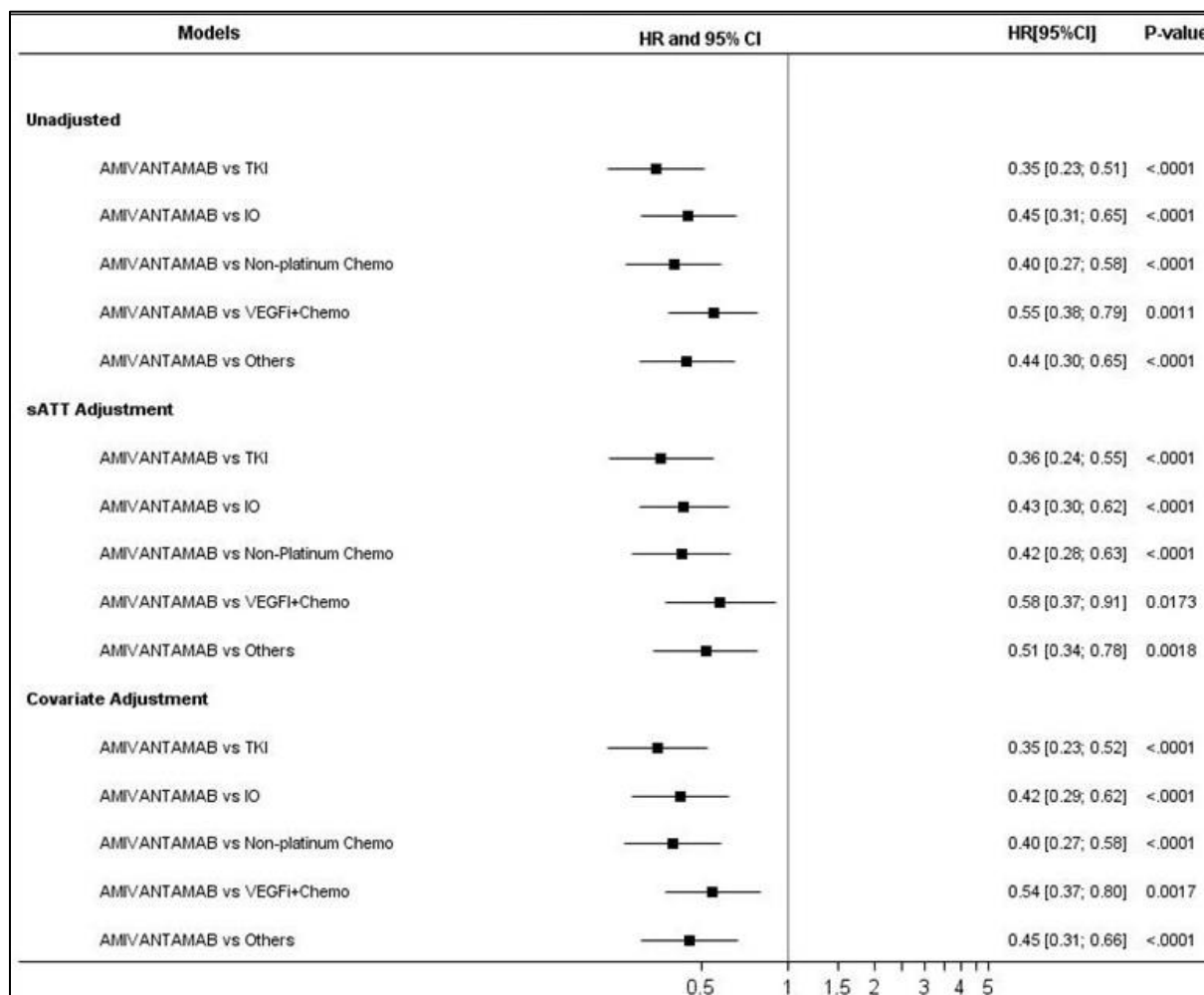
Korekta współzmiennnej	0,35 (0,23; 0,52)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,43 (0,30; 0,62)	TAK; p<0,0001
Korekta współzmiennnej	0,42 (0,29; 0,62)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,42 (0,28; 0,63)	TAK; p<0,0001
Korekta współzmiennnej	0,40 (0,27; 0,58)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,58 (0,37; 0,91)	TAK; p=0,0173
Korekta współzmiennnej	0,54 (0,37; 0,80)	TAK; p=0,0017
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,51 (0,34; 0,78)	TAK; p=0,0018
Korekta współzmiennnej	0,45 (0,31; 0,66)	TAK; p<0,0001

Rysunek 45.

Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU+US
(amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



Rysunek 46.

Wykresy forest plot HR dla TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU+US (amiwantamab vs klasa leków)


14.2.4.2. TTNT – kohorta EU

Tabela 70.

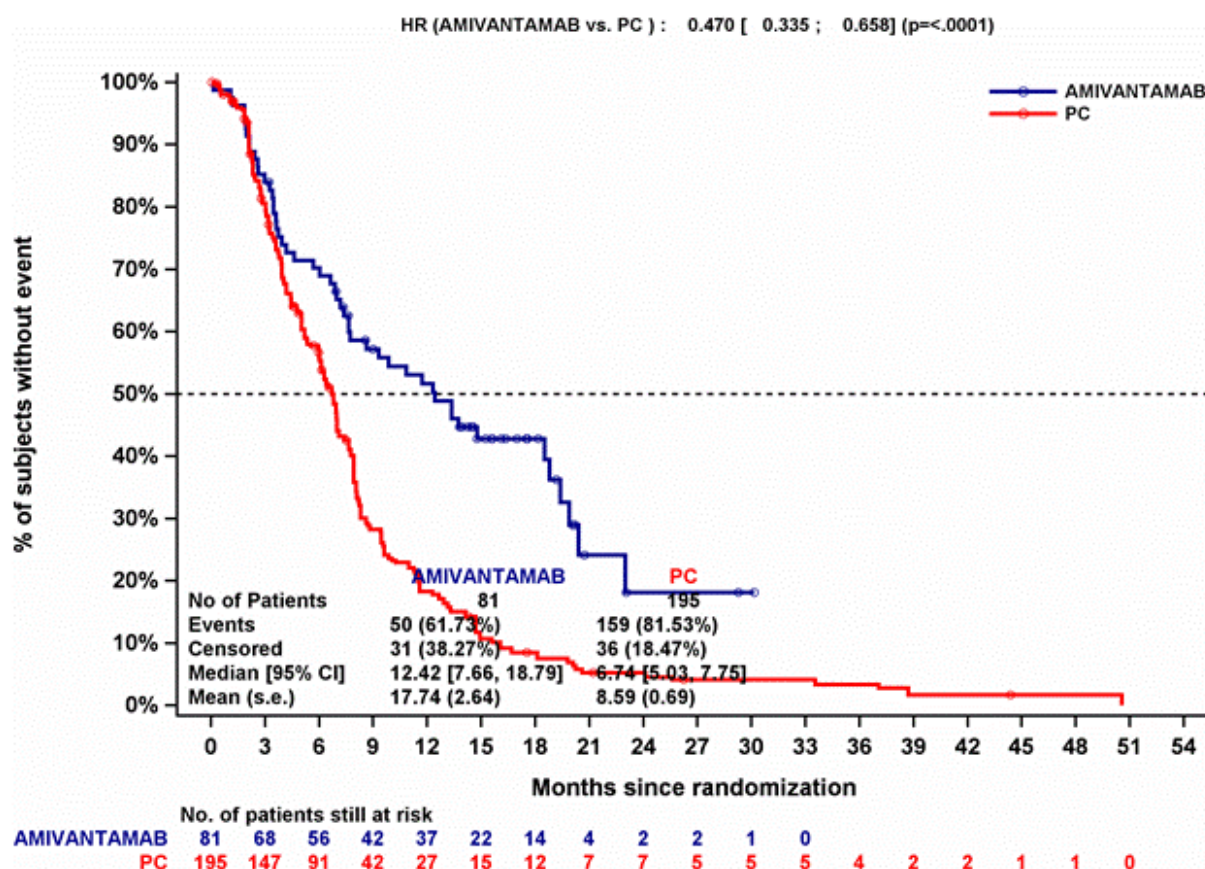
TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,47 (0,34; 0,66)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,36 (0,21; 0,61)	TAK; p=0,0002
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS

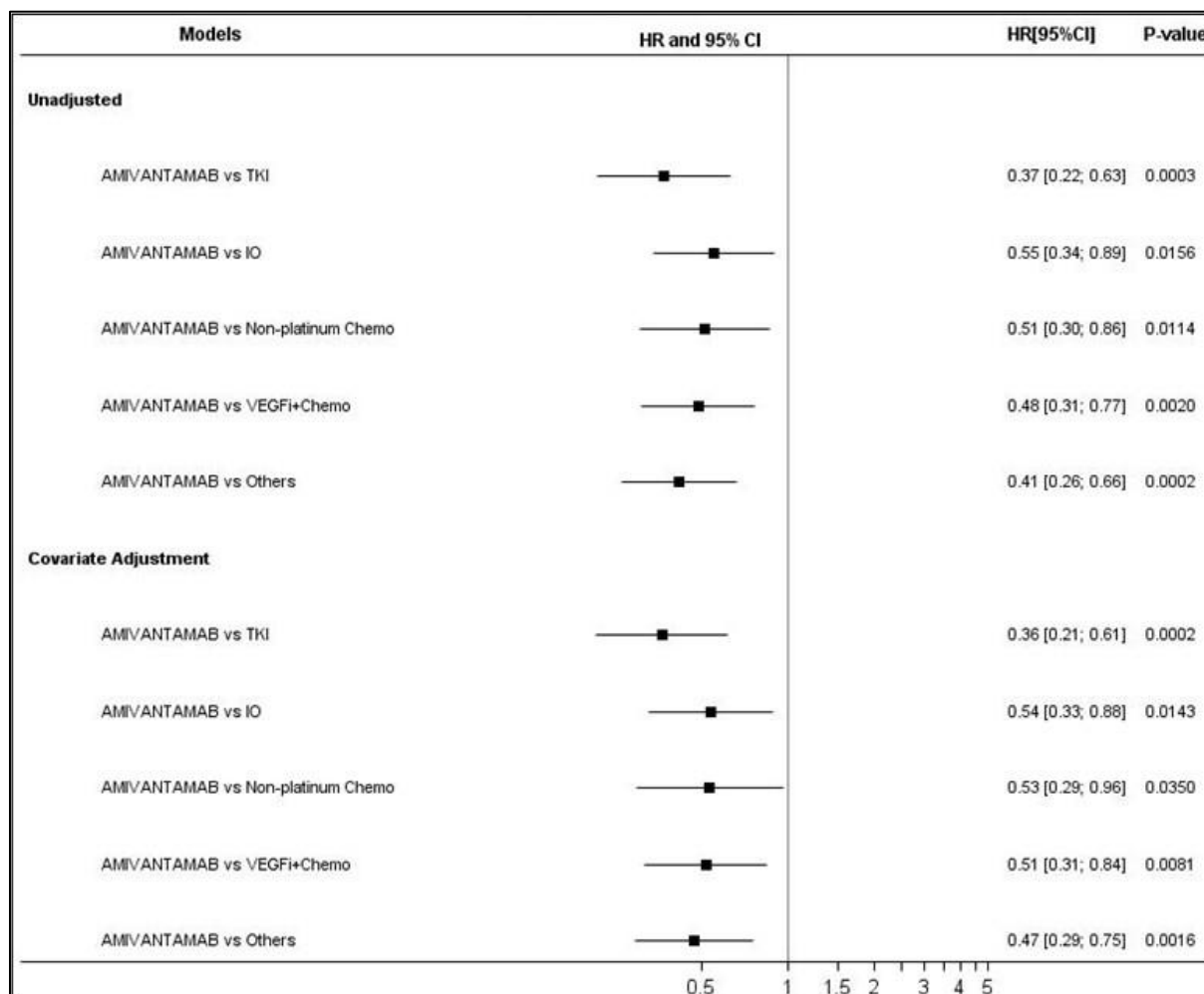
Korekta współzmiennnej	0,54 (0,33; 0,88)	TAK; p=0,0143
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,53 (0,29; 0,96)	TAK; p=0,0350
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,51 (0,31; 0,84)	TAK; p=0,0081
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,47 (0,29; 0,75)	TAK; p=0,0016

Rysunek 47.

Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



Rysunek 48.

Wykresy forest plot HR dla TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU (amiwantamab vs klasa leków)


14.2.4.3. TTNT – kohorta US

Tabela 71.

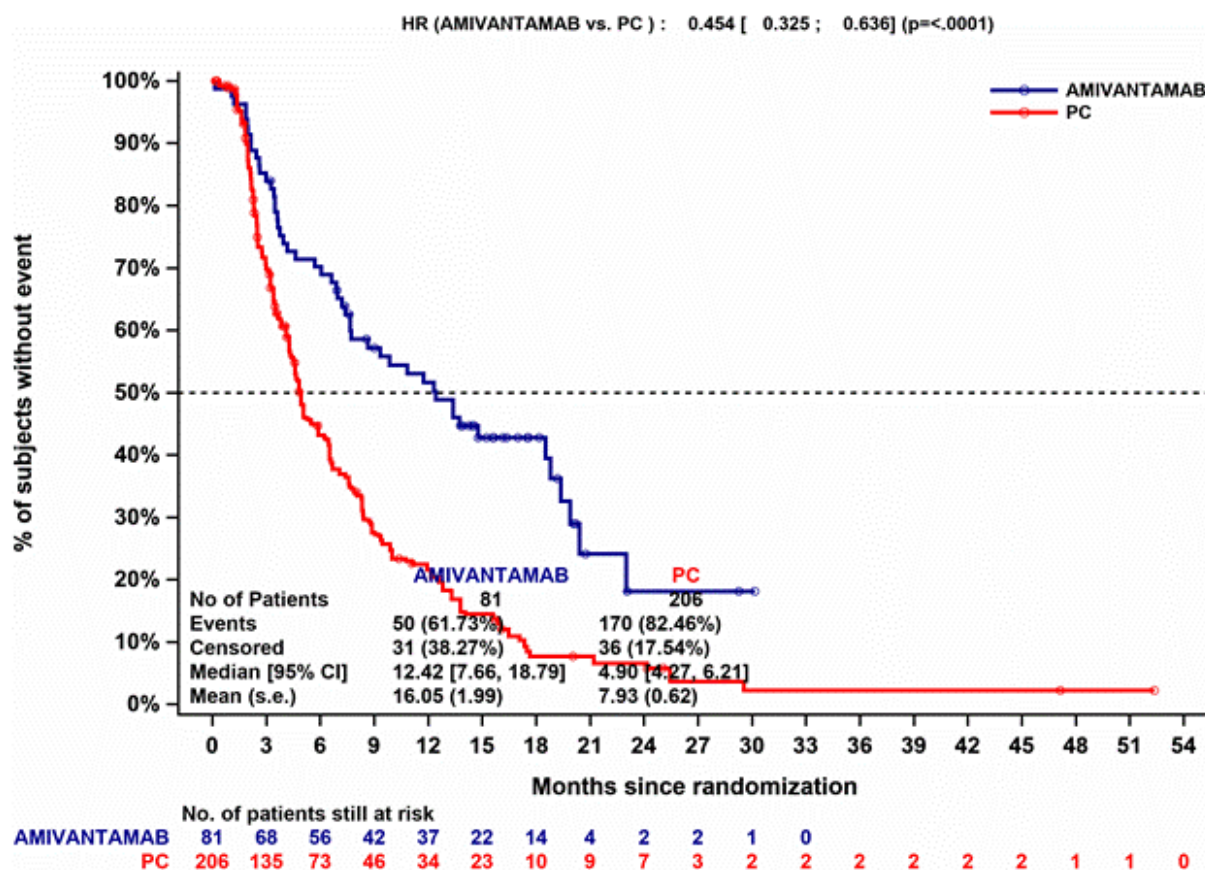
TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,45 (0,33; 0,64)	TAK; p<0,0001
Korekta współzmiennnej	0,39 (0,27; 0,56)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs TKI	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,27 (0,16; 0,44)	TAK; p<0,0001

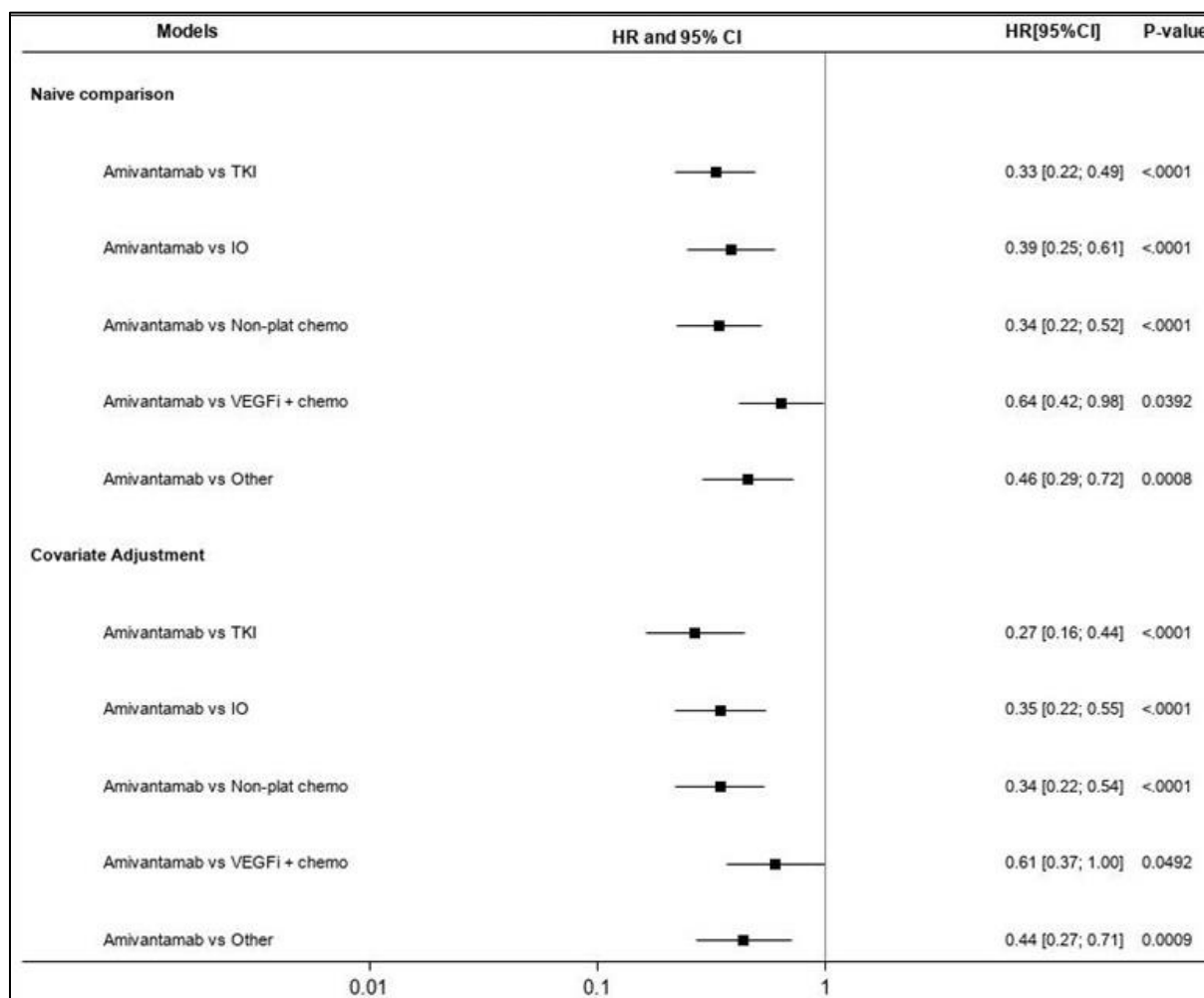
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs IO	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmienniej	0,35 (0,22; 0,55)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs nie-Pt Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmienniej	0,34 (0,22; 0,54)	TAK; p<0,0001
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs VEGHi+Chemo	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmienniej	0,61 (0,37; 1,00)	TAK; p=0,0492
Metoda dopasowania	Amiwantamab vs inne terapie	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmienniej	0,44 (0,27; 0,71)	TAK; p=0,0009

Rysunek 49.

Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



Rysunek 50.

Wykresy forest plot HR dla TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta US (amiwantamab vs klasa leków)


14.3. Amiwantamab (populacja SEAS) vs dane z poszczególnych rejestrów

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania amiwantamabu z komparatorem z uwzględnieniem poszczególnych, europejskich baz danych: PHE, nNGM, CRISP, ESME. Nie dla wszystkich porównań możliwe było przeprowadzenie dopasowania za pomocą metody IPW, ze względu na ograniczoną liczbę chorych. Wyniki z badania *CHRYSLIS* obejmują dodatkową populację SEAS (n=81).

Dla większości punktów końcowych uzyskano istotną statystycznie przewagę amiwantamabu w porównaniu z PC. Brak istotnej statystycznie różnicy odnotowano jedynie w przypadku PFS,

gdy źródłem danych dla komparatora była baza CRISP oraz TTNT, gdy źródłem danych dla komparatora była baza ESME.

Poniżej zaprezentowano wyniki dla porównania amiwantamab vs dane z poszczególnych rejestrów.

14.3.1. Czas przeżycia całkowitego

14.3.1.1. OS – PHE

Tabela 72.

OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta PHE (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,24 (0,09, 0,62)	TAK; p=0,0033

14.3.1.2. OS – nNGM

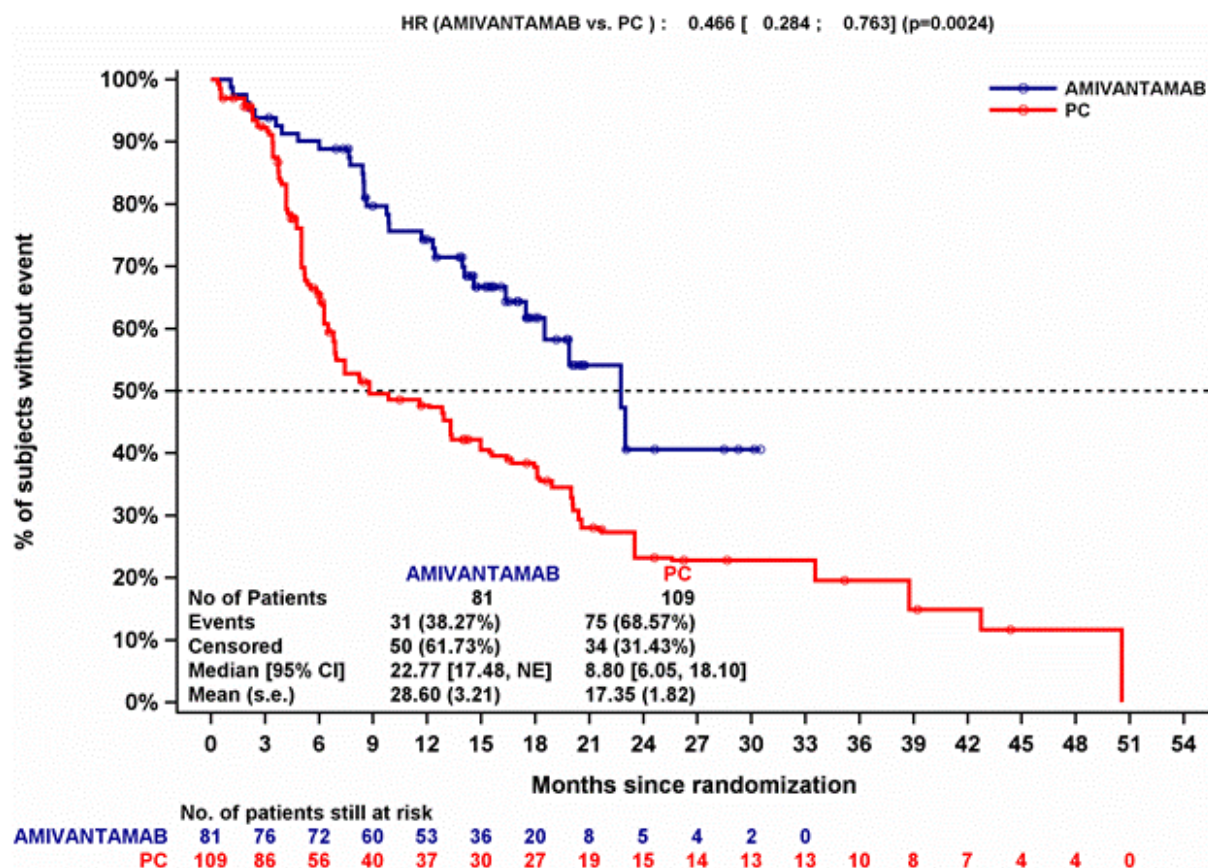
Tabela 73.

OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,47 (0,28; 0,76)	TAK; p=0,0024
Korekta współzmiennnej	0,33 (0,19; 0,57)	TAK; p<0,0001

Rysunek 51.

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



14.3.1.3. OS – CRISP

Tabela 74.

OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta CRISP (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,31 (0,16; 0,60)	TAK; p<0,0006

14.3.1.4. OS – ESME

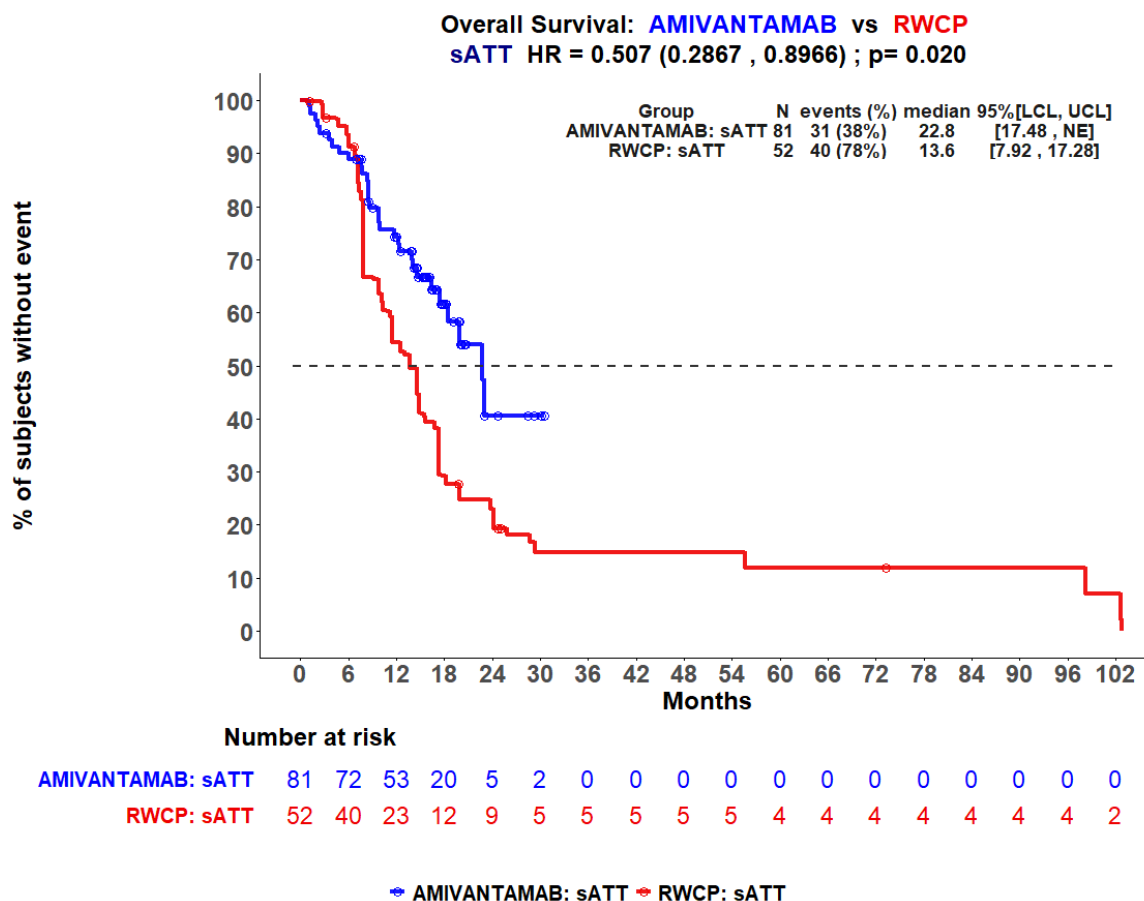
Tabela 75.

OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,51 (0,29; 0,90)	TAK; p=0,020
Korekta współzmiennnej	0,38 (0,20; 0,73)	TAK; p=0,004

Rysunek 52.

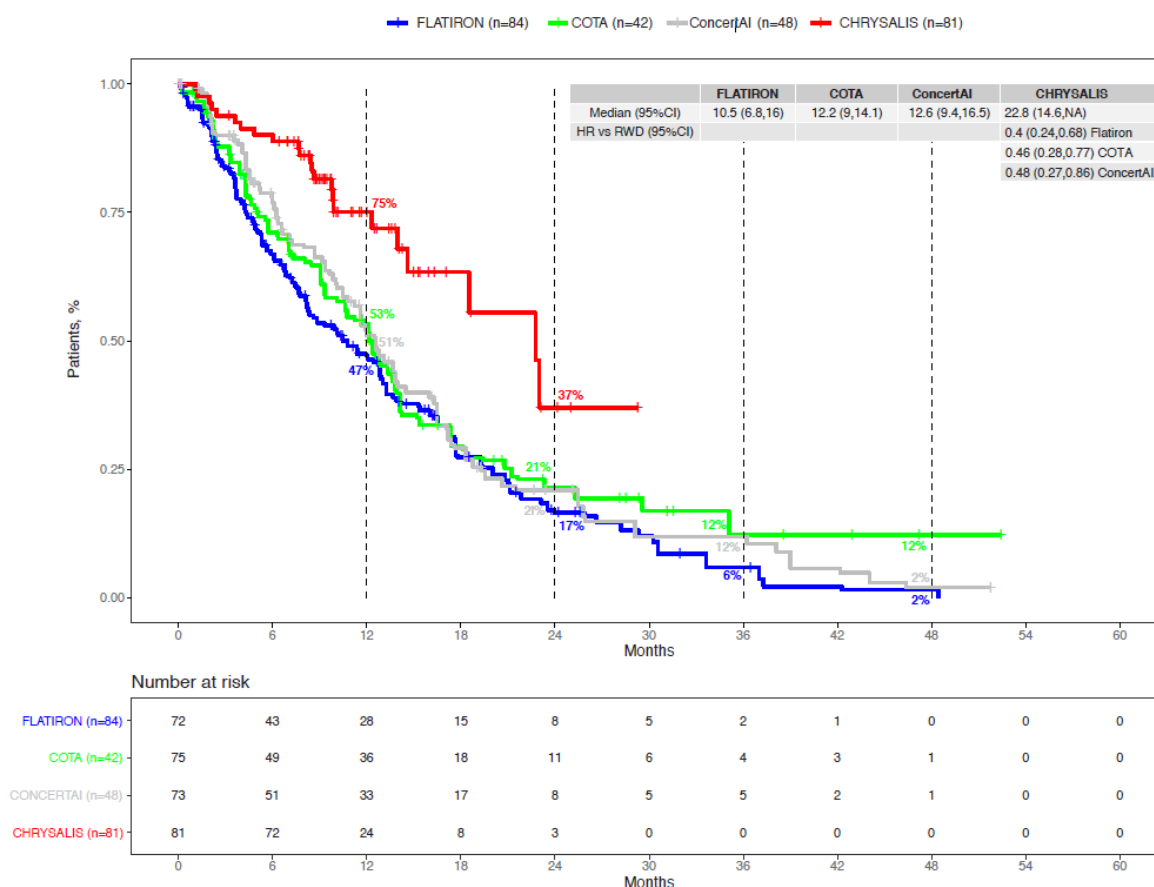
Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



14.3.1.5. OS – FLARITON, COTA, ConcertAI

Rysunek 53.

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta FLARITON, COTA, ConcertAI (amiwantamab vs PC) – IPW



14.3.2. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

14.3.2.1. PFS – nNGM

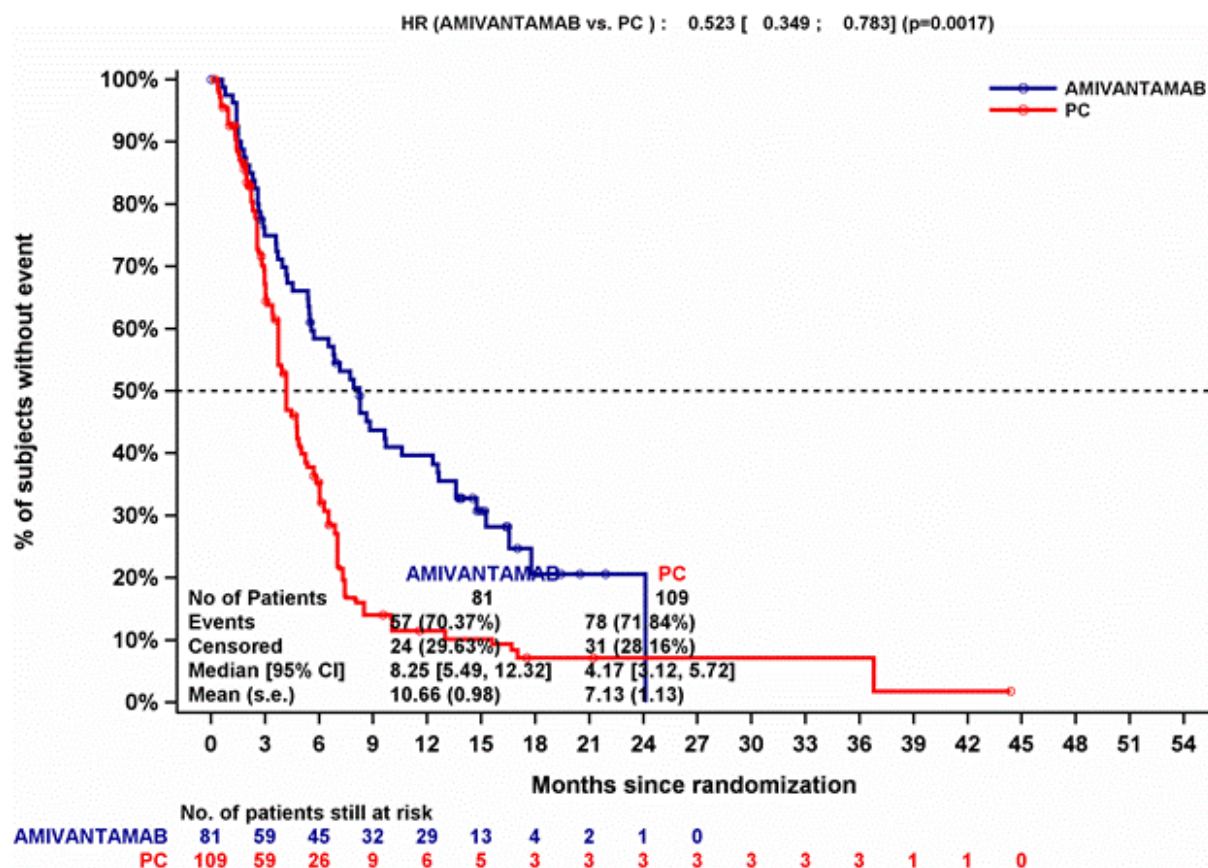
Tabela 76.

PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,52 (0,35; 0,78)	TAK; p=0,0017
Korekta współzmiennnej	0,46 (0,31; 0,69)	TAK; p<0,0001

Rysunek 54.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



14.3.2.2. PFS – CRISP

Tabela 77.

PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta CRISP (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,74 (0,41; 1,32)	NIE; p=0,3034

14.3.2.3. PFS – ESME

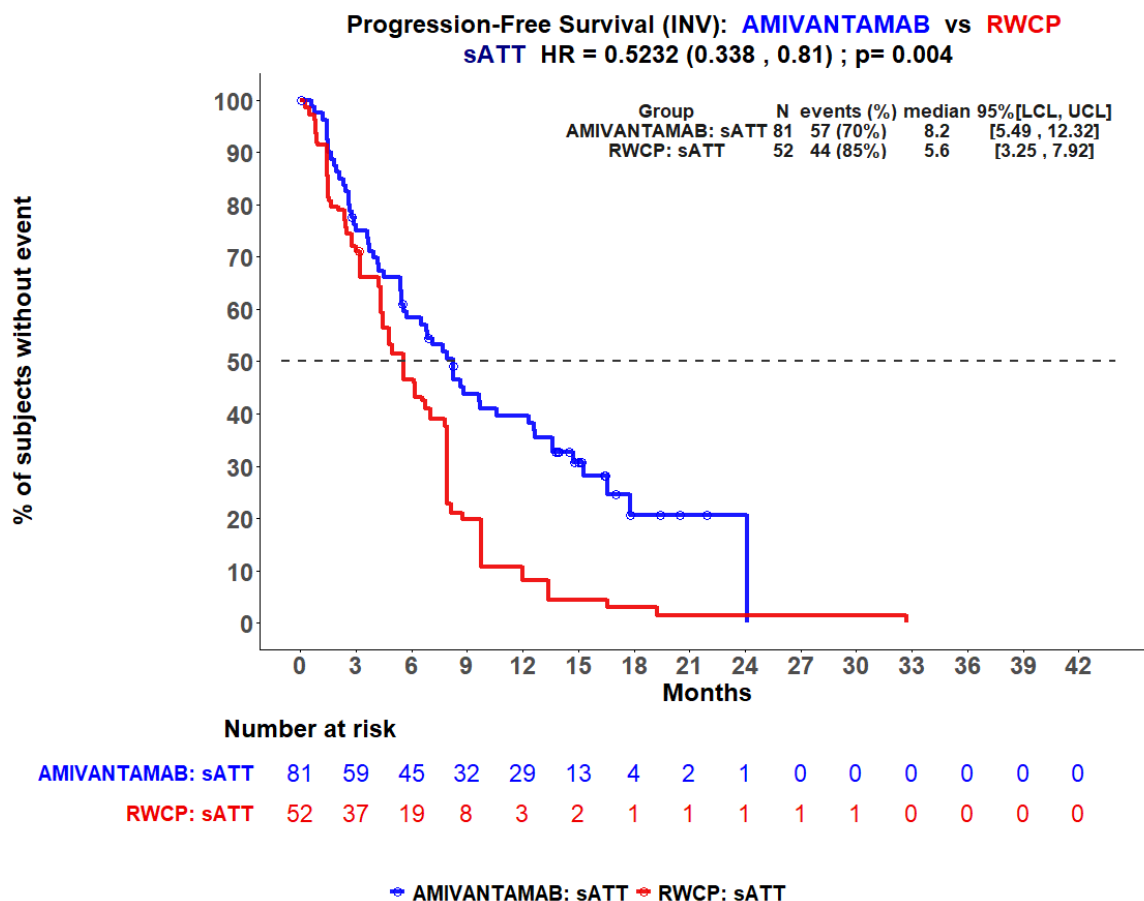
Tabela 78.

PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,52 (0,34; 0,81)	TAK; p=0,004
Korekta współzmiennnej	0,41 (0,26; 0,65)	TAK; p<0,001

Rysunek 55.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



14.3.3. Czas do zastosowania nowej terapii

14.3.3.1. TTNT – PHE

Tabela 79.

TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta PHE (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,55 (0,27; 1,11)	NIE; p=0,0938

14.3.3.2. TTNT – nNGM

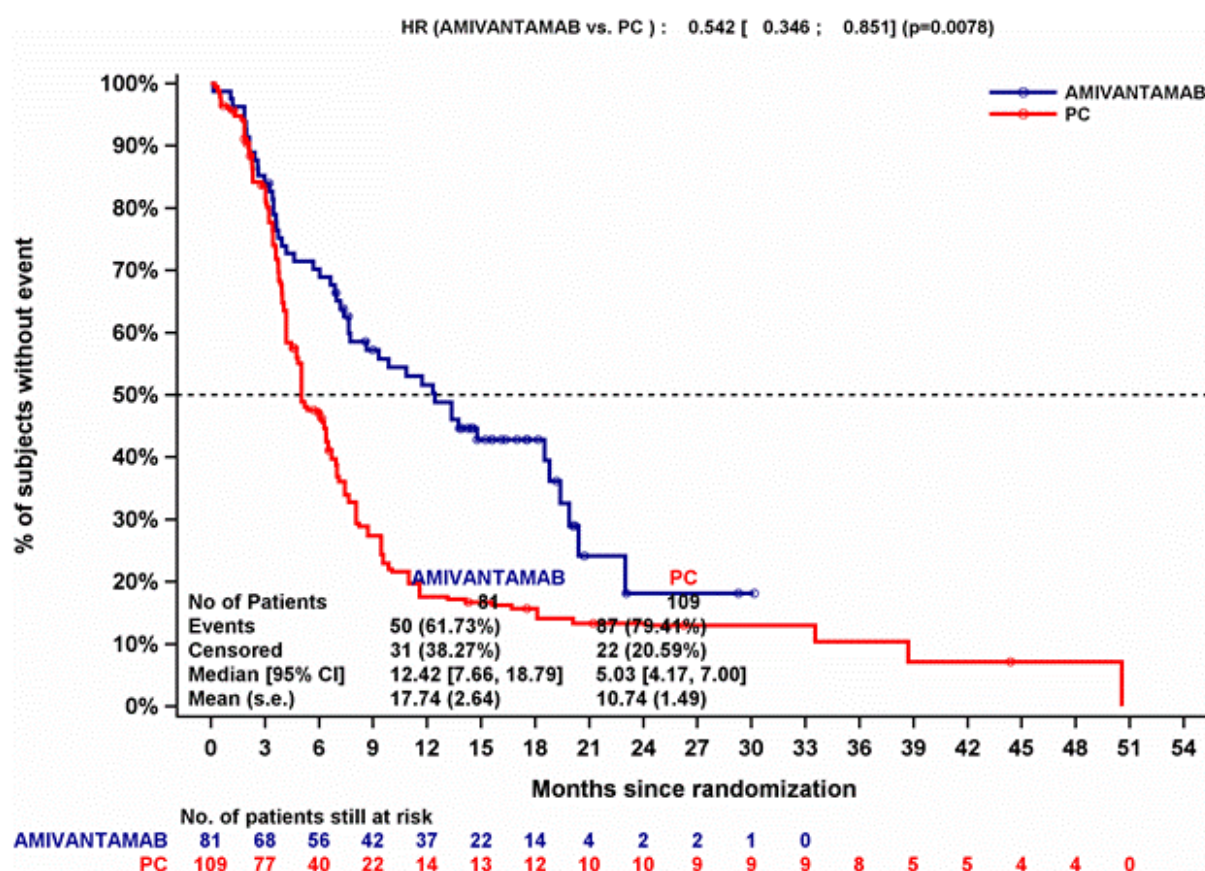
Tabela 80.

TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,54 (0,35; 0,85)	TAK; p=0,0078
Korekta współzmiennnej	0,43 (0,29; 0,66)	TAK; p<0,0001

Rysunek 56.

Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



14.3.3.3. TTNT – CRISP

Tabela 81.

TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta CRISP (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
Korekta współzmiennnej	0,51 (0,27; 0,95)	TAK; p=0,0338

14.3.3.4. TTNT – ESME

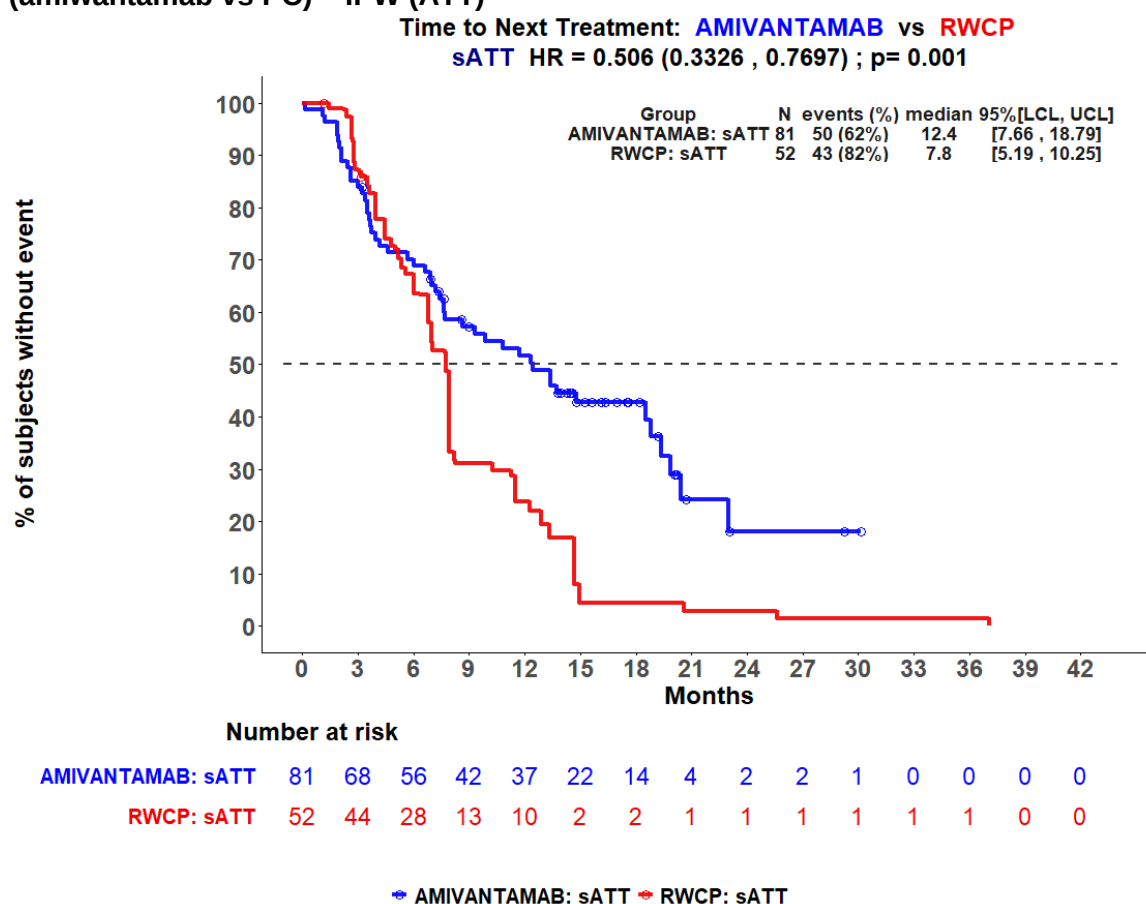
Tabela 82.

TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC)

Metoda dopasowania	Amiwantamab vs PC	
	HR (95%CI)	IS
IPW – podejście ATT	0,51 (0,33; 0,77)	TAK; p=0,001
Korekta współzmiennej	0,42 (0,26; 0,66)	TAK; p<0,001

Rysunek 57.

Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie *CHRYSLIS* vs kohorta ESME
(amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)



14.4. Zestawienie charakterystyk chorych z badania *CHRYSA LIS* (populacja EAS) vs komparator

W niniejszym rozdziale zaprezentowano zestawienie charakterystyk chorych dla interwencji badanej pochodzące z badania *CHRYSA LIS* (populacja EAS, n=114) z charakterystyką chorych w ramieniu komparatora.

14.4.1. Charakterystyka chorych – badanie *CHRYSA LIS* vs kohorta EU, kohorta US i kohorta EU+US

14.4.1.1. Zestawienie charakterystyk wyjściowych

W poniższym rozdziale zestawiono wyjściowe charakterystyki chorych z badania *CHRYSA LIS* oraz kohorty EU, kohorty US oraz kohorty EU+US, czyli przed dopasowaniem różnic w charakterystyce chorych. Przedstawiono również dane wyjściowe chorych z bazy ESME.

Charakterystyki wyjściowe chorych z uwzględnieniem powyższych kohort oraz klas leków przedstawiono w Rozdziale 14.4.2.1.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 83.
Charakterystyka wyjściowa chorych z badania *CHRYSA LIS* oraz kohorty EU

Dane demograficzne	<i>CHRYSA LIS</i>	Kohorta EU ⁴³
N	114	143
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)		
1	48 (42,1)	73 (51)
2	34 (29,8)	44 (30,8)
3	15 (13,2)	19 (13,3)
4+	17 (14,9)	7 (4,9)
Przerzuty do mózgu, n (%)		
Nie	85 (74,6)	91 (63,6)
Tak	29 (25,4)	52 (36,4)
Przerzuty do wątroby, n (%)		

⁴³ Bez chorych z bazy ESME

Dane demograficzne	CHRYSLIS	Kohorta EU ⁴³
Nie	101 (88,6)	111 (77,6)
Tak	13 (11,4)	32 (22,4)
Wiek, n (%)		
≤55	30 (26,3)	44 (30,8)
55 ≤60	20 (17,5)	17 (11,9)
>60	64 (56,1)	82 (57,3)
Płeć, n (%)		
Mężczyzna	44 (38,6)	58 (40,6)
Kobieta	70 (61,4)	85 (59,4)

Tabela 84.
Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS oraz kohorty US

Dane demograficzne	CHRYSLIS	Kohorta US
N	114	206
1	48 (42,1)	82 (39,8)
2	34 (29,8)	64 (31,1)
3	15 (13,2)	33 (16,0)
4+	17 (14,9)	27 (13,1)
Przerzuty do mózgu, n (%)		
Nie	85 (74,6)	126 (61,2)
Tak	29 (25,4)	80 (38,8)
Wiek, n (%)		
<60	48 (42,1)	77 (37,4)
60–70	38 (33,3)	63 (30,6)
≥70	28 (24,6)	66 (32,0)
ECOG, n (%)		
0	33 (28,9)	61 (29,6)
1	81 (71,1)	145 (70,4)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)		
1	42 (36,8)	61 (29,6)
2	45 (39,5)	40 (19,4)
3	18 (15,8)	44 (21,4)
4	9 (7,9)	47 (22,8)
Dane brakujące	0	14 (6,8)
Stężenie hemoglobiny, n (%)		

Dane demograficzne	CHRYSLIS	Kohorta US
Prawidłowe/wysokie	62 (54,4)	96 (46,6)
Niskie	52 (45,6)	110 (53,4)
Płeć, n (%)		
Mężczyzna	44 (38,6)	79 (38,3)
Kobieta	70 (61,4)	127 (61,7)
Stadium raka określone podczas wstępnego rozpoznania, n (%)		
I	8 (7)	23 (11,2)
II	6 (5,3)	10 (4,9)
IIIA	6 (5,3)	13 (6,3)
IIIB/IV	94 (82,5)	160 (77,7)

Tabela 85.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS oraz kohorty EU+US

Dane demograficzne	CHRYSLIS	Kohorta EU+US ⁴⁴
N	114	349
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)		
1	48 (42,1)	155 (44,4)
2	34 (29,8)	108 (30,9)
3	15 (13,2)	52 (14,9)
4+	17 (14,9)	34 (9,7)
Przerzuty do mózgu, n (%)		
Nie	85 (74,6)	217 (62,2)
Tak	29 (25,4)	132 (37,8)
Wiek, n (%)		
≤55	30 (26,3)	97 (27,8)
55 ≤60	20 (17,5)	54 (15,5)
>60	64 (56,1)	198 (56,7)
Płeć, n (%)		
Mężczyzna	44 (38,6)	137 (39,3)
Kobieta	70 (61,4)	212 (60,7)

⁴⁴ Bez chorych z bazy ESME

Tabela 86.
Charakterystyka wyjściowa chorych z badania *CHRYSLIS* oraz bazy ESME

Dane demograficzne	<i>CHRYSLIS</i>	Baza ESME (ramię PC)
N	114	52
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)		
1	48 (42,1)	40 (76,9)
2	34 (29,8)	9 (17,3)
3+	32 (28,1)	3 (5,8)
Przerzuty do mózgu, n (%)		
Nie	85 (74,6)	34 (65,4)
Tak	29 (25,4)	18 (34,6)
Wiek		
≤60	48 (42,1)	25 (48,1)
60 <70	38 (33,3)	18 (34,6)
≥ 70	28 (24,6)	9 (17,3)
Przerzuty do wątroby, n (%)		
Nie	101 (88,6)	38 (73,1)
Tak	13 (11,4)	14 (26,9)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)		
1	42 (36,8)	19 (36,5)
2	45 (39,5)	5 (9,6)
3	18 (15,8)	15 (28,8)
4+	9 (7,9)	13 (25,0)

14.4.1.2. Zestawienie charakterystyk po dopasowaniu

W tej części zestawiono charakterystyki chorych z badania *CHRYSLIS* oraz RWE (amiwantamab vs PC). Korektę danych demograficznych przeprowadzono dla ramienia RWE za pomocą metody IPW (podejście ATT). Tak jak opisano w Rozdziale 5 populację z RWE dopasowano do populacji z badania *CHRYSLIS*, a więc skorygowano jedynie ramię RWE. Po dopasowaniu osiągnięto odpowiednią równowagę w charakterystyce chorych między grupami.⁴⁵

Zbiorczą kohortę EU+US oraz kohortę EU utworzono poprzez połączenie wszystkich dostępnych źródeł danych, dla których były dostępne indywidualne dane chorych (IPD).

⁴⁵ Wykresy dystrybucji danych demograficznych przed oraz po dopasowania przedstawiono w Appendix B.2. [Analiza od Wnioskodawcy b]

Wszystkie zmienne, które były wspólnie dostępne dla źródeł danych zostały uwzględnione podczas dopasowania.

Tabela 87.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSALIS vs ważona charakterystyka chorych z kohorty EU (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT

Dane demograficzne	CHRYSALIS	Kohorta EU ⁴⁶	Łącznie
N	114	143	257
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)			
1	48 (42,1)	60 (41,8)	108 (42,0)
2	34 (29,8)	43 (30,2)	77 (30,0)
3	15 (13,2)	18 (12,8)	33 (13,0)
4+	17 (14,9)	22 (15,2)	39 (15,0)
Przerzuty do mózgu, n (%)			
Nie	85 (74,6)	107 (74,9)	192 (74,7)
Tak	29 (25,4)	36 (25,1)	65 (25,3)
Przerzuty do wątroby, n (%)			
Nie	101 (88,6)	126 (88,3)	227 (88,4)
Tak	13 (11,4)	17 (11,7)	30 (11,6)
Wiek, n (%)			
≤55	30 (26,3)	34 (24)	64 (25)
55 ≤60	20 (17,5)	27 (18,6)	47 (18,1)
>60	64 (56,1)	82 (57,4)	146 (56,8)
Płeć, n (%)			
Mężczyzna	44 (38,6)	55 (38,4)	99 (38,5)
Kobieta	70 (61,4)	88 (61,6)	158 (61,5)

⁴⁶ Bez chorych z bazy ESME

Tabela 88.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania *CHRYSLIS* vs ważona charakterystyka chorych z kohorty US (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT

Dane demograficzne	<i>CHRYSLIS</i>	Kohorta US	Łącznie
N	114	206	320
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)			
1	48 (42,1)	91 (44,1)	139 (43,4)
2	34 (29,8)	62 (30,1)	96 (30)
3	15 (13,2)	26 (12,8)	41 (12,9)
4+	17 (14,9)	27 (13)	44 (13,7)
Przerzuty do mózgu, n (%)			
Nie	85 (74,6)	155 (75,3)	240 (75,1)
Tak	29 (25,4)	51 (24,7)	80 (24,9)
Wiek, n (%)			
<60	48 (42,1)	85 (41,2)	133 (41,5)
60–70	38 (33,3)	68 (33,1)	106 (33,2)
≥70	28 (24,6)	53 (25,7)	81 (25,3)
ECOG, n (%)			
0	33 (28,9)	57 (27,5)	90 (28)
1	81 (71,1)	149 (72,5)	230 (72)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)			
1	42 (36,8)	76 (36,8)	118 (36,8)
2	45 (39,5)	81 (39,4)	126 (39,4)
3	18 (15,8)	33 (15,9)	51 (15,9)
4	9 (7,9)	16 (7,9)	25 (7,9)
Dane brakujące	0	0 (0)	0 (0)
Stężenie hemoglobiny, n (%)			
Prawidłowe/wysokie	62 (54,4)	113 (55)	175 (54,8)
Niskie	52 (45,6)	93 (45)	145 (45,2)
Płeć, n (%)			
Mężczyzna	44 (38,6)	81 (39,2)	125 (39)
Kobieta	70 (61,4)	125 (60,8)	195 (61)
Stadium raka określone podczas wstępnego rozpoznania, n (%)			
I	8 (7)	16 (7,7)	24 (7,5)
II	6 (5,3)	11 (5,4)	17 (5,4)
IIIA	6 (5,3)	11 (5,5)	17 (5,4)
IIIB/IV	94 (82,5)	168 (81,4)	262 (81,7)

Tabela 89.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSALIS vs ważona charakterystyka chorych z kohorty EU+US (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT

Dane demograficzne	CHRYSALIS	Kohorta EU+US ⁴⁷	Łącznie
N	114	349	463
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)			
1	48 (42,1)	147 (42,1)	195 (42,1)
2	34 (29,8)	105 (30,1)	139 (30)
3	15 (13,2)	45 (12,9)	60 (12,9)
4+	17 (14,9)	52 (14,9)	69 (14,9)
Przerzuty do mózgu, n (%)			
Nie	85 (74,6)	260 (74,5)	345 (74,6)
Tak	29 (25,4)	89 (25,5)	118 (25,4)
Wiek, n (%)			
≤55	30 (26,3)	88 (25,3)	118 (25,6)
55 ≤60	20 (17,5)	63 (18,1)	83 (17,9)
>60	64 (56,1)	198 (56,6)	262 (56,5)
Płeć, n (%)			
Mężczyzna	44 (38,6)	135 (38,6)	179 (38,6)
Kobieta	70 (61,4)	214 (61,4)	284 (61,4)

⁴⁷ Bez chorych z bazy ESME

14.4.2. Charakterystyka chorych z podziałem na klasę leków

14.4.2.1. Zestawienie charakterystyk wyjściowych z podziałem na klasę leków

Tabela 90.

Charakterystyka wyjściowe chorych z kohorty EU z podziałem na klasę leków

Dane demograficzne	CHRYSLIS	TKI	IO	Nie-Pt Chemo	VEGF _i + Chemo	Inne	Łącznie
N	114	26	34	24	29	30	257
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)							
1	48 (42,1)	13 (50,0)	18 (52,9)	14 (58,3)	16 (55,2)	12 (40,0)	121 (47,1)
2	34 (29,8)	7 (26,9)	10 (29,4)	5 (20,8)	10 (34,5)	12 (40,0)	78 (30,4)
3	15 (13,2)	3 (11,5)	6 (17,6)	4 (16,7)	2 (6,9)	4 (13,3)	34 (13,2)
4+	17 (14,9)	3 (11,5)	0	1 (4,2)	1 (3,4)	2 (6,7)	24 (9,3)
Przerzuty do mózgu, n (%)							
Nie	85 (74,6)	16 (61,5)	21 (61,8)	16 (66,7)	21 (72,4)	17 (56,7)	176 (68,5)
Tak	29 (25,4)	10 (38,5)	13 (38,2)	8 (33,3)	8 (27,6)	13 (43,3)	81 (31,5)
Wiek, n (%)							
≤55	30 (26,3)	9 (34,6)	10 (29,4)	10 (41,7)	5 (17,2)	10 (33,3)	74 (28,8)
55–60	20 (17,5)	1 (3,8)	3 (8,8)	2 (8,3)	5 (17,2)	6 (20,0)	37 (14,4)
≥ 60	64 (56,1)	16 (61,5)	21 (61,8)	12 (50,0)	19 (65,5)	14 (46,7)	146 (56,8)
Przerzuty do wątroby, n (%)							
Nie	101 (88,6)	24 (92,3)	25 (73,5)	17 (70,8)	23 (79,3)	22 (73,3)	212 (82,5)
Tak	13 (11,4)	2 (7,7)	9 (26,5)	7 (29,2)	6 (20,7)	8 (26,7)	45 (17,5)

Dane demograficzne	CHRYSLIS	TKI	IO	Nie-Pt Chemo	VEGFi + Chemo	Inne	Łącznie
Płeć							
Mężczyzna	44 (38,6)	8 (30,8)	17 (50,0)	14 (58,3)	10 (34,5)	9 (30,0)	102 (39,7)
Kobieta	70 (61,4)	18 (69,2)	17 (50,0)	10 (41,7)	19 (65,5)	21 (70,0)	155 (60,3)

Tabela 91.
Charakterystyka wyjściowe chorych z kohorty US z podziałem na klasę leków

Dane demograficzne	CHRYSLIS	TKI	IO	Nie-Pt Chemo	VEGFi + Chemo	Inne	Łącznie
N	114	34	55	52	29	36	320
Liczba wcześniejszych linia leczenia, n (%)							
1	48 (42,1)	14 (41,2)	31 (56,4)	11 (21,2)	12 (41,4)	14 (38,9)	130 (40,6)
2	34 (29,8)	13 (38,2)	13 (23,6)	18 (34,6)	12 (41,4)	8 (22,2)	98 (30,6)
3	15 (13,2)	5 (14,7)	4 (7,3)	14 (26,9)	2 (6,9)	8 (22,2)	48 (15,0)
4+	17 (14,9)	2 (5,9)	7 (12,7)	9 (17,3)	3 (10,3)	6 (16,7)	44 (13,8)
Przerzuty do mózgu, n (%)							
Nie	85 (74,6)	17 (50,0)	39 (70,9)	34 (65,4)	17 (58,6)	19 (52,8)	211 (65,9)
Tak	29 (25,4)	17 (50,0)	16 (29,1)	18 (34,6)	12 (41,4)	17 (47,2)	109 (34,1)
Wiek, n (%)							
<60	48 (42,1)	10 (29,4)	20 (36,4)	17 (32,7)	14 (48,3)	16 (44,4)	125 (39,1)
60–70	38 (33,3)	15 (44,1)	15 (27,3)	12 (23,1)	12 (41,4)	9 (25,0)	101 (31,6)
≥ 70	28 (24,6)	9 (26,5)	20 (36,4)	23 (44,2)	3 (10,3)	11 (30,6)	94 (29,4)
ECOG, n (%)							
0	33 (28,9)	14 (41,2)	12 (21,8)	14 (26,9)	8 (27,6)	13 (36,1)	94 (29,4)
1	81 (71,1)	20 (58,8)	43 (78,2)	38 (73,1)	21 (72,4)	23 (63,9)	226 (70,6)

Tabela 92.
Charakterystyka wyjściowe chorych z kohorty EU+US z podziałem na klasę leków

Dane demograficzne	CHRYSLIS	TKI	IO	Nie-Pt Chemo	VEGF _i + Chemo	Inne	Łącznie
N	114	60	89	76	58	66	463
Liczba wcześniejszych linia leczenia, n (%)							

Dane demograficzne	CHRYSLIS	TKI	IO	Nie-Pt Chemo	VEGFi + Chemo	Inne	Łącznie
1	48 (42,1)	27 (45,0)	49 (55,1)	25 (32,9)	28 (48,3)	26 (39,4)	203 (43,8)
2	34 (29,8)	20 (33,3)	23 (25,8)	23 (30,3)	22 (37,9)	20 (30,3)	142 (30,7)
3	15 (13,2)	8 (13,3)	10 (11,2)	18 (23,7)	4 (6,9)	12 (18,2)	67 (14,5)
4+	17 (14,9)	5 (8,3)	7 (7,9)	10 (13,2)	4 (6,9)	8 (12,1)	51 (11,0)
Przerzuty do mózgu, n (%)							
Nie	85 (74,6)	33 (55,0)	60 (67,4)	50 (65,8)	38 (65,5)	36 (54,5)	302 (65,2)
Tak	29 (25,4)	27 (45,0)	29 (32,6)	26 (34,2)	20 (34,5)	30 (45,5)	161 (34,8)
Wiek, n (%)							
≤55	30 (26,3)	18 (30,0)	24 (27,0)	18 (23,7)	17 (29,3)	20 (30,3)	127 (27,4)
55–60	20 (17,5)	4 (6,7)	16 (18,0)	13 (17,1)	7 (12,1)	14 (21,2)	74 (16,0)
≥ 60	64 (56,1)	38 (63,3)	49 (55,1)	45 (59,2)	34 (58,6)	32 (48,5)	262 (56,6)
Płeć, n (%)							
Mężczyzna	44 (38,6)	23 (38,3)	38 (42,7)	33 (43,4)	19 (32,8)	24 (36,4)	181 (39,1)
Kobieta	70 (61,4)	37 (61,7)	51 (57,3)	43 (56,6)	39 (67,2)	42 (63,6)	282 (60,9)

14.4.2.2. Zestawienie charakterystyk chorych po dopasowaniu z podziałem na klasę leków

Tabela 93.

Charakterystyka chorych po dopasowania dla kohorty EU+US z podziałem na klasę leków

Dane demograficzne	CHRYSLIS	TKI	IO	Nie-Pt Chemo	VEGFi + Chemo	Inne	Łącznie
N	114	60	89	76	58	66	463
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)							
1	48 (42,1)	29 (47,6)	37 (41,9)	32 (42,3)	24 (42,1)	28 (41,8)	198 (42,8)

Dane demograficzne	CHRYSLIS	TKI	IO	Nie-Pt Chemo	VEGF _i + Chemo	Inne	Łącznie
2	34 (29,8)	20 (32,5)	27 (30,6)	23 (30)	19 (32,7)	21 (31,2)	144 (31,1)
3	15 (13,2)	6 (10,2)	12 (13,4)	10 (12,7)	7 (12)	8 (12)	58 (12,5)
4+	17 (14,9)	6 (9,7)	13 (14,1)	11 (15)	8 (13,1)	10 (15)	65 (14,0)
Przerzuty do mózgu, n (%)							
Nie	85 (74,6)	45 (75,5)	66 (74,2)	57 (75,4)	43 (74,7)	49 (75)	345 (74,5)
Tak	29 (25,4)	15 (24,5)	23 (25,8)	19 (24,6)	15 (25,3)	17 (25)	118 (25,5)
Wiek, n (%)							
≤55	30 (26,3)	13 (21,8)	22 (25)	19 (24,7)	15 (25,4)	17 (26,1)	116 (25,1)
55–60	20 (17,5)	13 (21,3)	16 (18,4)	13 (17,6)	9 (15,1)	12 (18,6)	83 (17,9)
≥ 60	64 (56,1)	34 (57)	50 (56,6)	44 (57,7)	35 (59,5)	37 (55,3)	294 (63,5)
Płeć, n (%)							
Mężczyzna	44 (38,6)	23 (38,4)	33 (37,5)	31 (40,5)	22 (37,5)	24 (37,1)	177 (38,2)
Kobieta	70 (61,4)	37 (61,6)	56 (62,5)	45 (59,5)	36 (62,5)	42 (62,9)	286 (61,8)

14.4.3. Charakterystyka chorych – badanie *CHRYsalis* vs dane z poszczególnych rejestrów

14.4.3.1. Zestawienie charakterystyk wyjściowych

W poniższym rozdziale zestawiono wyjściowe charakterystyki chorych z badania *CHRYsalis* oraz chorych z poszczególnych rejestrów (przed dopasowaniem różnic w charakterystyce chorych).

Tabela 94.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania *CHRYsalis* oraz bazy PHE

Dane demograficzne	<i>CHRYsalis</i>	PHE (ramię PC)
N	114	13
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)		
1	48 (42,1)	6 (46,2)
2	34 (29,8)	4 (30,8)
3+	32 (28,1)	3 (23,1)
Przerzuty do mózgu, n (%)		
Nie	85 (74,6)	12 (92,3)
Tak	29 (25,4)	1 (7,7)
Wiek, n (%)		
≤55	30 (26,3)	5 (38,5)
55–≤60	20 (17,5)	4 (30,8)
> 60	64 (56,1)	4 (30,8)
ECOG, n (%)		
0	33 (28,9)	2 (15,4)
1	81 (71,1)	11 (84,6)
Przerzuty do wątroby, n (%)		
Nie	101 (88,6)	10 (76,9)
Tak	13 (11,4)	3 (23,1)
Płeć, n (%)		
Mężczyzna	44 (38,6)	3 (23,1)
Kobieta	70 (61,4)	10 (76,9)
BMI, n (%)		
Niedowaga (<18,5)	11 (9,6)	0 (0,0)
Prawidłowe (18,5 - <25)	65 (57)	5 (38,5)
Nadwaga (25 - <30)	25 (21,9)	2 (15,4)
Otyłość (>30)	13 (11,4)	6 (46,2)

Tabela 95.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania *CHRYSLIS* oraz bazy nNGM

Dane demograficzne	<i>CHRYSLIS</i>	nNGM (ramię PC)
N	114	109
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)		
1	48 (42,1)	54 (49,5)
2	34 (29,8)	32 (29,4)
3+	15 (13,2)	18 (16,5)
4+	17 (14,9)	5 (4,6)
Przerzuty do mózgu, n (%)		
Nie	85 (74,6)	69 (63,3)
Tak	29 (25,4)	40 (36,7)
Przerzuty do wątroby, n (%)		
Nie	101 (88,6)	86 (78,9)
Tak	13 (11,4)	23 (21,1)
Wiek, n (%)		
≤60	48 (42,1)	31 (28,4)
60 <70	38 (33,3)	31 (28,4)
≥70	28 (24,6)	47 (43,1)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)		
1	42 (36,8)	28 (25,7)
2	45 (39,5)	41 (37,6)
3	18 (15,8)	23 (21,1)
4+	9 (7,9)	17 (15,6)
Płeć, n (%)		
Męczyzna	44 (38,6)	49 (45,0)
Kobieta	70 (61,4)	60 (55,0)
Stadium raka określone podczas wstępnego rozpoznania, n (%)		
I	8 (7,0)	2 (1,8)
II	6 (5,3)	7 (6,4)
IIIA	6 (5,3)	17 (15,6)
IIIB/IV	94 (82,5)	83 (76,1)

Tabela 96.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania *CHRYSLIS* oraz bazy CRISP

Dane demograficzne	<i>CHRYSLIS</i>	CRISP (ramię PC)
N	114	21
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)		
1	48 (42,1)	13 (61,9)

Dane demograficzne	CHRYSLIS	CRISP (ramie PC)
2	34 (29,8)	8 (38,1)
3+	32 (28,1)	0
Przerzuty do mózgu, n (%)		
Nie	85 (74,6)	10 (47,6)
Tak	29 (25,4)	11 (52,4)
Wiek, n (%)		
≤55	30 (26,3)	9 (42,9)
55–≤60	20 (17,5)	9 (42,9)
> 60	64 (56,1)	3 (14,3)
Przerzuty do wątroby, n (%)		
Nie	101 (88,6)	15 (71,4)
Tak	13 (11,4)	6 (28,6)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)		
1	42 (36,8)	4 (19)
2	45 (39,5)	3 (14,3)
3	18 (15,8)	6 (28,6)
4+	9 (7,9)	8 (38,1)
BMI, n (%)		
Niedowaga (<18.5)	11 (9,6)	1 (4,8)
Prawidłowe (18.5- <25)	65 (57)	14 (66,7)
Nadwaga (25- <30)	25 (21,9)	4 (19)
Otyłość (>30)	13 (11,4)	1 (4,8)
Dane brakujące	0	1 (4,8)
Płeć, n (%)		
Mężczyzna	44 (38,6)	6 (28,6)
Kobieta	70 (61,4)	15 (71,4)

Tabela 97.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS oraz bazy ESME

Dane demograficzne	CHRYSLIS EAS	ESME (ramie PC)
N	114	52
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)		
1	48 (42,1)	40 (76,9)
2	34 (29,8)	9 (17,3)
3+	32 (28,1)	3 (5,8)
Przerzuty do mózgu, n (%)		
Nie	85 (74,6)	34 (65,4)

Dane demograficzne	CHRYSLIS EAS	ESME (ramie PC)
Tak	29 (25,4)	18 (34,6)
Wiek, n (%)		
≤60	48 (42,1)	25 (48,1)
60 <70	38 (33,3)	18 (34,6)
≥ 70	28 (24,6)	9 (17,3)
Przerzuty do wątroby, n (%)		
Nie	101 (88,6)	38 (73,1)
Tak	13 (11,4)	14 (26,9)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)		
1	42 (36,8)	19 (36,5)
2	45 (39,5)	5 (9,6)
3	18 (15,8)	15 (28,8)
4+	9 (7,9)	13 (25,0)

14.4.3.2. Zestawienie charakterystyk chorych po dopasowaniu

W tej części zestawiono charakterystyki chorych z badania *CHRYSLIS* oraz RWE (amiwantamab vs PC). Korektę danych demograficznych przeprowadzono dla ramienia RWE za pomocą metody IPW (podejście ATT). Populację z RWE dopasowano do populacji z badania *CHRYSLIS*, a więc skorygowano jedynie ramię RWE.

Tabela 98.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania *CHRYSLIS* vs ważona charakterystyka chorych z bazy nNGM (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT

Dane demograficzne	CHRYSLIS	nNGM	Łącznie
N	114	109	223
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)			
1	48 (42,1)	48 (44,2)	96 (43,1)
2	34 (29,8)	32 (29,8)	66 (29,8)
3	15 (13,2)	14 (13,2)	29 (13,2)
4+	17 (14,9)	14 (12,9)	31 (13,9)
Przerzuty do mózgu, n (%)			
Nie	85 (74,6)	77 (70,8)	162 (72,7)
Tak	29 (25,4)	32 (29,2)	61 (27,3)
Przerzuty do wątroby, n (%)			
Nie	101 (88,6)	97 (88,6)	198 (88,6)

Dane demograficzne	CHRYSLIS	nNGM	Łącznie
Tak	13 (11,4)	12 (11,4)	25 (11,4)
Wiek, n (%)			
<60	48 (42,1)	38 (34,7)	86 (38,5)
60–70	38 (33,3)	44 (40,8)	82 (37,0)
≥70	28 (24,6)	27 (24,5)	55 (24,5)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)			
1	42 (36,8)	35 (31,8)	77 (34,4)
2	45 (39,5)	47 (42,9)	92 (41,1)
3	18 (15,8)	19 (17,8)	37 (16,8)
4+	9 (7,9)	8 (7,5)	17 (7,7)
Płeć, n (%)			
Mężczyzna	44 (38,6)	42 (38,7)	86 (38,7)
Kobieta	70 (61,4)	67 (61,3)	137 (61,3)
Stadium raka określone podczas wstępnego rozpoznania, n (%)			
I	8 (7,0)	6 (5,6)	14 (6,3)
II	6 (5,3)	9 (8,3)	15 (6,8)
IIIA	6 (5,3)	7 (6,2)	13 (5,7)
IIIB/IV	94 (82,5)	87 (79,8)	181 (81,2)

Tabela 99.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS vs ważona charakterystyka chorych z bazy CRISP (komparator PC) po dopasowaniu metodą IPW – ATT

Dane demograficzne	CHRYSLIS EAS	CRISP	Łącznie
N	114	21	135
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)			
1	48 (42,1)	13 (59,8)	61 (44,9)
2	34 (29,8)	8 (40,2)	42 (31,4)
3+	32 (28,1)	0	32 (23,7)
Wiek, n (%)			
≤55	30 (26,3)	6 (27,7)	36 (26,5)
55 - ≥60	20 (17,5)	2 (7,7)	22 (16)
>60	64 (56,1)	14 (64,6)	78 (57,5)
Przerzuty do mózgu, n (%)			
Nie	85 (74,6)	18 (87,2)	103 (76,5)
Tak	29 (25,4)	3 (12,8)	32 (23,5)
Przerzuty do wątroby, n (%)			
Nie	101 (88,6)	20 (96,5)	121 (89,8)

Dane demograficzne	CHRYSLIS EAS	CRISP	Łącznie
Tak	13 (11,4)	1 (3,5)	14 (10,2)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)			
1	42 (36,8)	8 (39,2)	50 (37,2)
2	45 (39,5)	10 (47,5)	55 (40,7)
3	18 (15,8)	2 (10,3)	20 (14,9)
4+	9 (7,9)	1 (3)	10 (7,1)
BMI, n (%)			
Niedowaga (<18.5)	11 (9,6)	2 (11,2)	13 (9,9)
Prawidłowe (18.5- <25)	65 (57)	16 (75,2)	81 (59,8)
Nadwaga (25- <30)	25 (21,9)	1 (4,1)	26 (19,2)
Otyłość (>30)	13 (11,4)	2 (9,5)	15 (11,1)
Dane brakujące	0	0 (0)	0 (0)
Płeć, n (%)			
Męczyzna	44 (38,6)	13 (62)	57 (42,2)
Kobieta	70 (61,4)	8 (38)	78 (57,8)

Tabela 100.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS vs ważona charakterystyka chorych z bazy CRISP (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT

Dane demograficzne	CHRYSLIS	ESME	Łącznie
N	114	52	166
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)			
1	48 (42,1)	24,7 (47,5)	72,7 (43,8)
2	34 (29,8)	15,2 (29,1)	49,2 (29,6)
3+	32 (28,1)	12,1 (23,4)	44,1 (26,6)
Przerzuty do mózgu, n (%)			
Nie	85 (74,6)	32,7 (62,8)	117,7 (70,9)
Tak	29 (25,4)	19,3 (37,2)	48,3 (29,1)
Przerzuty do wątroby, n (%)			
Nie	101 (88,6)	35,2 (67,7)	136,2 (82,1)
Tak	13 (11,4)	16,8 (32,3)	29,8 (17,9)
Wiek, n (%)			
<60	48,0 (42,1)	17,4 (33,4)	65,4 (39,4)
60 - <70	38,0 (33,3)	23,4 (44,9)	61,4 (37,0)
≥70	28,0 (24,6)	11,3 (21,7)	39,3 (23,7)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)			
0 lub 1	42 (36,8)	15,7 (30,1)	57,7 (34,7)
2	45 (39,5)	21,6 (41,5)	66,6 (40,1)
3	18 (15,8)	10,6 (20,4)	28,6 (17,2)

Dane demograficzne	CHRYSLIS	ESME	Łącznie
4+	9 (7,9)	4,1 (8,0)	13,1 (7,9)

14.5. Zestawienie charakterystyk chorych z badania *CHRYSLIS* (populacja SEAS) vs komparator

W niniejszym rozdziale zaprezentowano zestawienie charakterystyk chorych dla interwencji badanej pochodzące z badania *CHRYSLIS* (populacja SEAS, n=81) z charakterystyką chorych w ramieniu komparatora.

14.5.1. Charakterystyka chorych – badanie *CHRYSLIS* vs kohorta EU, kohorta US i kohorta EU+US

14.5.1.1. Zestawienie charakterystyk wyjściowych chorych

W poniższym rozdziale zestawiono wyjściowe charakterystyki chorych z badania *CHRYSLIS* oraz kohorty EU, kohorty US oraz kohorty EU+US, czyli przed dopasowaniem różnic w charakterystyce chorych. Przedstawiono również dane wyjściowe chorych z bazy ESME.

Charakterystyki wyjściowe chorych z uwzględnieniem powyższych kohort oraz klas leków przedstawiono w Załącznikach 14.4i 14.5.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 101.
Charakterystyka wyjściowa chorych z badania *CHRYSLIS* oraz kohorty EU

Dane demograficzne	<i>CHRYSLIS</i>	Kohorta EU ⁴⁸
N	81	143
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)		
1	31 (38,3)	73 (51)
2	24 (29,6)	44 (30,8)
3	11 (13,6)	19 (13,3)
4+	15 (18,5)	7 (4,9)
Przerzuty do mózgu, n (%)		
Nie	63 (77,8)	91 (63,6)
Tak	18 (22,2)	52 (36,4)
Przerzuty do wątroby, n (%)		

⁴⁸ Bez chorych z bazy ESME

Dane demograficzne	CHRYSLIS	Kohorta EU ⁴⁸
Nie	73 (90,1)	111 (77,6)
Tak	8 (9,9)	32 (22,4)
Wiek, n (%)		
≤55	19 (23,5)	44 (30,8)
55 ≤60	16 (19,8)	17 (11,9)
>60	46 (56,8)	82 (57,3)
Płeć, n (%)		
Mężczyzna	33 (40,7)	58 (40,6)
Kobieta	48 (59,3)	85 (59,4)

Tabela 102.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS oraz kohorty US

Dane demograficzne	CHRYSLIS	Kohorta US
N	81	206
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)		
1	31 (38,3)	82 (39,8)
2	24 (29,6)	64 (31,1)
3	11 (13,6)	33 (16)
4+	15 (18,5)	27 (13,1)
Przerzuty do mózgu, n (%)		
Nie	63 (77,8)	126 (61,2)
Tak	18 (22,2)	80 (38,8)
Wiek, n (%)		
<60	33 (40,7)	77 (37,4)
60–70	26 (32,1)	63 (30,6)
≥70	22 (27,2)	66 (32)
ECOG, n (%)		
0	26 (32,1)	61 (29,6)
1	55 (67,9)	145 (70,4)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)		
1	33 (40,7)	61 (29,6)
2	30 (37)	40 (19,4)
3	13 (16)	44 (21,4)
4	5 (6,2)	47 (22,8)
Dane brakujące	0 (0,0)	14 (6,8)
Stężenie hemoglobiny, n (%)		
Prawidłowe/wysokie	47 (58)	96 (46,6)

Dane demograficzne	CHRYSLIS	Kohorta US
Niskie	34 (42)	110 (53,4)
Płeć, n (%)		
Mężczyzna	33 (40,7)	79 (38,3)
Kobieta	48 (59,3)	127 (61,7)
Stadium raka określone podczas wstępnego rozpoznania, n (%)		
I	7 (8,6)	23 (11,2)
II	5 (6,2)	10 (4,9)
IIIA	4 (4,9)	13 (6,3)
IIIB/IV	65 (80,2)	160 (77,7)

Tabela 103.
Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS oraz kohorty EU+US

Dane demograficzne	CHRYSLIS	Kohorta EU+US ⁴⁹
N	81	349
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)		
1	31 (38,3)	155 (44,4)
2	24 (29,6)	108 (30,9)
3	11 (13,6)	52 (14,9)
4+	15 (18,5)	34 (9,7)
Przerzuty do mózgu, n (%)		
Nie	63 (77,8)	217 (62,2)
Tak	18 (22,2)	132 (37,8)
Wiek, n (%)		
≤55	19 (23,5)	97 (27,8)
55 ≤60	16 (19,8)	54 (15,5)
>60	46 (56,8)	198 (56,7)
Płeć, n (%)		
Mężczyzna	33 (40,7)	137 (39,3)
Kobieta	48 (59,3)	212 (60,7)

⁴⁹ Bez chorych z bazy ESME

Tabela 104.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania *CHRYSLIS* oraz bazy ESME

Dane demograficzne	<i>CHRYSLIS</i>	Baza ESME (ramię PC)
N	81	52
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)		
1	31 (38,3)	40 (76,9)
2	24 (29,6)	9 (17,3)
3+	26 (32,1)	3 (5,8)
Przerzuty do mózgu, n (%)		
Nie	63 (77,8)	34 (65,4)
Tak	18 (22,2)	18 (34,6)
Wiek		
≤60	33 (40,7)	25 (48,1)
60 <70	26 (32,1)	18 (34,6)
≥ 70	22 (27,2)	9 (17,3)
Przerzuty do wątroby, n (%)		
Nie	73 (90,1)	38 (73,1)
Tak	9 (9,9)	14 (26,9)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)		
1	33 (40,7)	19 (36,5)
2	30 (37,0)	5 (9,6)
3	13 (16,0)	15 (28,8)
4+	5 (6,2)	13 (25,0)

14.5.1.2. Zestawienie charakterystyk chorych po dopasowaniu

W tej części zestawiono charakterystyki chorych z badania *CHRYSLIS* oraz RWE (amiwtanamab vs PC). Korektę danych demograficznych przeprowadzono dla ramienia RWE za pomocą metody IPW (podejście ATT). Tak jak opisano w Rozdziale 5 populację z RWE dopasowano do populacji z badania *CHRYSLIS*, a więc skorygowano jedynie ramię RWE. Po dopasowaniu osiągnięto odpowiednią równowagę w charakterystyce chorych między grupami.⁵⁰

Zbiorczą kohortę EU+US oraz kohortę EU utworzono poprzez połączenie wszystkich dostępnych źródeł danych, dla których były dostępne indywidualne dane chorych (IPD).

⁵⁰ Wykresy dystrybucji danych demograficznych przed oraz po dopasowaniu przedstawiono w Appendix B.2. [Analiza od Wnioskodawcy b]

Wszystkie zmienne, które były wspólnie dostępne dla źródeł danych zostały uwzględnione podczas dopasowania.

Charakterystykę chorych po dopasowaniu z uwzględnieniem klas leków przedstawiono w Rozdziale 14.4.2.2.

Tabela 105.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania *CHRYSLIS* vs ważona charakterystyka chorych z kohorty EU (komparator PC) po dopasowaniu metodą IPW – ATT

Dane demograficzne	<i>CHRYSLIS</i>	Kohorta EU ⁵¹	Łącznie
N	81	143	224
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)			
1	31 (38,3)	53 (37,3)	84 (37,7)
2	24 (29,6)	44 (30,5)	68 (30,2)
3	11 (13,6)	19 (13,3)	30 (13,4)
4+	15 (18,5)	27 (18,9)	42 (18,8)
Przerzuty do mózgu, n (%)			
Nie	63 (77,8)	112 (78,3)	175 (78,1)
Tak	18 (22,2)	31 (21,7)	49 (21,9)
Przerzuty do wątroby, n (%)			
Nie	73 (90,1)	129 (90,3)	202 (90,2)
Tak	8 (9,9)	14 (9,7)	22 (9,8)
Wiek, n (%)			
≤55	19 (23,5)	29 (20)	48 (21,3)
55 ≤60	16 (19,8)	30 (20,8)	46 (20,4)
>60	46 (56,8)	85 (59,2)	131 (58,3)
Płeć, n (%)			
Mężczyzna	33 (40,7)	60 (41,8)	93 (41,4)
Kobieta	48 (59,3)	83 (58,2)	131 (58,6)

⁵¹ Bez chorych z bazy ESME

Tabela 106.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania *CHRYSLIS* vs ważona charakterystyka chorych z kohorty US (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT

Dane demograficzne	<i>CHRYSLIS</i>	Kohorta US	Łącznie
N	81	206	287
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)			
1	31 (38,3)	82 (39,9)	113 (39,4)
2	24 (29,6)	62 (30,1)	86 (30)
3	11 (13,6)	27 (12,9)	38 (13,1)
4+	15 (18,5)	35 (17)	50 (17,5)
Przerzuty do mózgu, n (%)			
Nie	63 (77,8)	162 (78,5)	225 (78,3)
Tak	18 (22,2)	44 (21,5)	62 (21,7)
Wiek, n (%)			
<60	33 (40,7)	79 (38,3)	112 (39)
60–70	26 (32,1)	70 (33,8)	96 (33,3)
≥70	22 (27,2)	58 (27,9)	80 (27,7)
ECOG, n (%)			
0	26 (32,1)	62 (30,2)	88 (30,7)
1	55 (67,9)	144 (69,8)	199 (69,3)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)			
1	33 (40,7)	85 (41,1)	118 (41)
2	30 (37)	75 (36,6)	105 (36,7)
3	13 (16)	34 (16,3)	47 (16,2)
4	5 (6,2)	12 (6)	17 (6)
Dane brakujące	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stężenie hemoglobiny, n (%)			
Prawidłowe/wysokie	47 (58)	122 (59)	169 (58,7)
Niskie	34 (42)	84 (41)	118 (41,3)
Płeć, n (%)			
Mężczyzna	33 (40,7)	87 (42,3)	120 (41,9)
Kobieta	48 (59,3)	119 (57,7)	167 (58,1)
Stadium raka określone podczas wstępnego rozpoznania, n (%)			
I	7 (8,6)	20 (9,7)	27 (9,4)
II	5 (6,2)	14 (6,8)	19 (6,6)
IIIA	4 (4,9)	10 (4,9)	14 (4,9)
IIIB/IV	65 (80,2)	162 (78,7)	227 (79,1)

Tabela 107.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania *CHRYSLIS* vs ważona charakterystyka chorych z kohorty EU+US (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT

Dane demograficzne	<i>CHRYSLIS</i>	Kohorta EU+US ⁵²	Łącznie
N	81	349	430
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)			
1	31 (38,3)	133 (38,1)	164 (38,1)
2	24 (29,6)	105 (30,1)	129 (30,0)
3	11 (13,6)	46 (13,1)	57 (13,2)
4+	15 (18,5)	65 (18,7)	80 (18,7)
Przerzuty do mózgu, n (%)			
Nie	63 (77,8)	272 (77,9)	335 (77,9)
Tak	18 (22,2)	77 (22,1)	95 (22,1)
Wiek, n (%)			
≤55	19 (23,5)	77 (22,1)	96 (22,3)
55 ≤60	16 (19,8)	72 (20,6)	88 (20,4)
>60	46 (56,8)	200 (57,3)	246 (57,2)
Płeć, n (%)			
Mężczyzna	33 (40,7)	143 (41,1)	176 (41)
Kobieta	48 (59,3)	206 (58,9)	254 (59)

⁵² Bez chorych z bazy ESME

14.5.2. Charakterystyka chorych z podziałem na klasę leków

14.5.2.1. Zestawienie charakterystyk wyjściowych chorych

Tabela 108.

Charakterystyka wyjściowe chorych z kohorty EU z podziałem na klasę leków

Dane demograficzne	CHRYSLIS	TKI	IO	Nie-Pt Chemo	VEGF _i + Chemo	Inne	Łącznie
N	81	26	34	24	29	30	224
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)							
1	31 (38,3)	13 (50)	18 (52,9)	14 (58,3)	16 (55,2)	12 (40)	104 (46,4)
2	24 (29,6)	7 (26,9)	10 (29,4)	5 (20,8)	10 (34,5)	12 (40)	68 (30,4)
3	11 (13,6)	3 (11,5)	6 (17,6)	4 (16,7)	2 (6,9)	4 (13,3)	30 (13,4)
4+	15 (18,5)	3 (11,5)	0 (0,0)	1 (4,2)	1 (3,4)	2 (6,7)	22 (9,8)
Przerzuty do mózgu, n (%)							
Nie	63 (77,8)	16 (61,5)	21 (61,8)	16 (66,7)	21 (72,4)	17 (56,7)	154 (68,8)
Tak	18 (22,2)	10 (38,5)	13 (38,2)	8 (33,3)	8 (27,6)	13 (43,3)	70 (31,3)
Wiek, n (%)							
≤55	19 (23,5)	9 (34,6)	10 (29,4)	10 (41,7)	5 (17,2)	10 (33,3)	63 (28,1)
55–60	16 (19,8)	1 (3,8)	3 (8,8)	2 (8,3)	5 (17,2)	6 (20)	33 (14,7)
≥ 60	46 (56,8)	16 (61,5)	21 (61,8)	12 (50)	19 (65,5)	14 (46,7)	128 (57,1)
Przerzuty do wątroby, n (%)							
Nie	73 (90,1)	24 (92,3)	25 (73,5)	17 (70,8)	23 (79,3)	22 (73,3)	184 (82,1)
Tak	8 (9,9)	2 (7,7)	9 (26,5)	7 (29,2)	6 (20,7)	8 (26,7)	40 (17,9)

Dane demograficzne	CHRYSLIS	TKI	IO	Nie-Pt Chemo	VEGF _i + Chemo	Inne	Łącznie
Płeć							
Mężczyzna	33 (40,7)	8 (30,8)	17 (50)	14 (58,3)	10 (34,5)	9 (30)	91 (40,6)
Kobieta	48 (59,3)	18 (69,2)	17 (50)	10 (41,7)	19 (65,5)	21 (70)	133 (59,4)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)							
1	33 (40,7)	5 (19,2)	7 (20,6)	3 (12,5)	8 (27,6)	9 (30)	65 (29)
2	30 (37)	11 (42,3)	13 (38,2)	9 (37,5)	7 (24,1)	4 (13,3)	74 (33)
3	13 (16)	6 (23,1)	9 (26,5)	5 (20,8)	6 (20,7)	3 (10)	42 (18,8)
4+	5 (6,2)	2 (7,7)	3 (8,8)	5 (20,8)	5 (17,2)	10 (33,3)	30 (13,4)
Dane brakujące	0 (0,0)	2 (7,7)	2 (5,9)	2 (8,3)	3 (10,3)	4 (13,3)	13 (5,8)

Tabela 109.
Charakterystyka wyjściowe chorych z kohorty US z podziałem na klasę leków

Dane demograficzne	CHRYSLIS	TKI	IO	Nie-Pt Chemo	VEGFi + Chemo	Inne	Łącznie
N	81	34	55	52	29	36	320
Liczba wcześniejszych linia leczenia, n (%)							
1	31 (38,3)	14 (41,2)	31 (56,4)	11 (21,2)	12 (41,4)	14 (38,9)	113 (39,4)
2	24 (29,6)	13 (38,2)	13 (23,6)	18 (34,6)	12 (41,4)	8 (22,2)	88 (30,7)
3	11 (13,6)	5 (14,7)	4 (7,3)	14 (26,9)	2 (6,9)	8 (22,2)	44 (15,3)
4+	15 (18,5)	2 (5,9)	7 (12,7)	9 (17,3)	3 (10,3)	6 (16,7)	42 (14,6)
Przerzuty do mózgu, n (%)							
Nie	63 (77,8)	17 (50)	39 (70,9)	34 (65,4)	17 (58,6)	19 (52,8)	189 (65,9)
Tak	18 (22,2)	17 (50)	16 (29,1)	18 (34,6)	12 (41,4)	17 (47,2)	98 (34,1)
Wiek, n (%)							

Dane demograficzne	CHRYSLIS	TKI	IO	Nie-Pt Chemo	VEGFi + Chemo	Inne	Łącznie
<60	33 (40,7)	10 (29,4)	20 (36,4)	17 (32,7)	14 (48,3)	16 (44,4)	110 (38,3)
60–70	26 (32,1)	15 (44,1)	15 (27,3)	12 (23,1)	12 (41,4)	9 (25)	89 (31)
≥ 70	22 (27,2)	9 (26,5)	20 (36,4)	23 (44,2)	3 (10,3)	11 (30,6)	88 (30,7)
ECOG, n (%)							
0	26 (32,1)	14 (41,2)	12 (21,8)	14 (26,9)	8 (27,6)	13 (36,1)	87 (30,3)
1	55 (67,9)	20 (58,8)	43 (78,2)	38 (73,1)	21 (72,4)	23 (63,9)	200 (69,7)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)							
1	33 (40,7)	11 (32,4)	20 (36,4)	12 (23,1)	8 (27,6)	10 (27,8)	94 (32,8)
2	30 (37)	10 (29,4)	10 (18,2)	11 (21,2)	4 (13,8)	5 (13,9)	70 (24,4)
3	13 (16)	6 (17,6)	8 (14,5)	17 (32,7)	6 (20,7)	7 (19,4)	57 (19,9)
4	5 (6,2)	4 (11,8)	10 (18,2)	11 (21,2)	9 (31)	13 (36,1)	52 (18,1)
Dane brakujące	0	3 (8,8)	7 (12,7)	1 (1,9)	2 (6,9)	1 (2,8)	14 (4,9)
Stężenie hemoglobiny, n (%)							
Prawidłowe/wysokie	47 (58)	17 (50)	27 (49,1)	24 (46,2)	16 (55,2)	12 (33,3)	143 (49,8)
Niskie	34 (42)	17 (50)	28 (50,9)	28 (53,8)	13 (44,8)	24 (66,7)	144 (50,2)
Płeć, n (%)							
Mężczyzna	33 (40,7)	15 (44,1)	21 (38,2)	19 (36,5)	9 (31)	15 (41,7)	112 (39)
Kobieta	48 (59,3)	19 (55,9)	34 (61,8)	33 (63,5)	20 (69)	21 (58,3)	175 (61)
Stadium raka określone podczas wstępnego rozpoznania, n (%)							
I	7 (8,6)	3 (8,8)	6 (10,9)	6 (11,5)	3 (10,3)	5 (13,9)	30 (10,5)
II	5 (6,2)	4 (11,8)	3 (5,5)	2 (3,8)	1 (3,4)	0	15 (5,2)
IIIA	4 (4,9)	6 (17,6)	0	4 (7,7)	3 (10,3)	0	17 (5,9)
IIIB/IV	65 (80,2)	21 (61,8)	46 (83,6)	40 (76,9)	22 (75,9)	31 (86,1)	225 (78,4)

Tabela 110.
Charakterystyka wyjściowe chorych z kohorty EU+US z podziałem na klasę leków

Dane demograficzne	CHRYSLIS	TKI	IO	Nie-Pt Chemo	VEGFi + Chemo	Inne	Łącznie
N	81	60	89	76	58	66	463
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)							
1	31 (38,3)	27 (45)	49 (55,1)	25 (32,9)	28 (48,3)	26 (39,4)	186 (43,3)
2	24 (29,6)	20 (33,3)	23 (25,8)	23 (30,3)	22 (37,9)	20 (30,3)	132 (30,7)
3	11 (13,6)	8 (13,3)	10 (11,2)	18 (23,7)	4 (6,9)	12 (18,2)	63 (14,7)
4+	15 (18,5)	5 (8,3)	7 (7,9)	10 (13,2)	4 (6,9)	8 (12,1)	49 (11,4)
Przerzuty do mózgu, n (%)							
Nie	63 (77,8)	33 (55)	60 (67,4)	50 (65,8)	38 (65,5)	36 (54,5)	280 (65,1)
Tak	18 (22,2)	27 (45)	29 (32,6)	26 (34,2)	20 (34,5)	30 (45,5)	150 (34,9)
Wiek, n (%)							
≤55	19 (23,5)	18 (30)	24 (27)	18 (23,7)	17 (29,3)	20 (30,3)	116 (27)
55–60	16 (19,8)	4 (6,7)	16 (18)	13 (17,1)	7 (12,1)	14 (21,2)	70 (16,3)
≥ 60	46 (56,8)	38 (63,3)	49 (55,1)	45 (59,2)	34 (58,6)	32 (48,5)	244 (56,7)
Płeć, n (%)							
Mężczyzna	33 (40,7)	23 (38,3)	38 (42,7)	33 (43,4)	19 (32,8)	24 (36,4)	170 (39,5)
Kobieta	48 (59,3)	37 (61,7)	51 (57,3)	43 (56,6)	39 (67,2)	42 (63,6)	260 (60,5)

14.5.2.2. Zestawienie charakterystyk chorych po dopasowaniu z podziałem na klasę leków

Tabela 111.

Charakterystyka chorych po dopasowania dla kohorty EU+US z podziałem na klasę leków

Dane demograficzne	CHRYSLIS	TKI	IO	Nie-Pt Chemo	VEGF _i + Chemo	Inne	Łącznie
N	81	60	89	76	58	66	463
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)							
1	31 (38,3)	26 (43,5)	34 (38,0)	29 (38,2)	22 (37,7)	24 (36,6)	166 (35,9)
2	24 (29,6)	21 (34,4)	27 (30,8)	23 (30,3)	20 (34,4)	21 (31,8)	136 (29,4)
3	11 (13,6)	6 (10,6)	12 (13,3)	10 (12,8)	7 (11,8)	8 (12,1)	54 (11,7)
4+	15 (18,5)	7 (11,5)	16 (18)	14 (18,7)	9 (16,1)	13 (19,5)	74 (16,0)
Przerzuty do mózgu, n (%)							
Nie	24 (36,6)	24 (36,6)	69 (77,9)	60 (78,5)	46 (78,5)	52 (78,5)	275 (59,4)
Tak	21 (31,8)	21 (31,8)	20 (22,1)	16 (21,5)	12 (21,5)	14 (21,5)	104 (22,5)
Wiek, n (%)							
≤55	19 (23,5)	11 (18,4)	19 (20,8)	16 (21,5)	12 (20,9)	15 (22)	92 (19,9)
55–60	16 (19,8)	13 (21,7)	19 (21,9)	15 (20,1)	10 (16,9)	14 (21,9)	87 (18,8)
≥ 60	46 (56,8)	36 (59,8)	51 (57,3)	44 (58,4)	36 (62,2)	37 (56,1)	250 (54,0)
Płeć, n (%)							
Mężczyzna	33 (40,7)	25 (41,1)	37 (41,3)	32 (42,6)	23 (39,4)	26 (39,7)	176 (38,0)
Kobieta	48 (59,3)	35 (58,9)	52 (58,7)	44 (57,4)	35 (60,6)	40 (60,3)	254 (54,9)

14.5.3. Charakterystyka chorych – badanie *CHRYSLIS* vs dane z poszczególnych rejestrów

14.5.3.1. Zestawienie charakterystyk wyjściowych

W poniższym rozdziale zestawiono wyjściowe charakterystyki chorych z badania *CHRYSLIS* oraz chorych z poszczególnych rejestrów (przed dopasowaniem różnic w charakterystyce chorych).

Tabela 112.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania *CHRYSLIS* oraz bazy PHE

Dane demograficzne	<i>CHRYSLIS</i>	PHE (ramię PC)
N	81	15
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)		
1	31 (38,3)	7 (46,7)
2	24 (29,6)	5 (33,3)
3+	26 (32,1)	3 (20)
Przerzuty do mózgu, n (%)		
Nie	63 (77,8)	14 (93,3)
Tak	18 (22,2)	1 (6,7)
Wiek, n (%)		
≤55	19 (23,5)	5 (33,3)
55–≤60	16 (19,8)	4 (26,7)
> 60	46 (56,8)	6 (40)
ECOG, n (%)		
0	26 (32,1)	2 (13,3)
1	55 (67,9)	11 (73,3)
Dane brakujące	0	2 (13,3)
Przerzuty do wątroby, n (%)		
Nie	73 (90,1)	12 (80)
Tak	8 (9,9)	3 (20)
Płeć, n (%)		
Mężczyzna	33 (40,7)	5 (33,3)
Kobieta	48 (59,3)	10 (66,7)
BMI, n (%)		
Niedowaga (<18,5)	4 (4,9)	0
Prawidłowe (18,5 - <25)	43 (53,1)	7 (46,7)
Nadwaga (25 - <30)	21 (25,9)	2 (13,3)

Dane demograficzne	CHRYSLIS	PHE (ramię PC)
Otyłość (>30)	13 (16)	6 (40)

Tabela 113.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS oraz bazy nNGM

Dane demograficzne	CHRYSLIS	nNGM (ramię PC)
N	81	109
1	31 (38,3)	54 (49,5)
2	24 (29,6)	32 (29,4)
3+	11 (13,6)	18 (16,5)
4+	15 (18,5)	5 (4,6)
Przerzuty do mózgu, n (%)		
Nie	63 (77,8)	69 (63,3)
Tak	18 (22,2)	40 (36,7)
Przerzuty do wątroby, n (%)		
Nie	73 (90,1)	86 (78,9)
Tak	8 (9,9)	23 (21,1)
Wiek, n (%)		
≤60	33 (40,7)	31 (28,4)
60 <70	26 (32,1)	31 (28,4)
≥70	22 (27,2)	47 (43,1)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)		
1	33 (40,7)	28 (25,7)
2	30 (37)	41 (37,6)
3	13 (16)	23 (21,1)
4+	5 (6,2)	17 (15,6)
Płeć, n (%)		
Mężczyzna	33 (40,7)	49 (45)
Kobieta	48 (59,3)	60 (55)
Stadium raka określone podczas wstępnego rozpoznania, n (%)		
I	7 (8,6)	2 (1,8)
II	5 (6,2)	7 (6,4)
IIIA	4 (4,9)	17 (15,6)
IIIB/IV	65 (80,2)	83 (76,1)

Tabela 114.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS oraz bazy CRISP

Dane demograficzne	CHRYSLIS	CRISP (ramie PC)
N	81	21
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)		
1	31 (38,3)	13 (61,9)
2	24 (29,6)	8 (38,1)
3+	26 (32,1)	0
Przerzuty do mózgu, n (%)		
Nie	63 (77,8)	10 (47,6)
Tak	18 (22,2)	11 (52,4)
Wiek, n (%)		
≤55	19 (23,5)	9 (42,9)
55–≤60	16 (19,8)	9 (42,9)
> 60	46 (56,8)	3 (14,3)
Przerzuty do wątroby, n (%)		
Nie	73 (90,1)	15 (71,4)
Tak	8 (9,9)	6 (28,6)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)		
1	33 (40,7)	4 (19)
2	30 (37)	3 (14,3)
3	13 (16)	6 (28,6)
4+	5 (6,2)	8 (38,1)
BMI, n (%)		
Niedowaga (<18.5)	4 (4,9)	1 (4,8)
Prawidłowe (18.5- <25)	43 (53,1)	14 (66,7)
Nadwaga (25- <30)	21 (25,9)	4 (19)
Otyłość (>30)	13 (16)	1 (4,8)
Dane brakujące	0	1 (4,8)
Płeć, n (%)		
Mężczyzna	33 (40,7)	6 (28,6)
Kobieta	48 (59,3)	15 (71,4)

Tabela 115.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS oraz bazy ESME

Dane demograficzne	CHRYSLIS EAS	ESME (ramie PC)
N	81	52
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)		
1	31 (38,3)	40 (76,9)

Dane demograficzne	CHRYSLIS EAS	ESME (ramie PC)
2	24 (29,6)	9 (17,3)
3+	26 (32,1)	3 (5,8)
Przerzuty do mózgu, n (%)		
Nie	63 (77,8)	34 (65,4)
Tak	18 (22,2)	18 (34,6)
Wiek, n (%)		
≤60	33 (40,7)	25 (48,1)
60 <70	26 (32,1)	18 (34,6)
≥ 70	22 (27,2)	9 (17,3)
Przerzuty do wątroby, n (%)		
Nie	73 (90,1)	38 (73,1)
Tak	8 (9,9)	14 (26,9)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)		
1	33 (40,7)	19 (36,5)
2	30 (37,0)	5 (9,6)
3	13 (16,0)	15 (28,8)
4+	5 (6,2)	13 (25,0)

14.5.3.2. Zestawienie charakterystyk chorych po dopasowaniu

W tej części zestawiono charakterystyki chorych z badania CHRYSLIS oraz RWE (amiwantamab vs PC). Korektę danych demograficznych przeprowadzono dla ramienia RWE za pomocą metody IPW (podejście ATT). Populację z RWE dopasowano do populacji z badania CHRYSLIS, a więc skorygowano jedynie ramię RWE.

Tabela 116.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS vs ważona charakterystyka chorych z bazy nNGM (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT

Dane demograficzne	CHRYSLIS	nNGM	Łącznie
N	81	109	190
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)			
1	31 (38,3)	45 (41,5)	76 (40,1)
2	24 (29,6)	32 (29,2)	56 (29,4)
3	11 (13,6)	15 (14,1)	26 (13,9)
4+	15 (18,5)	17 (15,2)	32 (16,6)
Przerzuty do mózgu, n (%)			
Nie	63 (77,8)	82 (75,5)	145 (76,4)
Tak	18 (22,2)	27 (24,5)	45 (23,6)

Dane demograficzne	CHRYSLIS	nNGM	Łącznie
Przerzuty do wątroby, n (%)			
Nie	73 (90,1)	99 (90,4)	172 (90,3)
Tak	8 (9,9)	10 (9,6)	18 (9,7)
Wiek, n (%)			
<60	33 (40,7)	35 (31,8)	68 (35,6)
60–70	26 (32,1)	45 (41)	71 (37,2)
≥70	22 (27,2)	30 (27,2)	52 (27,2)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)			
1	33 (40,7)	40 (36,3)	73 (38,2)
2	30 (37)	44 (40,7)	74 (39,1)
3	13 (16)	19 (17,5)	32 (16,9)
4+	5 (6,2)	6 (5,4)	11 (5,7)
Płeć, n (%)			
Mężczyzna	33 (40,7)	44 (40,1)	77 (40,4)
Kobieta	48 (59,3)	65 (59,9)	113 (59,6)
Stadium raka określone podczas wstępnego rozpoznania, n (%)			
I	7 (8,6)	6 (5,7)	13 (6,9)
II	5 (6,2)	12 (10,9)	17 (8,9)
IIIA	4 (4,9)	7 (6,1)	11 (5,6)
IIIB/IV	65 (80,2)	84 (77,3)	149 (78,6)

Tabela 117.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS vs ważona charakterystyka chorych z bazy CRISP (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT

Dane demograficzne	CHRYSLIS	CRISP	Łącznie
N	81	21	102
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)			
1	31 (38,3)	13 (61,9)	44 (43,1)
2	24 (29,6)	8 (38,1)	32 (31,4)
3+	26 (32,1)	0	26 (25,5)
Wiek, n (%)			
≤55	19 (23,5)	9 (42,9)	28 (27,5)
55 - ≥60	16 (19,8)	9 (42,9)	25 (24,5)
>60	46 (56,8)	3 (14,3)	49 (48)
Przerzuty do mózgu, n (%)			
Nie	63 (77,8)	10 (47,6)	73 (71,6)
Tak	18 (22,2)	11 (52,4)	29 (28,4)
Przerzuty do wątroby, n (%)			

Dane demograficzne	CHRYSLIS	CRISP	Łącznie
Nie	73 (90,1)	15 (71,4)	88 (86,3)
Tak	8 (9,9)	6 (28,6)	14 (13,7)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)			
1	33 (40,7)	4 (19)	37 (36,3)
2	30 (37)	3 (14,3)	33 (32,4)
3	13 (16)	6 (28,6)	19 (18,6)
4+	5 (6,2)	8 (38,1)	13 (12,7)
BMI, n (%)			
Niedowaga (<18,5)	4 (4,9)	1 (4,8)	5 (4,9)
Prawidłowe (18,5- <25)	43 (53,1)	14 (66,7)	57 (55,9)
Nadwaga (25- <30)	21 (25,9)	4 (19)	25 (24,5)
Otyłość (>30)	13 (16)	1 (4,8)	14 (13,7)
Dane brakujące	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (1)
Płeć, n (%)			
Mężczyzna	33 (40,7)	6 (28,6)	39 (38,2)
Kobieta	48 (59,3)	15 (71,4)	63 (61,8)

Tabela 118.

Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS vs ważona charakterystyka chorych z bazy ESME (komparator PC) po dopasowaniu metodą IPW – ATT

Dane demograficzne	CHRYSLIS	ESME	Łącznie
N	81	52	133
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)			
1	31,0 (38,3)	25,1 (48,3)	56,1 (42,2)
2	24,0 (29,6)	15,7 (30,2)	39,7 (29,9)
3+	26,0 (32,1)	11,1 (21,4)	37,1 (27,9)
Przerzuty do mózgu, n (%)			
Nie	63,0 (77,8)	34,4 (66,2)	97,4 (73,3)
Tak	18,0 (22,2)	17,6 (33,8)	35,6 (26,7)
Przerzuty do wątroby, n (%)			
Nie	73,0 (90,1)	39,4 (75,9)	112,4 (84,5)
Tak	8,0 (9,9)	12,6 (24,1)	20,6 (15,5)
Wiek, n (%)			
<60	33,0 (40,7)	14,4 (27,8)	47,4 (35,7)
60 - <70	26,0 (32,1)	25,6 (49,1)	51,6 (38,8)
≥70	22,0 (27,2)	12,0 (23,1)	34,0 (25,6)
Liczba lokalizacji przerzutów, n (%)			
0 lub 1	33,0 (40,7)	18,9 (36,3)	51,9 (39,0)

Dane demograficzne	CHRYSLIS	ESME	Łącznie
2	30,0 (37,0)	18,7 (36,0)	48,7 (36,6)
3	13,0 (16,0)	11,1 (21,3)	24,1 (18,1)
4+	5,0 (6,2)	3,3 (6,4)	8,3 (6,3)

15. Załącznik II

15.1. Skuteczność amiwantamabu na podstawie badania *CHRYSLIS* – wyniki w podgrupach

Ocena ORR w podgrupach była zbieżna z oceną w populacji całkowitej. W zależności od podgrupy wskaźnik ORR zawierał się w zakresie od ok. 32% do ok. 48% (dla populacji całkowitej wyniósł ok. 37%). Z kolei wskaźnik ORR wg BICR zawierał się w zakresie od ok. 33% do ok. 55% (dla populacji całkowitej wyniósł 43%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 119.

Ocena skuteczności amiwantamabu na podstawie badania *CHRYSLIS*, data odcięcia 30.03.2021 r. – wyniki w podgrupach

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		Populacja EAS (n=114)	
				n (%)	N
Częstość występowania odpowiedzi wg INV					
CHRYSLIS (EMA 2022)	ORR	Wiek	<65 r.ż.	27 (40,3)	67
			≥ 65 r.ż.	15 (31,9)	47
			< 75 r.ż.	39 (37,1)	105
			≥ 75 r.ż.	3 (33,3)	9
		Płeć	Mężczyzna	17 (38,6)	44
			Kobieta	25 (35,7)	70
		Rasa	Azjatycka	20 (33,9)	59
			Inna niż azjatycka	18 (40,0)	45
		ECOG	0	16 (48,5)	33
			≥1	26 (32,1)	81
		Palenie w wywiadzie	Tak	16 (32,7)	49
			Nie	26 (40,0)	65
		Wcześniejsza immunoterapia	Tak	21 (42,0)	50
			Nie	21 (32,8)	64
		Liczba wcześniejszych linii leczenia	1	15 (31,3)	48
			2	10 (29,4)	34
			3	9 (60,0)	15
			4	6 (66,7)	9
			5	1 (16,7)	6

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		Populacja EAS (n=114)	
				n (%)	N
			6	0 (0,0)	1
			7	1 (100,0)	1

Tabela 120.

Ocena skuteczności amiwantamabu na podstawie badania **CHRYSLIS**, data odcięcia 30.03.2021 r. – wyniki w podgrupach wyodrębnionych ze względu na obecność przerzutów do mózgu/zmian w obrębie OUN

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	Populacja EAS (n=114)		
			n (%)	N	
Najlepsza odpowiedź na leczenie wg INV					
CHRYSLIS (EMA 2022)	ORR	Przerzuty do mózgu/zmiany w obrębie OUN	Tak	12 (31,6)	38
			Nie	30 (39,5)	76
	CR	Przerzuty do mózgu/zmiany w obrębie OUN	Tak	0 (0,0)	38
			Nie	0 (0,0)	76
	PR	Przerzuty do mózgu/zmiany w obrębie OUN	Tak	12 (31,6)	38
			Nie	30 (39,5)	76
	SD	Przerzuty do mózgu/zmiany w obrębie OUN	Tak	19 (50,0)	38
			Nie	37 (48,7)	76
	PD	Przerzuty do mózgu/zmiany w obrębie OUN	Tak	6 (15,8)	38
			Nie	8 (10,5)	76
	Niemożliwa do oceny/nieznana	Przerzuty do mózgu/zmiany w obrębie OUN	Tak	1 (2,6)	38
			Nie	1 (1,3)	76
DOR ≥6. mies. wg INV [mies.]					
CHRYSLIS (EMA 2022)	DOR ≥6. mies	Przerzuty do mózgu/zmiany w obrębie OUN	Tak	9 (75,0)	12
		Przerzuty do mózgu/zmiany w obrębie OUN	Nie	18 (60,0)	30
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	Populacja EAS (n=114)		
			Mediana	N	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg INV [mies.]					
CHRYSLIS (EMA 2022)	DOR	Przerzuty do mózgu/zmiany w obrębie OUN	Tak	16,13 (95%CI: 4,21; n/o)	38
			Nie	11,20 (95%CI: 5,16; n/o)	76
Czas trwania leczenia [mies.]					
CHRYSLIS (EMA 2022)	Czas trwania leczenia	Przerzuty do mózgu/zmiany w obrębie OUN	Tak	14,83 (zakres: 5,7; 22,5)	12
			Nie	13,36 (zakres: 2,3; 23,9)	30

15.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 121

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla amiwantamabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>EU Clinical Trials Register</i>							
<i>Pre-Approval Access With Amivantamab in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Exon 20 Insertion Mutations Who Have Failed Platinum-Based Chemotherapy</i>	NCT04599712	Badanie po dopuszczeniu leku do obrotu przez FDA	Janssen Research & Development, LLC	Program rozszerzonego dostępu (EAP)	Celem programu rozszerzonego dostępu (EAP) jest umożliwienie chorym z przerzutowym NDRP z insercją w eksonie 20 w genie <i>EGFR</i> dostępu do leczenia amiwantamabem.	b/d	b/d

Data ostatniego wyszukiwania: 22.03.2022 r.

15.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 122.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase (przez Embase) [ab, ti, kw]	Wynik w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	(amivantamab OR "amivantamab-vmjw" OR rybrevant OR "JNJ-61186372" OR "JNJ 61186372" OR "JNJ61186372" OR "JNJ-372" OR "JNJ 372" OR "JNJ372" OR "jnj-6372" OR "jnj 6372" OR "jnj6372" OR "CNTO-4424" OR "CNTO 4424" OR "CNTO4424")	51	156 [^]	14 ^{^^}
#4	#3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	97	n/d

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^}14 rekordów w bazie CENTRAL

Data wyszukiwania: 07.10.2022 r.

15.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 123.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Rybrevant	21
	amivantamab	33
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem) http://www.adrreports.eu/pl/	Rybrevant	1
	amivantamab	0
WHO UMC* (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem) http://www.vigiaccess.org/	Rybrevant	1
	amivantamab	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Rybrevant	10
	amivantamab	9
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Rybrevant OR amivantamab	16

Baza	Strategia	Wynik
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Rybrevant OR amivantamab	6
URPLWMIPB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Rybrevant	0
	Amiwantamab*	0

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 07.10.2022 r.

15.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 124.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Kwon 2022</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	Medline, Embase, Cochrane, materiały konferencyjne (AMPC, ESMO, IASLC WCLC, ISPOR) Data przeszukiwania: pierwotny przegląd wykonano w kwietniu 2018, który zaktualizowano w kwietniu 2021 roku.	Przegląd dowodów klinicznych dot. NDRP z mutacją w <i>EGFR</i> w eksonie 20 pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej oraz badań interwencyjnych.	Do przeglądu włączono 23 badań RWE oraz 19 badań interwencyjnych. Autorzy przeprowadzili metaanalizę badań RWE dla następujących klas leków: immunoterapia, TKI, chemioterapia. Do metaanalizy nie włączono amiwantambu. Wyniki dla II i kolejnej linii leczenia na podstawie badań RWE • ORR wyniósł 5,0%, 3,3% i 13,9% kolejno dla TKI, IO i chemioterapii; • PFS wyniósł 2,1 mies., 2,3 mies. i 4,4 mies. kolejno dla TKI, IO i chemioterapii; • OS wyniósł 14,1 mies., 8,8 mies. i 17,1 miesiąca (wynik nie zbiorczy) kolejno dla TKI, IO i chemioterapii. Autorzy przeglądu opisali wyniki dla amiwantambu na podstawie badania <i>CHRYSA LIS</i>, które zostało włączone do niniejszej analizy. Stwierdzono, że amiwantamab jest skuteczną opcją leczenia NDRP z mutacją w <i>EGFR</i> w eksonie 20.
<i>Burnett 2021</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	• Medline (wrzesień 2019 r.); • Embase (wrzesień 2019 r.); • Materiały z konferencji ESMO, Światowej Konferencji na temat	Identyfikacja i podsumowanie dostępnych dowodów dotyczących obciążenia chorych, obciążenia epidemiologicznego, klinicznego i ekonomicznego związanego z	Do przeglądu włączono 78 artykułów: 53 dotyczące częstości występowania insercji eksonu 20, 13 dotyczących czynn timerów prognostycznych, 36 dotyczących wyników klinicznych oraz 1 dotyczący objawów i wpływu choroby na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL). <u>Częstość występowania insercji eksonu 20</u>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Raka Płuc (WCLC) i Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) z lat 2019 i 2020. Dodatkowo przeszukano odniesienia bibliograficzne włączonych przeglądów systematycznych i/lub metaanaliz.	zaawansowanym/przerzutowym NDRP z mutacją <i>EGFR</i> w eksonie 20.	Wyniki przeglądu prezentują szeroki zakres częstości występowania insercji eksonu 20. W zależności od kraju częstość występowania insercji eksonu 20 wynosiła od 0,1% do 4,0% wśród wszystkich przypadków NDRP oraz od 1% do 12% wśród wszystkich mutacji <i>EGFR</i>. <u>Wpływ czynników prognostycznych</u> Czas przeżycia chorych z klasyczną mutacją <i>EGFR</i> był co najmniej dwukrotnie dłuższy niż u chorych z insercją w eksonie 20. Mediana OS u chorych z insercją w eksonie 20 wynosiła od 4,8-16,8 mies. [zakres liczby chorych: 11-84], a w grupie chorych z klasyczną mutacją <i>EGFR</i> 17,3-31,6 mies. [zakres liczby chorych: 186-1 816]. Wpływ insercji w eksonie 20 w porównaniu z klasyczną mutacją <i>EGFR</i> był jeszcze bardziej widoczny w ocenie PFS. Mediana PFS była 4,2-6 razy dłuższa u chorych z klasyczną mutacją <i>EGFR</i> względem chorych z insercją w eksonie 20: PFS=8,5-15,2 mies. [zakres liczby chorych 37–278] vs PFS=1,4-3,0 mies. [zakres liczby chorych 11–67]. Chorzy z insercją w eksonie 20 w porównaniu z chorymi z innymi mutacjami <i>EGFR</i> i mutacją <i>EGFR</i> typu dzikiego uzyskują gorsze wyniki leczenia. <u>Obciążenie kliniczne</u> Łącznie odnaleziono 16 badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów leczenia u chorych z insercją eksonu 20. Wyniki dla II i kolejnej linii leczenia: - mediana OS dla chorych leczonych TKI wynosiła 12,9-15,3 mies. (2 badania); - mediana OS dla chorych leczonych chemioterapią wynosiła 17,1 mies. (1 badanie); - mediana OS dla chorych leczonych immunoterapią wynosiła 8,1 mies. (1 badanie).

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				Wyniki trwających, jednoramiennych badań wskazują, że mediana PFS u chorych leczonych amiwantamabem i mobocertynibem wyniosła odpowiednio 8,3 oraz 7,3 mies. Rezultaty te są korzystniejsze niż w przypadku chemioterapii (PFS: 4,1–4,8 mies.), TKI (PFS: 1,9–3,7mies.), inhibitorów PD-1/L1 (PFS: 3,3 mies.) Autorzy przeglądu wskazali na ograniczoną liczbę badań porównawczych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo obecnie dostępnych terapii dla chorych z insercją eksonu 20. W wielu włączonych badaniach nie podano metody stosowanej do wykrywania mutacji <i>EGFR</i> w eksonie 20 lub wykorzystano testy oparte na PCR, które skupiały się na najczęściej występujących mutacjach. W związku z tym częstość występowania mutacji <i>EGFR</i> w eksonie 20 mogła być znacznie niedoszacowana. Doniesiono również o ograniczonych wynikach dotyczących czynników wpływających na częstość występowania mutacji eksonu 20 związanych z charakterystyką chorego (tj. wiek, palenie tytoniu, płeć). Zwrócono uwagę na potrzebę dalszych badań mających na celu lepsze zrozumienie częstości występowania innych cech molekularnych i mutacji współwystępujących u chorych z insercją eksonu 20.

15.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 125.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja	
		Kwon 2022	Burnett 2021
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	NIE	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	n/d
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja	
		Kwon 2022	Burnett 2021
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Przegląd o bardzo niskiej jakości	Przegląd o bardzo niskiej jakości

*domeny krytyczne wg publikacji Shea 2017 zaznaczono podkreśleniem

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

15.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

15.7.1. CHRYSALIS

Badanie CHRYSALIS [EMA 2022, Park 2021]
METODYKA
Badanie eksperymentalne, otwarte, wieloośrodkowe, dwuczęściowe badanie fazy I – obejmujące fazę z eskalacją dawki (ang. <i>dose-escalation</i>) a następnie fazę rozszerzoną (ang. <i>dose-expansion</i>), gdzie włączono dodatkowych chorych na wybranym poziomie dawki (w analizie uwzględniono dane wyłącznie dla grupy chorych na NDRP z insercją w eksonie 20 w genie <i>EGFR</i> – kohorta D). Opis utraty chorych z badania: b/d; Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno); Wyniki dla populacji ITT: nie, w publikacji wskazano natomiast, że: - populacja uwzględniona w ramach kluczowej analizy skuteczności obejmowała pierwszych 81 chorych na NDRP z insercją w eksonie 20 w genie <i>EGFR</i>, po uprzedniej chemioterapii opartej na związkach platyny, którzy mieli co najmniej trzy zaplanowane wizyty w celu oceny choroby lub którzy przegrali leczenie, mieli progresję lub u których odnotowano zgon przed datą odcięcia danych (8 czerwca 2020 r.); - populacja uwzględniona w ramach analizy bezpieczeństwa obejmowała chorych na NDRP z insercją w eksonie 20 w genie <i>EGFR</i>, u których wystąpiła progresja po chemioterapii opartej na platynie oraz u których zastosowano leczenie w ramach części RP2D badania tj. z określeniem dawki rekomendowanej do fazy II, do daty odcięcia danych (8 czerwca 2020 r.); Klasyfikacja AOTMiT: IID; Sponsor: Janssen R&D LLC Liczba ośrodków: b/d; w publikacji nie wskazano liczby ośrodków⁵³, podano natomiast listę głównych badaczy uczestniczących w badaniu z 53 ośrodków (Chiny, Korea Południowa, Stany Zjednoczone, Japonia, Kanada, Hiszpania, Australia, Wielka Brytania, Francja, Tajwan); Okres obserwacji: W analizie uwzględniono wyniki dla <u>najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, z datą</u> odcięcia 30.03.2021 r., dla którego mediana wyniosła dla: - populacji EAS (n=114): 12,5 mies. - populacji SEAS (n=81): 14,5 mies. Chorych włączano do badania w okresie od 27 maja 2016 r. do 8 czerwca 2020 r.; Analiza statystyczna: dane podsumowano za pomocą statystyk opisowych. Zmienne ciągłe podsumowano przy użyciu odpowiednio liczby obserwacji, średniej, odchylenia standardowego, współczynnika zmienności, mediany i zakresu, a zmienne katégoryczne podsumowano przy użyciu liczby obserwacji i wartości procentowych. Punkty końcowe opisujące czas do zdarzenia podsumowano przy użyciu estymatora Kaplana-Meiera. W przypadku brakujących danych dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa i skuteczności nie zastosowano imputacji danych; Podejście do testowania hipotezy: n/d.
POPULACJA
Kryteria włączenia: - wiek ≥18. r.ż.; - rozpoznany NDRP nieoperacyjny lub z przerzutami;

⁵³ Na stronie clinicaltrials.gov wskazano, że w badaniu NCT02609776 łącznie uwzględniono 101 ośrodków, przy czym część jest w trakcie rekrutacji, część się wycofała, część nie rozpoczęła rekrutacji, a część zakończyła rekrutację i prowadzi badanie

Badanie CHRYSLIS [EMA 2022, Park 2021]

- ⊗ stwierdzona progresja choroby;
- ⊗ niekwalifikowanie się lub brak zgody na zastosowanie leczenia standardowego;
- ⊗ stan sprawności wg skali ECOG wynoszący ≤ 1 ;
- ⊗ mierzalna choroba zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1;
- ⊗ potwierdzona obecność mutacji *EGFR* lub potwierdzona obecność mutacji lub amplifikacji *MET*, oceniona na podstawie lokalnie wykonanych testów lub na podstawie wykonanego centralnie sekwencjonowanie następnej generacji (NGS, ang. *next generation sequencing*) krążącego DNA nowotworowego (ctDNA, ang. *circulating tumor DNA*) lub tkanki nowotworowej.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ uprzednie leczenie badanymi TKI ukierunkowanymi na mutację insercyjną w eksonie 20 w genie *EGFR* (w kohorcie chorych na NDRP z ww. mutacją);
- ⊗ obecność nieleczonych lub aktywnych przerzutów do mózgu⁵⁴.

Dane demograficzne

Parametr		Populacja EAS	Populacja SEAS
Liczba chorych		114	81⁵⁵
Mężczyźni, n (%)		44 (38,6)	33 (40,7)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		62,0 (36; 84)	62 (42; 84)
Rasa, n (%)	Azjatycka	59 (51,8)	40 (49,4)
	Biała	42 (36,8)	30 (37,0)
	Czarna	3 (2,6)	2 (2,5)
	Nie zgłoszono	10 (8,8)	9 (11,1)
Stan sprawności wg skali ECOG, n (%)	0	33 (28,9)	26 (32,1)
	1	80 (70,2)	54 (66,7)
	2	1 (0,9)	1 (1,2)
Status palenia, n (%)	Palący	49 (43,0)	38 (46,9)
	Niepalący	65 (57,0)	43 (53,1)
Czas od rozpoznania, mediana (zakres) [miesiące]		17,478 (1,45; 130,10) ⁵⁶	17 (1; 130)
Podtyp NDRP, n (%)	Gruzołakorak	109 (95,6)	77 (95,1)
	Rak płaskonabłonkowy	3 (2,6)	3 (3,7)
	Inny	2 (1,8)	1 (1,2)
Lokalizacja przerzutów ⁵⁷ , n (%)	Węzły chłonne	62 (54,4)	43 (53,1)
	Kości	51 (44,7)	34 (42,0)
	Mózg	29 (25,4)	18 (22,2)
	Wątroba	13 (11,4)	7 (8,6)
	Nadnercze	6 (5,3)	3 (3,7)

⁵⁴ Chorzy, u których przerzuty do mózgu były wcześniej leczone i bezobjawowe podczas badania przesiewowego, kwalifikowali się.

⁵⁵ Populacja włączona do analizy skuteczności obejmuje czterech chorych z grupy włączonej do fazy z eskalacją dawki

⁵⁶ Opisano od rozpoznania do pierwszej dawki badanego leku

⁵⁷ U chorych przerzuty mogą występować w więcej niż jednej lokalizacji

Badanie CHRYSLIS [EMA 2022, Park 2021]			
	Inna	62 (54,4)	45 (55,6)
Liczba wcześniej stosowanych linii terapii, mediana (zakres)		2,0 (1; 7)	2 (1; 7)
Wcześniej stosowana terapia systemowa ogółem, n (%)		b/d	81 (100,0)
Wcześniej stosowana chemioterapia oparta na platynie, n (%)		141 (100,0)	81 (100,0)
Wcześniej stosowana terapia immunoonkologiczna, n (%)		b/d	37 (45,7)
Wcześniej stosowana terapia EGFK TKI, n (%)	Ogółem	b/d	20 (24,7)
	EGFK TKI pierwszej generacji ⁵⁸	b/d	7 (8,6)
	EGFK TKI drugiej generacji ⁵⁹	b/d	6 (7,4)
	EGFK TKI trzeciej generacji ⁶⁰	b/d	6 (7,4)
Wcześniej stosowana terapia ukierunkowana na mutację insercyjną w eksonie 20 ⁶¹ , n (%)		b/d	b/d
Brak wcześniejszej terapii, n (%)		0 (0,0)	0 (0,0)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: amiwantamab stosowany dożylnie. W fazie z eskalacją dawki chorzy otrzymywali amiwantamab w dawce 140 mg, 350 mg, 700 mg, 1 050 mg, 1 400 mg lub 1 750 mg. W fazie rozszerzonej zastosowano leczenie amiwantamabem dawką rekomendowaną do fazy II (RP2D). Chorzy o wadze <80 kg otrzymali dawkę 1 050 mg, natomiast chorzy o wadze ≥80 kg otrzymali dawkę 1 400 mg. Do oceny dawek amiwantamabu podawanych dożylnie wykorzystano schemat z eskalacją dawki 3+3. W pierwszym 28-dniowym cyklu amiwantamab podawano raz w tygodniu, a w drugim i kolejnym cyklu co dwa tygodnie. Aby złagodzić reakcje związane z infuzją, podanie pierwszej dawki podzielono na dwa dni oraz dodatkowo podano leczenie wspomagające i zmniejszono początkową szybkość wlewu przez wypełnienie zestawu do infuzji roztworem rozcieńczalnika w celu spowolnienia początkowej ekspozycji na amiwantamab. Leczenie kontynuowano do progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania zgody. Interwencja kontrolna: n/d. Leczenie wspomagające: w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego. Reakcje związane z infuzją obserwowano podczas leczenia innymi przeciwciałami monoklonalnymi anty-EGFR. Przed infuzją amiwantamabu podano leki wymagane obejmujące glikokortykosteroidy jedynie w 1. i 2. dniu 1. cyklu (deksametazon i metyloprednizolon), każdego dnia leki przeciwhistaminowe (difenhydramina lub jej odpowiednik) i leki przeciwgorączkowe (paracetamol/acetaminofen lub jego odpowiednik oraz leki opcjonalne obejmujące glukokortykoidy od 8. dnia 1. cyklu (deksametazon i metyloprednizolon) i dowolnego dnia antagonistów receptorów histaminowych H2 (ranitydyna lub jej odpowiednik) i środki przeciwwymiotne (ondansetron lub jego odpowiednik). Po infuzji amiwantamabu dozwolone było stosowanie innych leków do 48 godzin po infuzji, jeśli było to klinicznie wskazane. Podawanie leków po infuzji i stosowanie leczenia wspomagającego było dozwolone jako klinicznie konieczne według uznania badacza. Leki dozwolone po infuzji obejmowały glukokortykoidy (deksametazon lub porównywalny kortykosteroid), leki przeciwhistaminowe (difenhydramina lub jej odpowiednik), leki			

⁵⁸ Erlotinib i gefitynib

⁵⁹ Afatynib

⁶⁰ Osimertynib, ASP8273 i nintedanib

⁶¹ Poziotynib i mobocertynib

Badanie CHRYSLIS [EMA 2022, Park 2021]

przeciwgorączkowe (paracetamol/acetaminofen), opiaty (meperydyna) i środki przeciwwymiotne (ondansetron lub równoważne, długo lub krótko działające leki).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊕ parametry odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ czas trwania leczenia;
- ⊕ przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu:
- ⊕ przeżycie całkowite;
- ⊕ czas do niepowodzenia terapii;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe uwzględnione w analizie do porównania z komparatorem:

- ⊕ obiektywna odpowiedź na leczenie;
- ⊕ przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu:
- ⊕ przeżycie całkowite;
- ⊕ czas do zastosowania nowej terapii przeciwnowotworowej.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ danych z dokumentu EMA 2022 dla innych populacji niż wnioskowana np. z inną mutacją lub nieleczonych wcześniej chemioterapią opartą na platynie
- ⊕ wyników dla dodatkowych podziałów ze względu na wiek tj. Tabela str. 94 [EMA 2022].

15.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 126.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. Haura 2019	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>CHRYSLIS</i> . W abstrakcie przedstawiono wyniki dla daty odcięcia 17 stycznia 2019 roku. Nie jest to najdłuższa dostępna data odcięcia. Do analizy włączano materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane dla najdłuższej dostępnej daty odcięcia.	Haura E.B., Cho B.C., Lee J.S., JNJ-61186372 (JNJ-372), an EGFR-cMet bispecific antibody, in EGFR-driven advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), Journal of Clinical Oncology 2019; 37(Supplement 15): 9009.
ab. konf. Minchom 2021	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>CHRYSLIS</i> . W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowych.	Minchom A.R., Girard N., Bazhenova L. i in., Amivantamab compared with real-world therapies in patients with NSCLC with EGFR Exon 20 insertion mutations who have progressed after platinum doublet chemotherapy, Journal of Clinical Oncology 2021; 39 (Supplement 15): 9052-9052.
ab. konf. Park 2020	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>CHRYSLIS</i> . W abstrakcie przedstawiono wyniki dla daty odcięcia 30 października 2019 roku. Nie jest to najdłuższa dostępna data odcięcia. Do analizy włączano materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane dla najdłuższej dostępnej daty odcięcia.	Park K., John T., Kim S.W., Amivantamab (JNJ-61186372), an anti-EGFR-MET bispecific antibody, in patients with EGFR e on 20 insertion (exon20ins)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC), Journal of Clinical Oncology 2020; 38(Supplement 15): 9512.
ab. konf. Park 2021	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>CHRYSLIS</i> . W abstrakcie przedstawiono wyniki dla daty odcięcia 8 czerwca 2020 roku. Nie jest to najdłuższa dostępna data odcięcia. Do analizy włączano materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane dla najdłuższej dostępnej daty odcięcia.	Park K., Sabari J.K., Haura E.B. i in., 1247P Management of infusion-related reactions (IRRs) in patients receiving Amivantamab, Annals of Oncology, 2021; 32 (Supplement 5): S981-S982.
ab. konf. Sabari 2021	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>CHRYSLIS</i> . W abstrakcie przedstawiono wyniki dla daty odcięcia 8 czerwiec 2020 roku. Nie jest	Sabari J.K., Shu C.A., Park K. i in., OA04.04 Amivantamab in Post-platinum EGFR Exon 20 Insertion Mutant Non-small Cell Lung Cancer, Journal of

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		to najdłuższa dostępna data odcięcia. Do analizy związane materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane dla najdłuższej dostępnej daty odcięcia.	Thoracic Oncology 2021; 16(Supplement 3): S108-S109.
ab. konf. Spira 2021	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania <i>CHRYSLIS</i> . W abstrakcie przedstawiono wyniki dla chorych na NDRP z mutacją w genie MET. Brak wyników dla wnioskowanej populacji.	Spira A., Krebs M., Cho B.C. i in., OA15.03 Amivantamab in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) with MET Exon 14 Skipping (METex14) Mutation: Initial Results from CHRYSLIS, Journal of Thoracic Oncology 2021; 16(10): S874-S875.
ab. konf. Tomaras 2020	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do opracowania wtórnego.	Tomaras D., Lin H.M., Forsythe A. i in., 1362P Clinical and real-world outcomes in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertions in non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis, Annals of Oncology 2020; 31 (Supplement 4): S871.
Guo 2021	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Guo M.Z., Marrone K.A., Spira A. i in., Amivantamab: A potent novel EGFR/c-MET bispecific antibody therapy for EGFR-mutated non-small cell lung cancer, Oncology and Hematology Review (US) 2021; 17(1): 42-47.
Rosenmayr-Templeton 2021	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Rosenmayr-Templeton L., Industry news update covering May 2021, Therapeutic Delivery (2021) 12:9 (637-644).]
Vyse 2021	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Vyse S., Huang P.H., Amivantamab for the treatment of EGFR exon 20 insertion mutant non-small cell lung cancer, Expert Review of Anticancer Therapy 2021; 28:1-14.
Wang 2020	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Wang F., Li C., Wu Q. i in., EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer, Translational Cancer Research 2020; 9(4): 2982-2991.
Metro 2022	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Metro G, De Giglio A, Ricciuti B i in., Advanced non-small-cell lung cancer: how to manage EGFR and HER2 exon 20 insertion mutation-positive disease. Drugs Context. 2022 Jul 29;11:2022-3-9.
Passiglia 2022	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Passiglia F, Malapelle U, Normanno N, Pinto C. Optimizing diagnosis and treatment of EGFR exon 20 insertions mutant NSCLC. Cancer Treat Rev. 2022 Sep;109:102438.
Russell 2022	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Russell MC, Garelli AM, Reeves DJ. Targeting EGFR Exon 20 Insertion Mutation in Non-small cell Lung Cancer: Amivantamab and Mobocertinib. Ann Pharmacother. 2022 Jun 2:10600280221098398.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Billowria 2022	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Billowria K, Das Gupta G, A Chawla P. Amivantamab: A new hope in targeting non-small cell lung cancer. Anticancer Agents Med Chem. 2022 May 23.
Shah 2022	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Shah MP, Neal JW. Targeting Acquired and Intrinsic Resistance Mechanisms in Epidermal Growth Factor Receptor Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. Drugs. 2022 Apr;82(6):649-662.
Vyse 2022	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Vyse S, Huang PH. Amivantamab for the treatment of EGFR exon 20 insertion mutant non-small cell lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2022 Jan;22(1):3-16
ab. konf. Albarrán-Artahona 2022	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania retrospektywnego, w którym chorzy otrzymywali AMW w ramach programu rozszerzonego dostępu. Badanie nie jest dostępne w pełnym tekście. Nie włączano abstraktów konferencyjnych dla badań nieopublikowanych w pełnym tekście.	Albarrán-Artahona V., Torres-Jiménez J., Auclin E. i in., EP08.02-149 Spanish Multicenter Retrospective Study of Real-Life Experience of Advanced NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions Treated With Amivantamab, Journal of Thoracic Oncology 2022 17:9 Supplement (S474-S475)
ab. konf. Kim 2022a	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania porównującego wyniki z badania CHRYSLIS względem aktualnie stosowanych terapii przeciwnowotworowych w praktyce klinicznej w Japonii. Badanie nie jest dostępne w pełnym tekście. Nie włączano abstraktów konferencyjnych dla badań nieopublikowanych w pełnym tekście.	Kim T.M., Girard N., Low G.K.M i in., 1109P Amivantamab vs real-world (RW) therapy in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) epidermal growth factor receptor (EGFR), exon-20 insertion mutation (E20i) Annals of Oncology 2022 33 Supplement 7 (S1058-)
ab. konf. Chouaid 2022	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania porównującego wyniki z badania CHRYSLIS względem aktualnie stosowanych terapii przeciwnowotworowych w praktyce klinicznej we Francji. Badanie nie jest dostępne w pełnym tekście. Nie włączano abstraktów konferencyjnych dla badań nieopublikowanych w pełnym tekście.	Chouaid C., Perualila N., Debieuvre D. i in., 1122P An adjusted comparison of amivantamab phase II data versus real-world clinical management in France of EGFR exon 20 insertion-mutated (ex20ins) advanced NSCLC patients, Annals of Oncology 2022 33 Supplement 7 (S1064-S1065)
ab. konf. Okahisa 2022	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania porównującego wyniki z badania CHRYSLIS względem aktualnie stosowanych terapii przeciwnowotworowych w praktyce klinicznej w Japonii. Badanie nie jest dostępne w pełnym tekście. Nie włączano abstraktów konferencyjnych	Okahisa M., Udagawa H., Matsumoto S. i in., 1115P Amivantamab vs real-world (RW) therapies for advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutation (E20i) in Japan, Annals of Oncology 2022 33 Supplement 7 (S1061-)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		dla badań nieopublikowanych w pełnym tekście.	
ab. konf. Girard 2022	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania porównującego wyniki z badania <i>CHRYSLIS</i> względem wyników z bazy danych <i>CATERPILLAR-RWE</i> . Badanie nie jest dostępne w pełnym tekście. Nie włączano abstraktów konferencyjnych dla badań nieopublikowanych w pełnym tekście.	Girard N., Popat S., Rahhali N. i in., 1117P Amivantamab compared with European, real-world (RW) standard of care (SoC) in adults with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations (exon20ins), after failure of platinum-based therapy, <i>Annals of Oncology</i> 2022 33 Supplement 7 (S1062-)
ab. konf. Kim 2022b	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania NCT04599712. Badanie nie jest dostępne w pełnym tekście. Nie włączano abstraktów konferencyjnych dla badań nieopublikowanych w pełnym tekście.	Kim T.M., Lee S.-H., Chang G.-C., Shih J.-Y. i in., Mahadevia P., Cho B.C., 35P Real-world treatment outcomes of amivantamab in pre-approval access (PAA) participants with advanced non- small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR exon 20 insertion mutations (ex20ins), <i>Annals of Oncology</i> 2022 33 Supplement 2 (S48-)
ab. konf. Mountzios 2022	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do europejskiego rejestru EXOTIC. Badanie nie jest dostępne w pełnym tekście. Nie włączano abstraktów konferencyjnych dla badań nieopublikowanych w pełnym tekście.	Mountzios G., Planchard D., Metro G., i in., Real-world management of patients with EGFR exon 20-mutant NSCLC in the precision oncology era: First report from the European EXOTIC registry, <i>Annals of Oncology</i> 2022 33 Supplement 2 (S105- S106)

15.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 127.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 128.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 129.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 130.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 131.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach “Dobór próby” i “Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	tak, poprzez niezależną walidację	*	 (max. ****)
	tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	brak opisu		

2) Reprezentatywność populacji badanej	seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	chorzy ze szpitala		
	brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	 (max. **)
	w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	 (max. ***)
	ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	tak	*	
	nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 132.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego (proszę wpisać) w danej społeczności	*	 (max. ****)
	w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego w danej społeczności	*	
	określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	z innego środowiska (z innej populacji)		
	nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	ustrukturyzowany wywiad	*	

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
	raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	tak	*	
	nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	 (max. **)
	w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	niezależna ocena z zaślepieniem	*	 (max. ***)
	łączenie zapisów	*	
	raportowane przez chorego		
	nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	< ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	nie określono		

Tabela 133.

Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	• Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

Tabela 134.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

15.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 135.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 136.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

15.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 137.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; - metodyki badań	Tak, Rozdział: 3, 14.4, 14.5
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział: 3.6.1, 15.5, 15.6
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdział: 6, 14
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział: 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdział: 15.3, 15.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdział: 3.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział: 15.7.1, 5
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział: 15.7.1, 5
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział: 15.7.1, 5
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział: 15.7.1, 5
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział: 15.7.1, 5
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział: 15.7.1, 5

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział: 15.7.1
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział: 15.7.1
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdział: 6, 7, 15.1,14
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział: 10

[REDACTED]

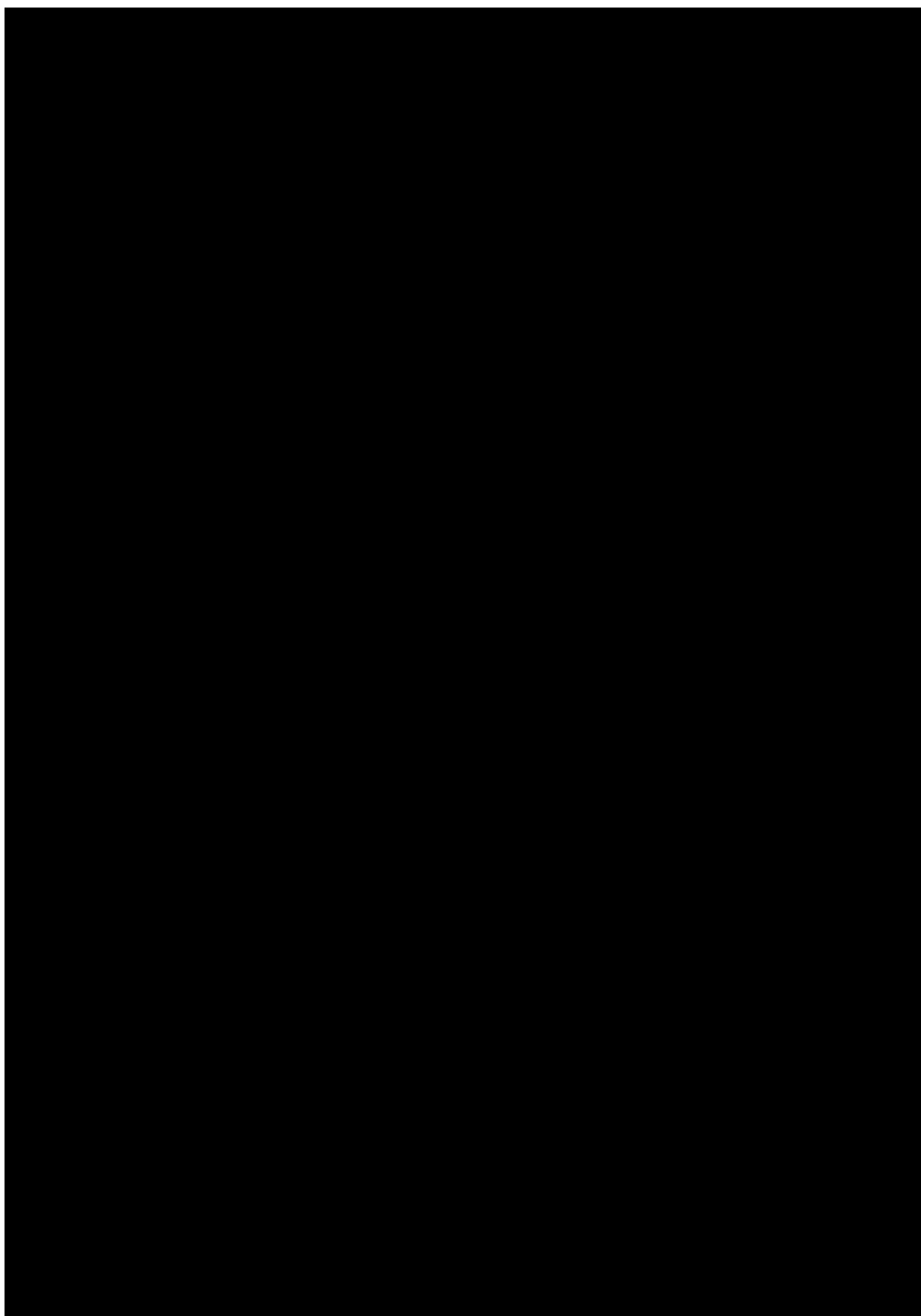
[REDACTED]

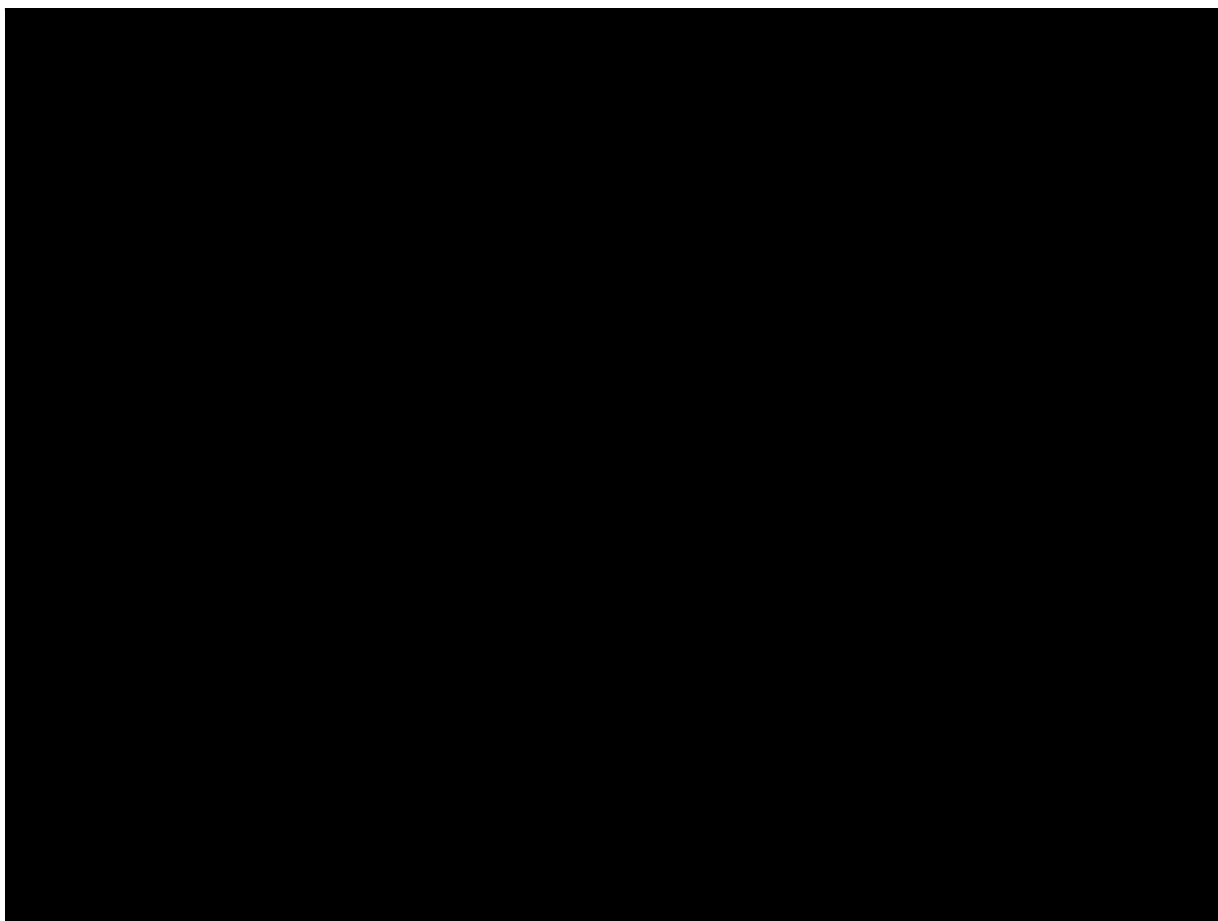
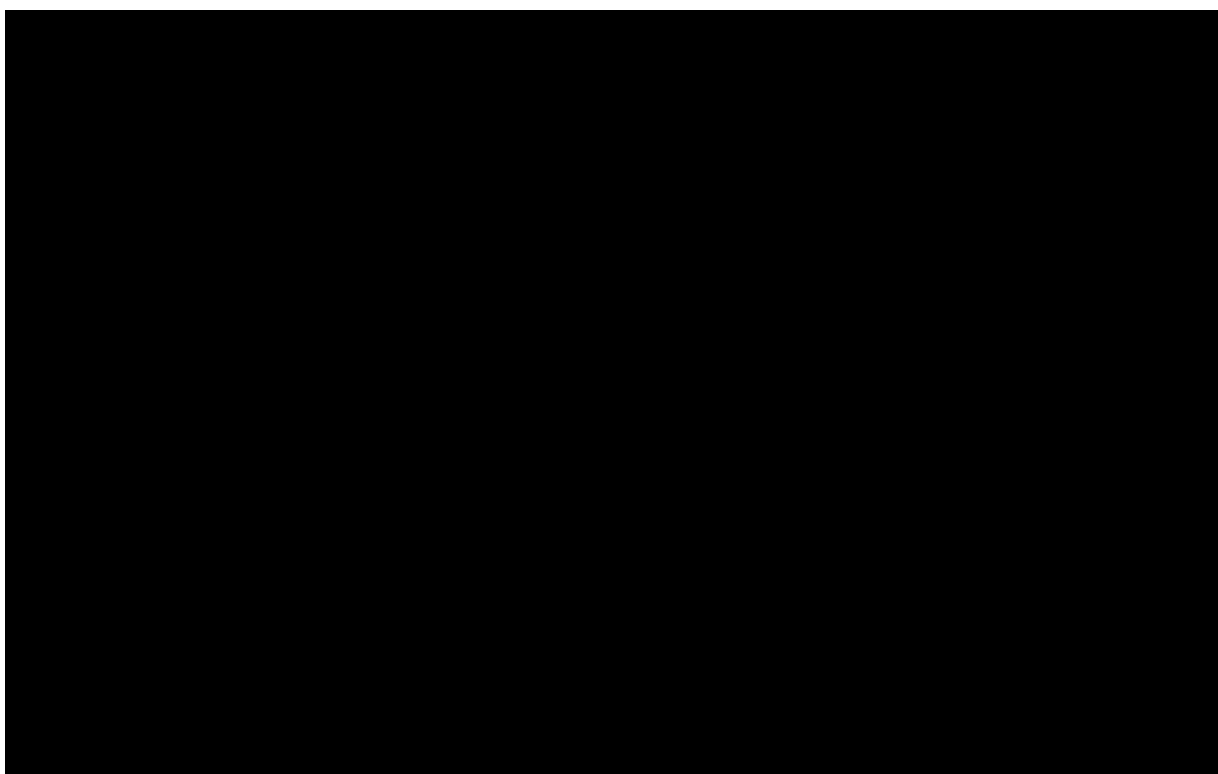
[REDACTED]

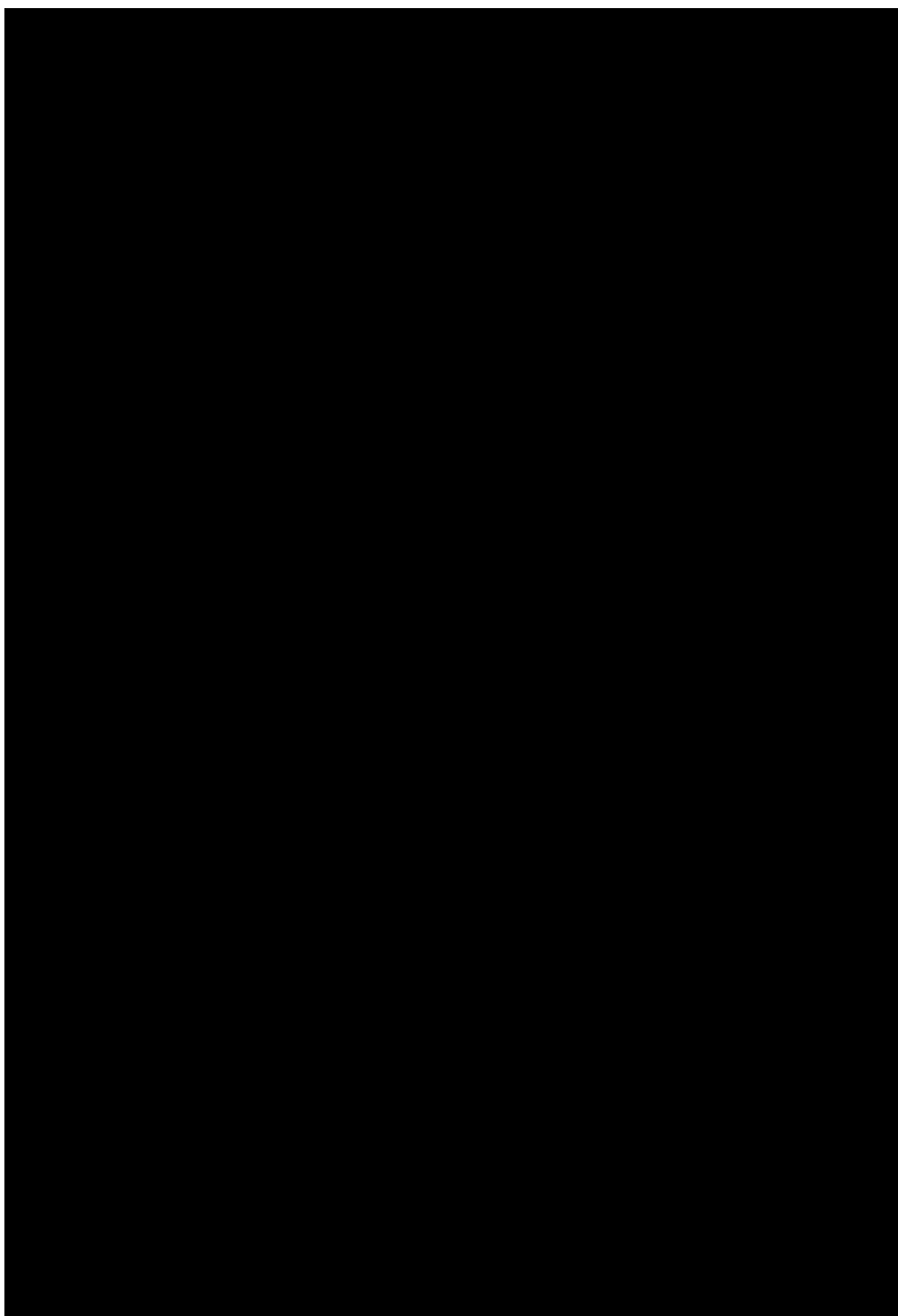
[REDACTED]

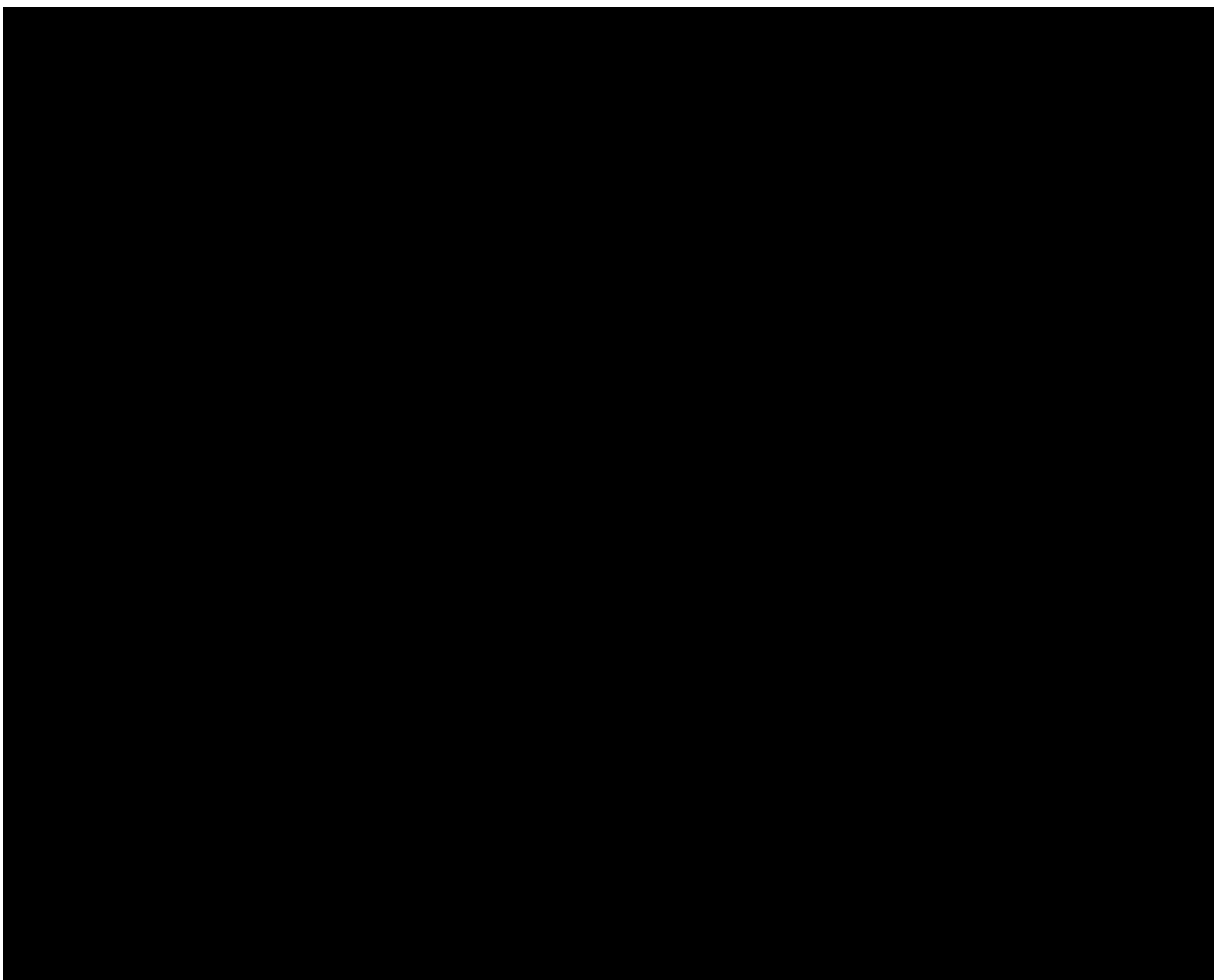
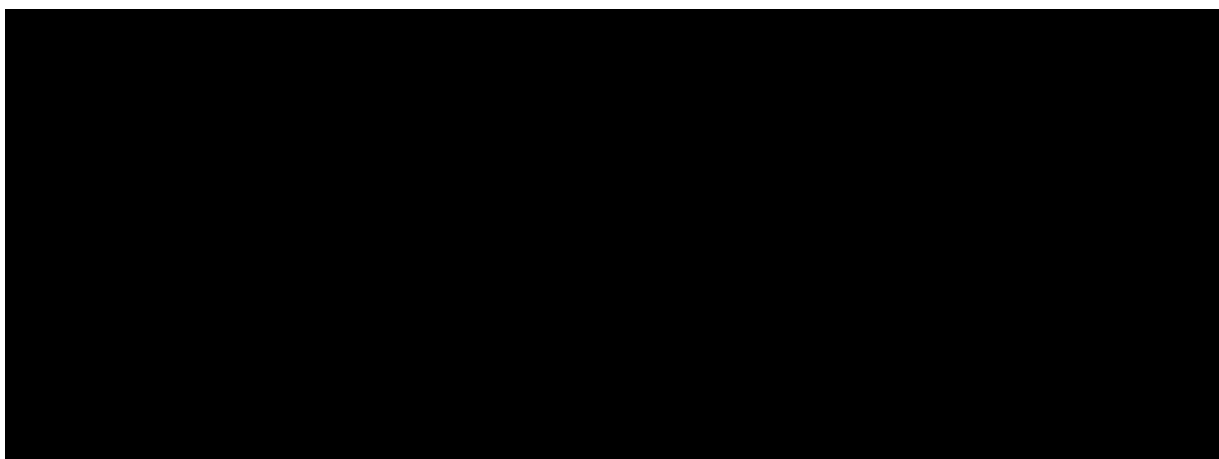
[REDACTED]

[REDACTED]









[REDACTED]

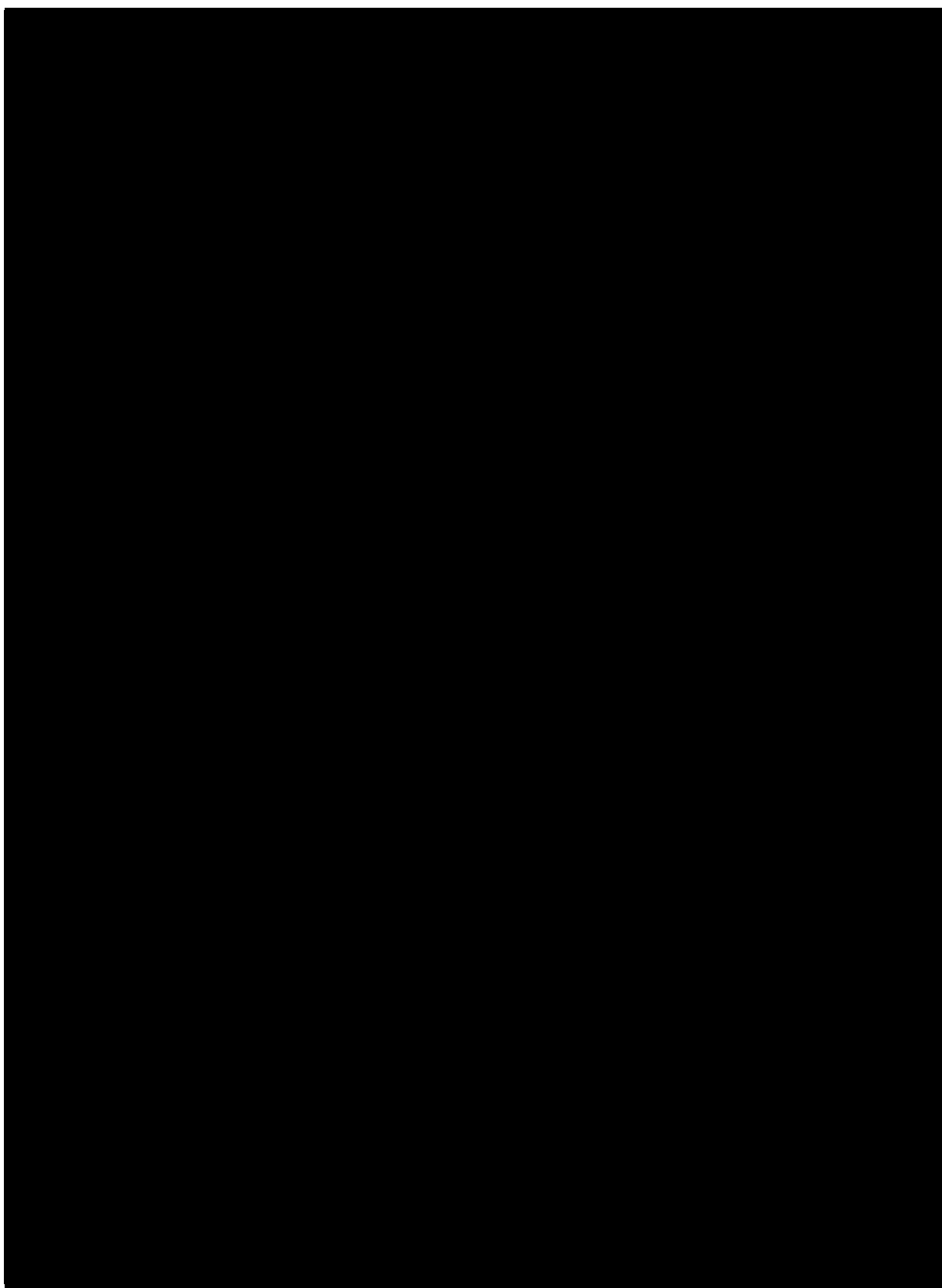
[REDACTED]

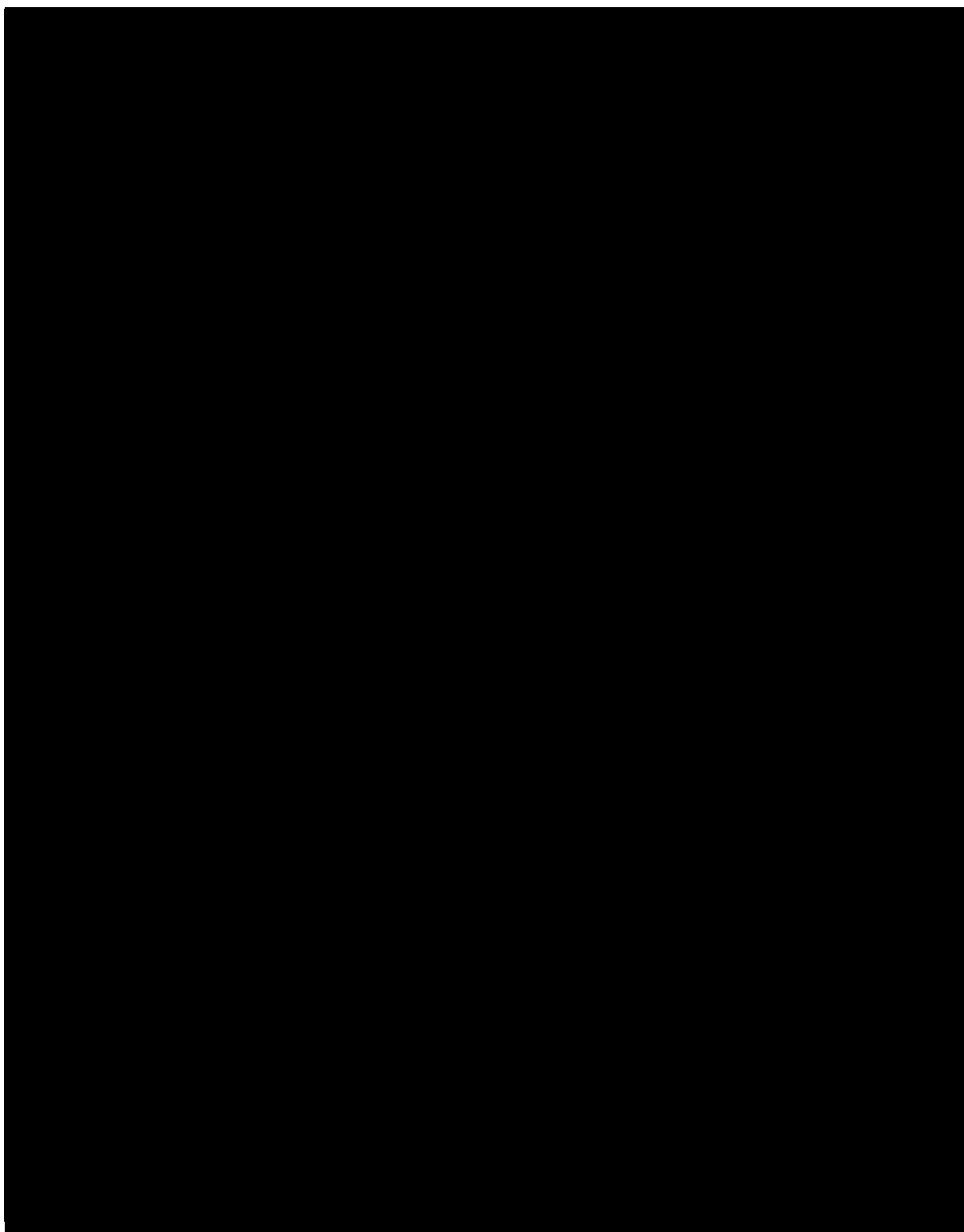
[REDACTED]

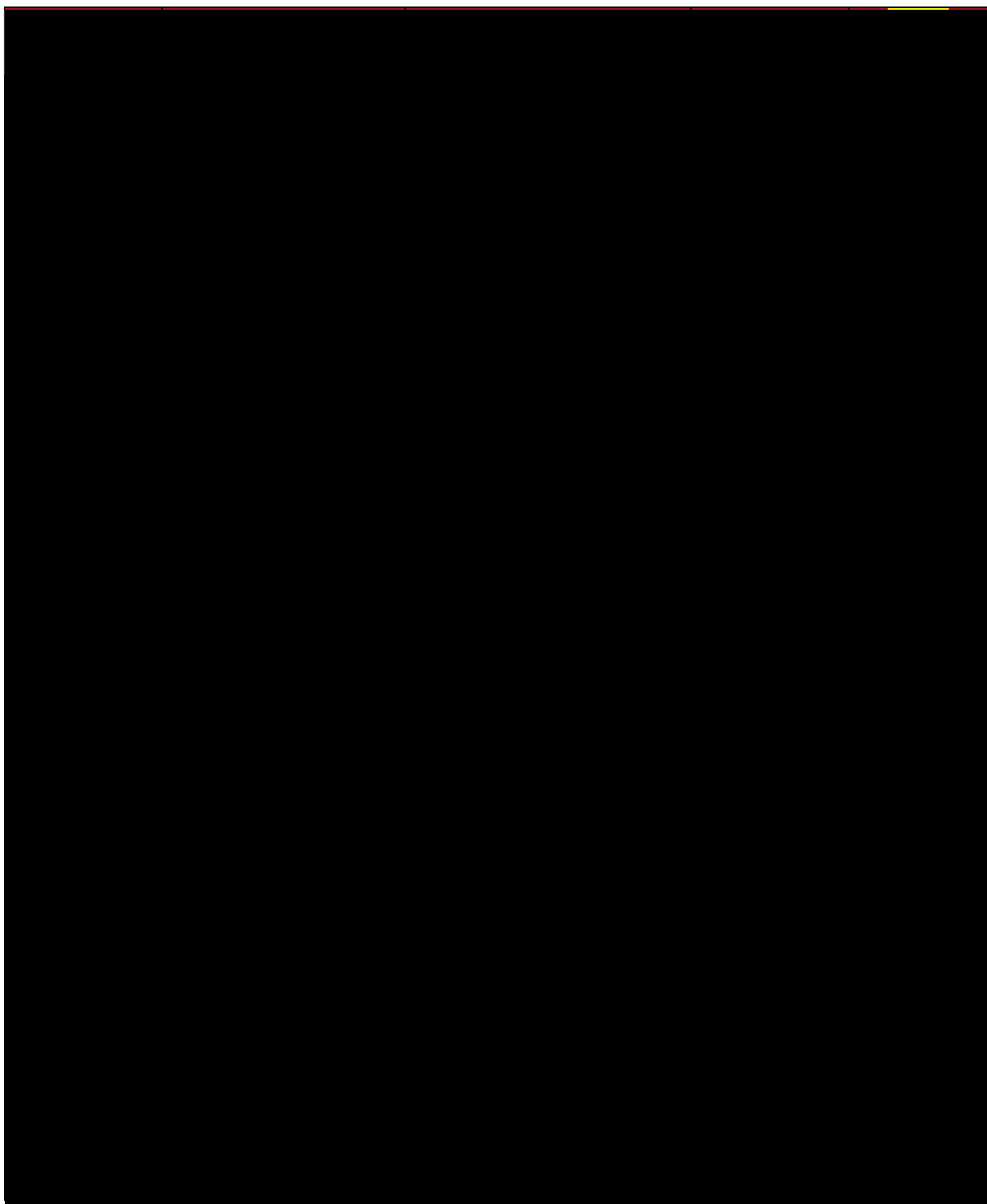
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

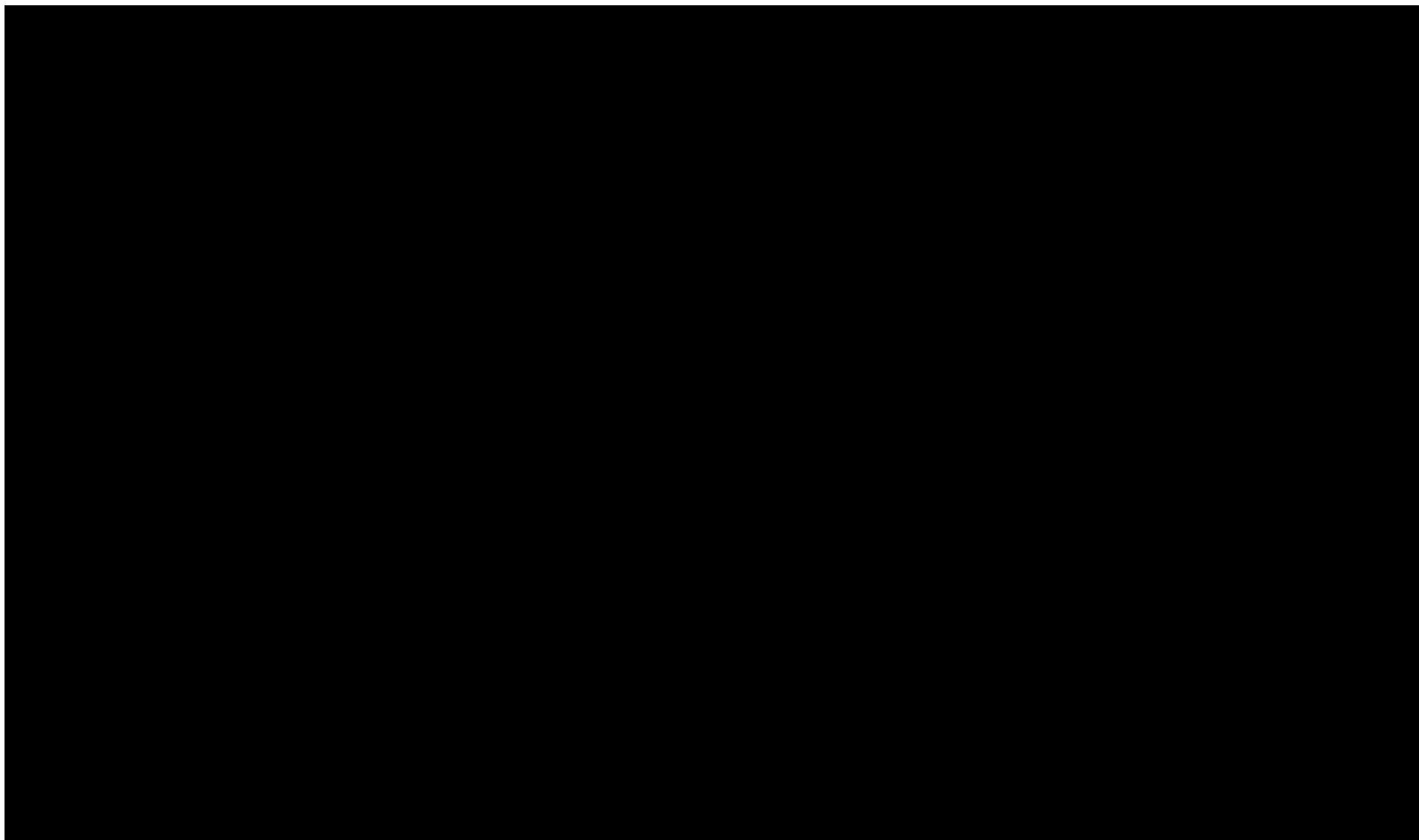


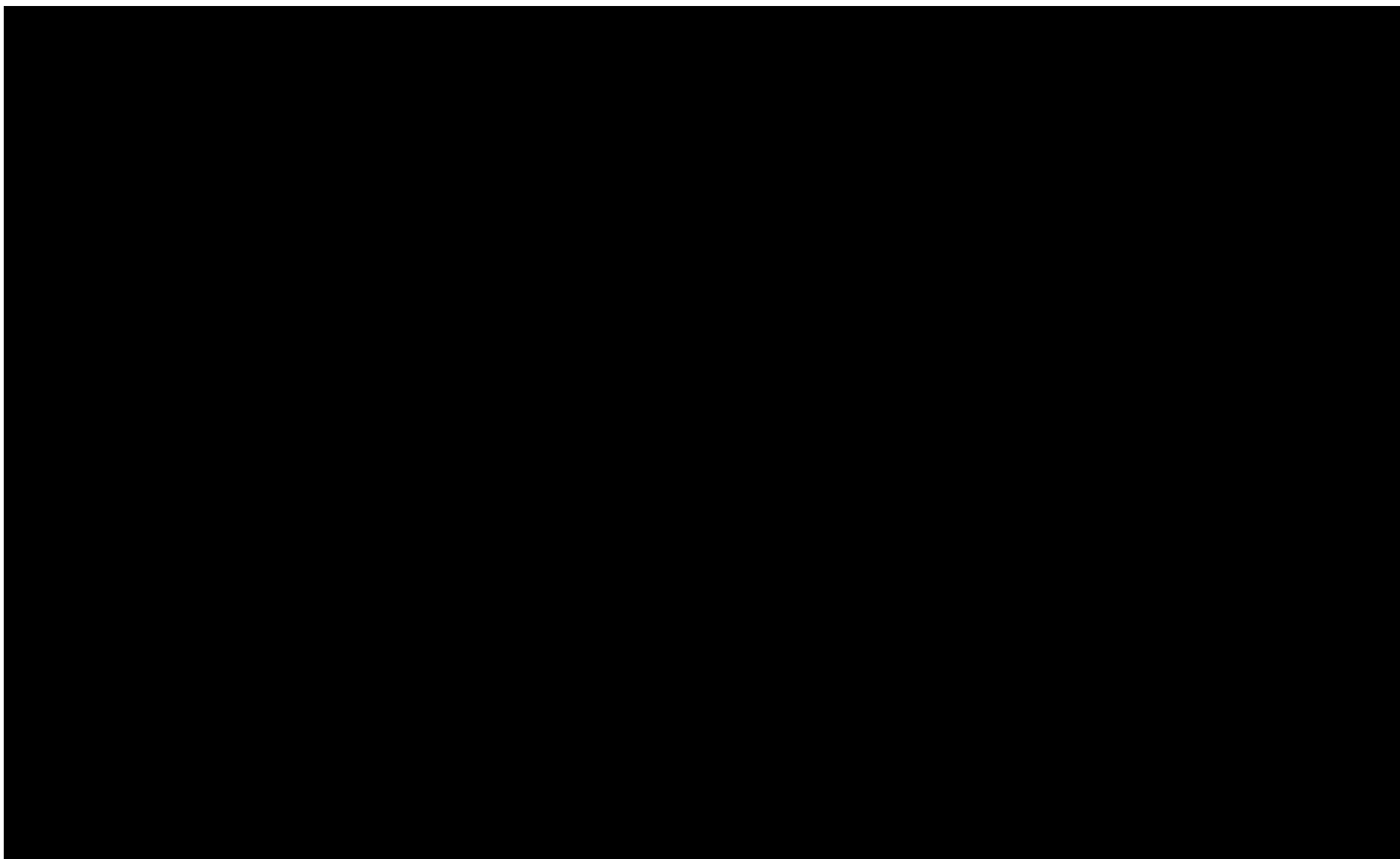


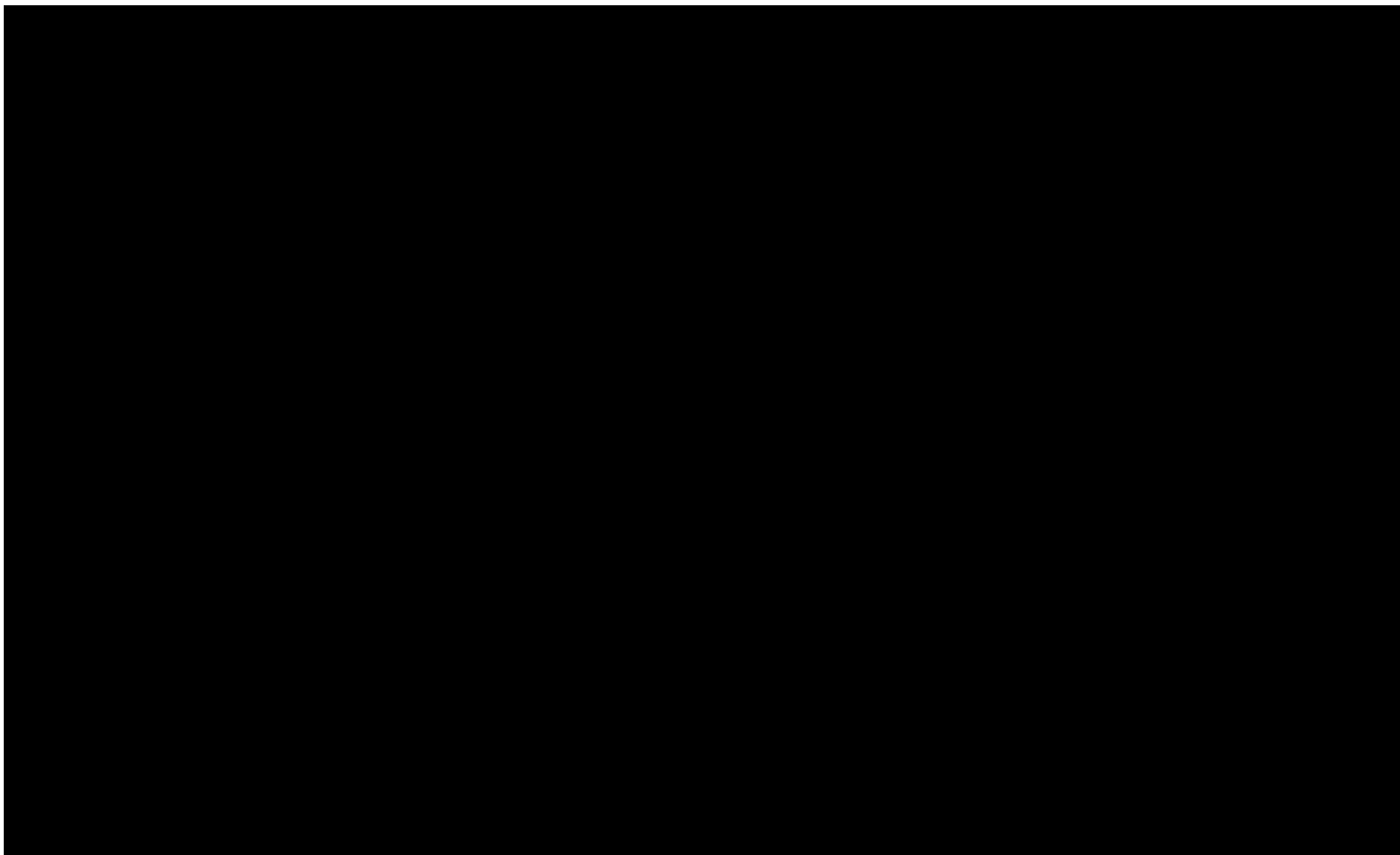


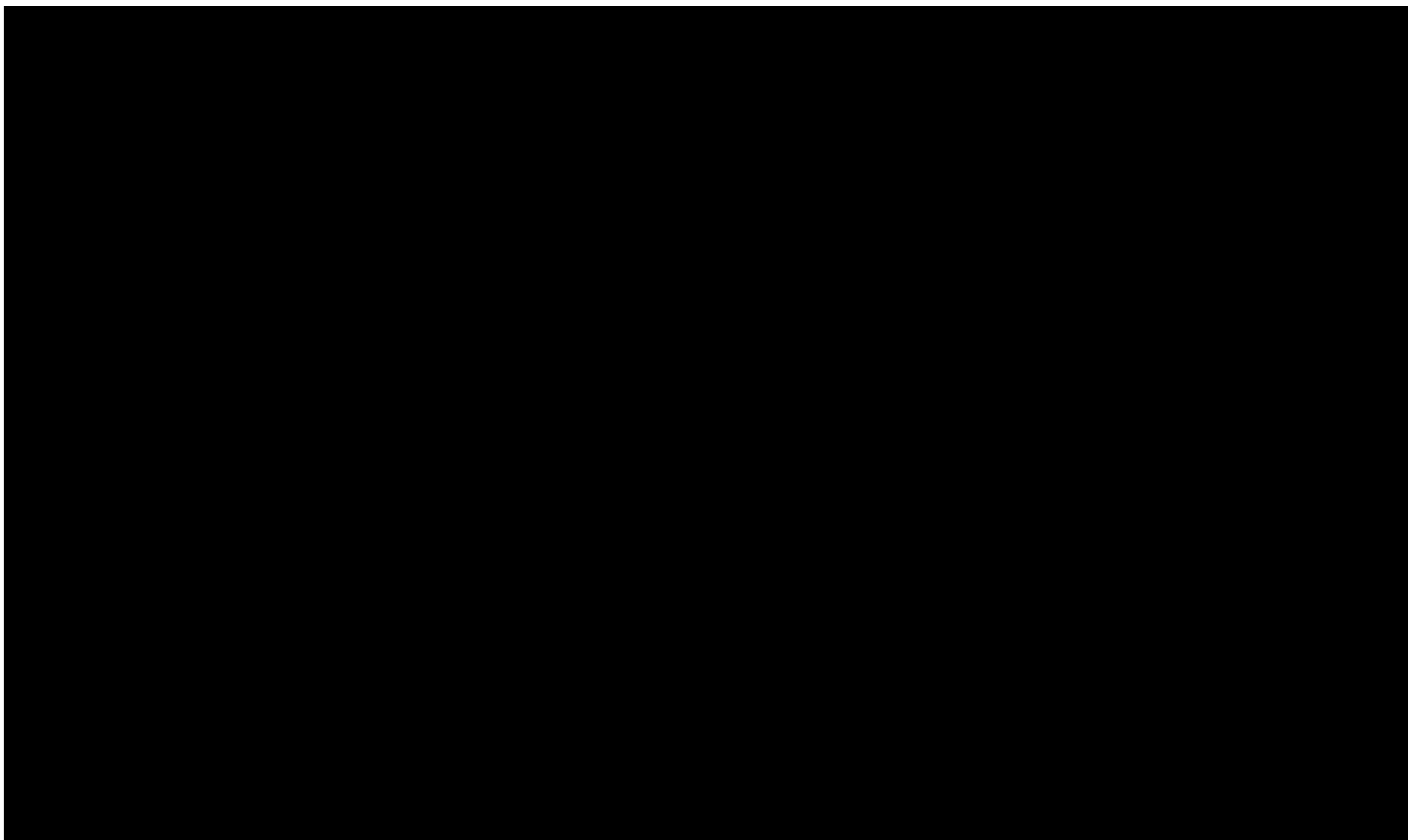
[REDACTED]

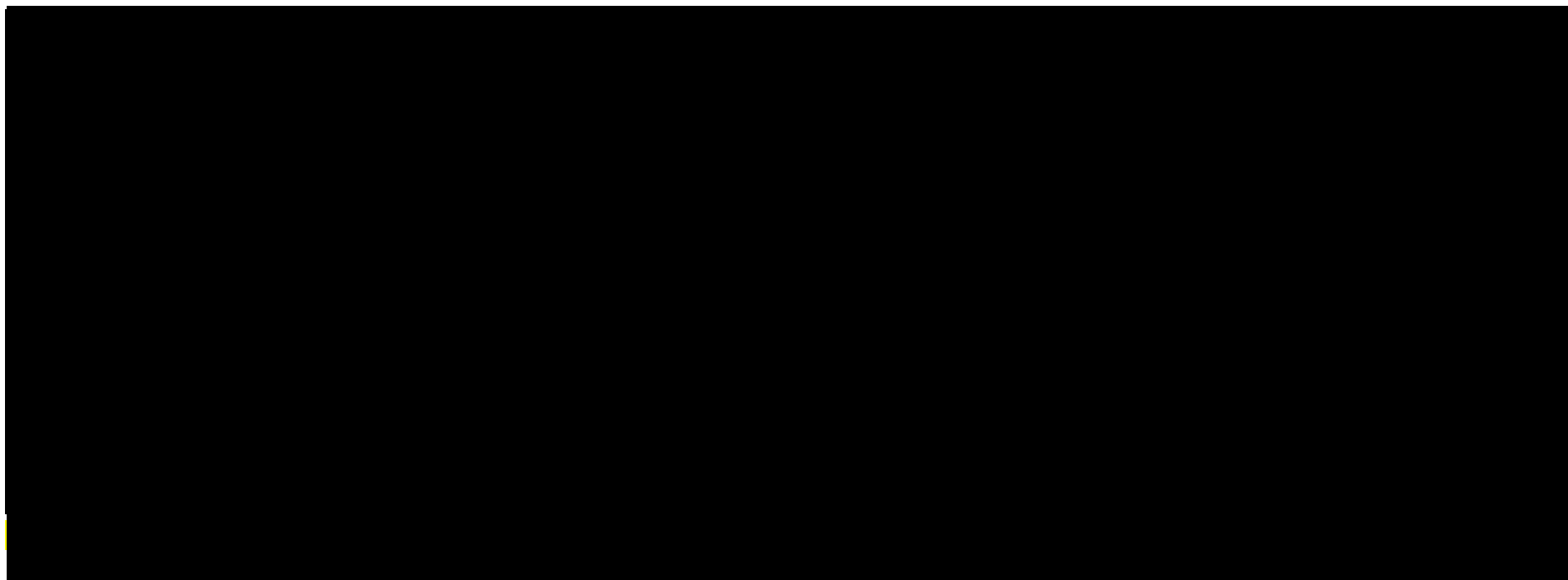
[REDACTED]





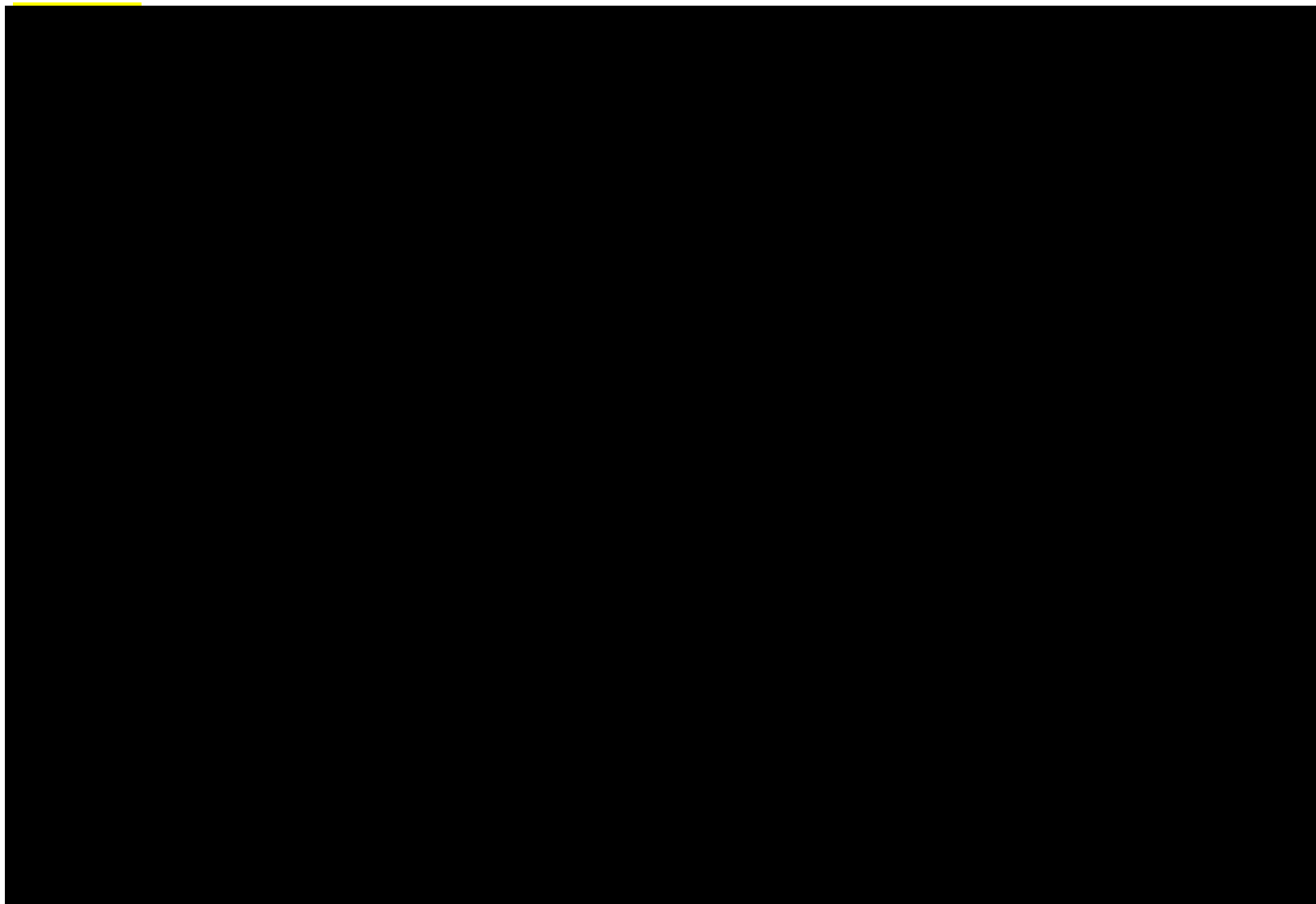


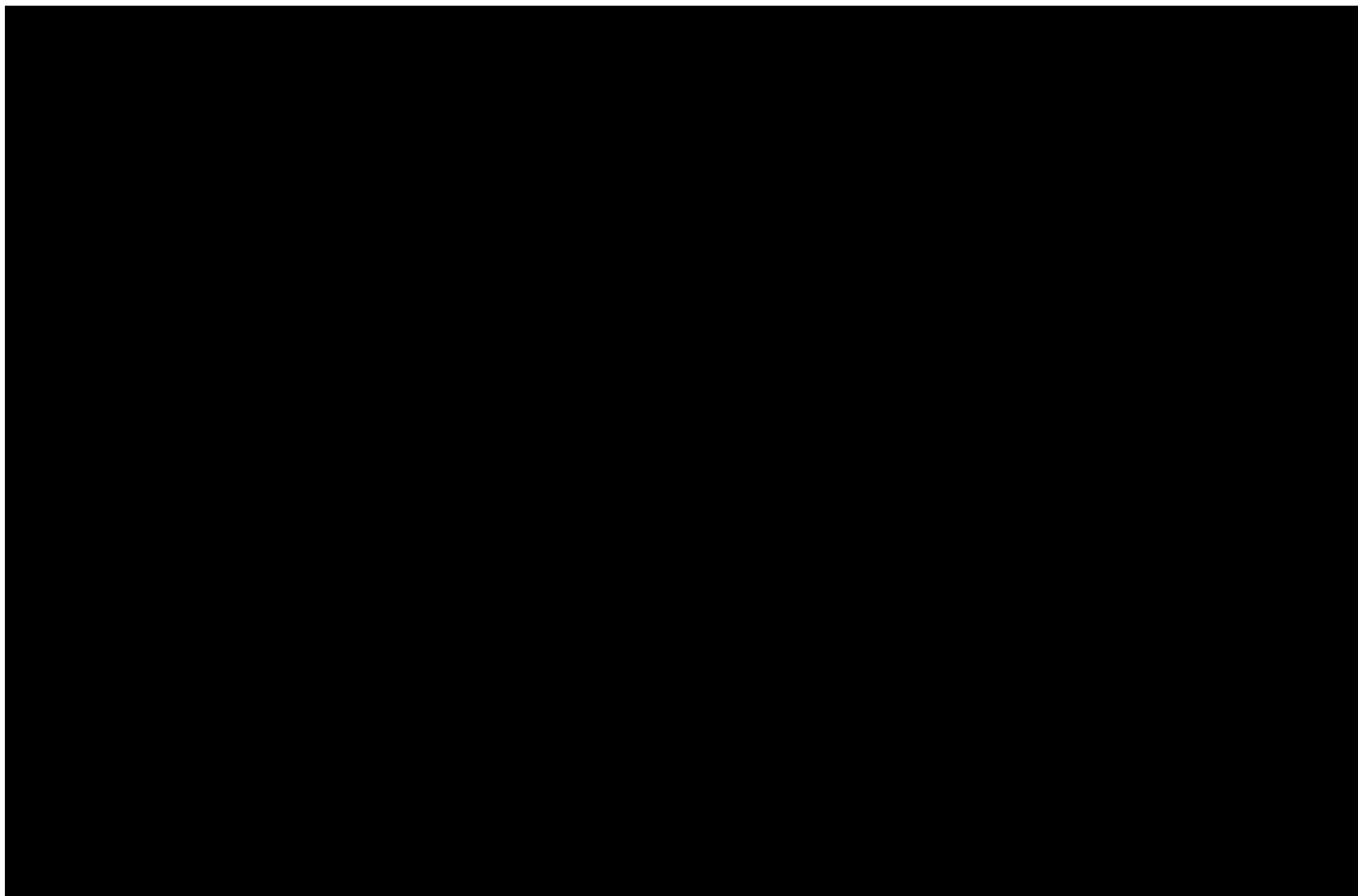


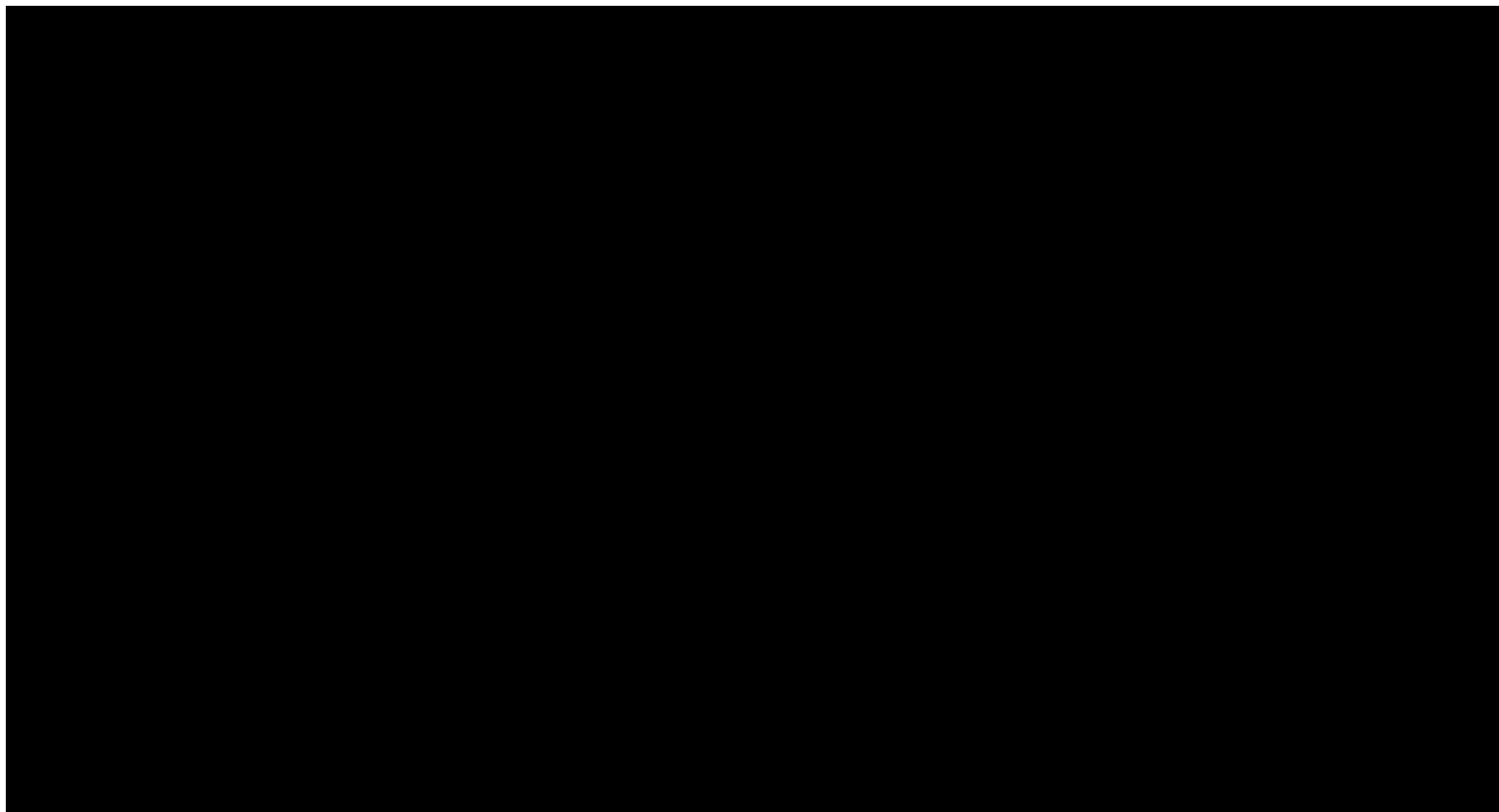


[REDACTED]

[REDACTED]







16. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	25
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	32
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania CHRYSALIS	35
Tabela 4. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	45
Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	49
Tabela 6. Udział poszczególnych klas leków w PC w zależności od kohorty komparatora ...	58
Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych z badania <i>CHRYSALIS</i>	61
Tabela 8. Potencjalne czynniki zakłócające zidentyfikowane w ramach SRL	63
Tabela 9. Czynniki zakłócające zidentyfikowane w ramach SRL po wykluczeniu czynników w oparciu o opinię eksperta klinicznego oraz dostępności danych	65
Tabela 10. Dane demograficzne skorygowane dla danego źródła danych	65
Tabela 11. Dane demograficzne wykluczone z korekty dla danego źródła danych	66
Tabela 12. Definicje punktów końcowych	67
Tabela 13. Założenia analizy podstawowej oraz analiz dodatkowych	70
Tabela 14. ORR wg INV; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC)	72
Tabela 15. ORR wg INV; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU (amiwantamab vs PC)	73
Tabela 16. ORR wg INV; badanie CHRYSALIS vs kohorta US (amiwantamab vs PC)	74
Tabela 17. OS; badanie <i>CHRYSALIS</i> vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)	75

Tabela 18. OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)	79
Tabela 19. OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)	82
Tabela 20. PFS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)	85
Tabela 21. PFS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)	88
Tabela 22. PFS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)	91
Tabela 23. TTNT; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)	94
Tabela 24. TTNT; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)	97
Tabela 25. TTNT; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)	100
Tabela 26. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i> , data odcięcia 30.03.2021 r.	105
Tabela 27. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i> , data odcięcia 30.03.2021 r.	106
Tabela 28. Czas trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i> , data odcięcia 30.03.2021 r.	107
Tabela 29. Częstość występowania DOR ≥ 6 . mies. na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i> , data odcięcia 30.03.2021 r.	108
Tabela 30. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i> , data odcięcia 30.03.2021 r.	108

Tabela 31. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i>, data odcięcia 07.03.2022 r.	109
Tabela 32. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i>, data odcięcia 30.03.2021 r.	110
Tabela 33. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i>, data odcięcia 30.03.2021 r.	111
Tabela 34. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i>, data odcięcia 30.03.2021 r.	112
Tabela 35. Czas do niepowodzenia terapii na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i>, data odcięcia 30.02.2021 r.	113
Tabela 36. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i>, data odcięcia 30.03.2021 r.	116
Tabela 37. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wg klasyfikacji układów i narządów na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i>, data odcięcia 30.03.2021 r.	117
Tabela 38. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI) wg klasyfikacji układów i narządów (SOC) na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i>, data odcięcia 30.03.2021 r.	119
Tabela 39. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych amiwantamabem	126
Tabela 40. Reakcje niepożądane występujące $\geq 10\%$ chorych na NDRP z mutacjami insercyjnymi w eksonie 20, u których doszło do progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na platynie i otrzymywali produkt leczniczy Rybrevant® w badaniu <i>CHRYSLIS</i>	131
Tabela 41. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Rybrevant®	135

Tabela 42. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych Rybrevant®	136
Tabela 43. Założenia analizy podstawowej oraz analiz dodatkowych	139
Tabela 44. Podsumowanie skuteczności amiwantamabu vs komparator; badanie CHRYSLIS vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)	140
Tabela 45. Podsumowanie wyników dla kluczowych punktów końcowych z badania CHRYSLIS, data odcięcia 30.03.2021 r.	144
Tabela 46. Podsumowanie wyników dla kluczowych punktów końcowych z badania CHRYSLIS, data odcięcia 07.03.2022 r.	144
Tabela 47. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania CHRYSLIS, data odcięcia 30.03.2021 r.	146
Tabela 48. OS; badanie CHRYSLIS vs kohorta PHE (amiwantamab vs PC)	154
Tabela 49. OS; badanie CHRYSLIS vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC).....	155
Tabela 50. OS; badanie CHRYSLIS vs kohorta CRISP (amiwantamab vs PC)	155
Tabela 51. OS; badanie CHRYSLIS vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC).....	156
Tabela 52. PFS; badanie CHRYSLIS vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC).....	157
Tabela 53. PFS; badanie CHRYSLIS vs kohorta CRISP (amiwantamab vs PC)	158
Tabela 54. PFS; badanie CHRYSLIS vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC)	158
Tabela 55. TTNT; badanie CHRYSLIS vs kohorta PHE (amiwantamab vs PC).....	159
Tabela 56. TTNT; badanie CHRYSLIS vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC).....	160
Tabela 57. TTNT; badanie CHRYSLIS vs kohorta CRISP (amiwantamab vs PC)	160
Tabela 58. TTNT; badanie CHRYSLIS vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC).....	161

Tabela 59. ORR wg INV; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC)	162
Tabela 60. ORR wg INV; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU (amiwantamab vs PC)	163
Tabela 61. ORR wg INV; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta US (amiwantamab vs PC)	163
Tabela 62. OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)	163
Tabela 63. OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)	165
Tabela 64. OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)	167
Tabela 65. PFS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)	170
Tabela 66. PFS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)	173
Tabela 67. PFS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)	175
Tabela 68. TTNT; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)	177
Tabela 69. TTNT; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)	180
Tabela 70. TTNT; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta US (amiwantamab vs PC, amiwantamab vs klasa leków)	182
Tabela 71. OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta PHE (amiwantamab vs PC)	185
Tabela 72. OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC)	185
Tabela 73. OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta CRISP (amiwantamab vs PC)	186
Tabela 74. OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC)	186

Tabela 75. PFS; badanie CHRYSLIS vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC).....	188
Tabela 76. PFS; badanie CHRYSLIS vs kohorta CRISP (amiwantamab vs PC)	189
Tabela 77. PFS; badanie CHRYSLIS vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC)	189
Tabela 78. TTNT; badanie CHRYSLIS vs kohorta PHE (amiwantamab vs PC).....	190
Tabela 79. TTNT; badanie CHRYSLIS vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC).....	191
Tabela 80. TTNT; badanie CHRYSLIS vs kohorta CRISP (amiwantamab vs PC)	191
Tabela 81. TTNT; badanie CHRYSLIS vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC).....	192
Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS oraz kohorty EU ..	193
Tabela 83. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS oraz kohorty US ..	194
Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS oraz kohorty EU+US	195
Tabela 85. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS oraz bazy ESME ..	196
Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS vs ważona charakterystyka chorych z kohorty EU (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT	197
Tabela 87. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS vs ważona charakterystyka chorych z kohorty US (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT	198
Tabela 88. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania CHRYSLIS vs ważona charakterystyka chorych z kohorty EU+US (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT	199
Tabela 89. Charakterystyka wyjściowe chorych z kohorty EU z podziałem na klasę leków	200
Tabela 90. Charakterystyka wyjściowe chorych z kohorty US z podziałem na klasę leków	201
Tabela 91. Charakterystyka wyjściowe chorych z kohorty EU+US z podziałem na klasę leków	202

Tabela 92. Charakterystyka chorych po dopasowania dla kohorty EU+US z podziałem na klasę leków	203
Tabela 93. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSalIS</i> oraz bazy PHE	205
Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSalIS</i> oraz bazy nNGM.	206
Tabela 95. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSalIS</i> oraz bazy CRISP	206
Tabela 96. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSalIS</i> oraz bazy ESME.	207
Tabela 97. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSalIS</i> vs ważona charakterystyka chorych z bazy nNGM (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT	208
Tabela 98. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSalIS</i> vs ważona charakterystyka chorych z bazy CRISP (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT	209
Tabela 99. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSalIS</i> vs ważona charakterystyka chorych z bazy CRISP (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT	210
Tabela 100. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSalIS</i> oraz kohorty EU	212
Tabela 101. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSalIS</i> oraz kohorty US	213
Tabela 102. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSalIS</i> oraz kohorty EU+US	214
Tabela 103. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSalIS</i> oraz bazy ESME	215
Tabela 104. Charakterystyka wyjściowe chorych z badania <i>CHRYSalIS</i> vs ważona charakterystyka chorych z kohorty EU (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT	216
Tabela 105. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSalIS</i> vs ważona charakterystyka chorych z kohorty US (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT	217

Tabela 106. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSLIS</i> vs ważona charakterystyka chorych z kohorty EU+US (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT	218
Tabela 107. Charakterystyka wyjściowe chorych z kohorty EU z podziałem na klasę leków	219
Tabela 108. Charakterystyka wyjściowe chorych z kohorty US z podziałem na klasę leków	220
Tabela 109. Charakterystyka wyjściowe chorych z kohorty EU+US z podziałem na klasę leków	222
Tabela 110. Charakterystyka chorych po dopasowania dla kohorty EU+US z podziałem na klasę leków	223
Tabela 111. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSLIS</i> oraz bazy PHE ..	224
Tabela 112. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSLIS</i> oraz bazy nNGM	225
Tabela 113. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSLIS</i> oraz bazy CRISP	226
Tabela 114. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSLIS</i> oraz bazy ESME	226
Tabela 115. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSLIS</i> vs ważona charakterystyka chorych z bazy nNGM (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT	227
Tabela 116. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSLIS</i> vs ważona charakterystyka chorych z bazy CRISP (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT	228
Tabela 117. Charakterystyka wyjściowa chorych z badania <i>CHRYSLIS</i> vs ważona charakterystyka chorych z bazy ESME (komparator PC) po dopasowania metodą IPW – ATT	229

Tabela 118. Ocena skuteczności amiwantamabu na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i>, data odcięcia 30.03.2021 r. – wyniki w podgrupach	231
Tabela 119. Ocena skuteczności amiwantamabu na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i>, data odcięcia 30.03.2021 r. – wyniki w podgrupach wyodrębnionych ze względu na obecność przerzutów do mózgu/zmian w obrębie OUN	232
Tabela 120 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla amiwantamabu w populacji docelowej	233
Tabela 121. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	234
Tabela 122. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	234
Tabela 123. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	236
Tabela 124. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	239
Tabela 125. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	245
Tabela 126. Kryteria Cook.....	249
Tabela 127. Skala AMSTAR 2.....	249
Tabela 128. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	251
Tabela 129. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	251
Tabela 130. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	251
Tabela 131. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	252
Tabela 132. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	254
Tabela 133. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	255
Tabela 134. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	256

A series of horizontal black bars of varying lengths, some starting from the left edge and others indented, creating a rhythmic, abstract pattern. The bars are arranged in a sequence that suggests a list or a series of data points, with some bars being longer than others and some starting further to the right. The overall effect is one of a structured yet irregular arrangement of solid black shapes against a white background.

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	28
Rysunek 2. Schemat badania <i>CHRYSLIS</i>	30
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji; data wyszukiwania: styczeń 2021.....	52
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji, aktualizacja wyszukiwania: wrzesień 2021.....	53
Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT).....	76
Rysunek 6. Wykresy forest plot HR dla OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU+US (amiwantamab vs klasa leków).....	77
Rysunek 7. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT).....	80
Rysunek 8. Wykresy forest plot HR dla OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU (amiwantamab vs klasa leków).....	81
Rysunek 9. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT).....	83
Rysunek 10. Wykresy forest plot HR dla OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta US (amiwantamab vs klasa leków).....	84
Rysunek 11. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT).....	86
Rysunek 12. Wykresy forest plot HR dla PFS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU+US (amiwantamab vs klasa leków).....	87
Rysunek 13. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT).....	89

Rysunek 14. Wykresy forest plot HR dla PFS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU (amiwantamab vs klasa leków)	90
Rysunek 15. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)	92
Rysunek 16. Wykresy forest plot HR dla PFS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta US (amiwantamab vs klasa leków)	93
Rysunek 17. Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)	95
Rysunek 18. Wykresy forest plot HR dla TTNT; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU+US (amiwantamab vs klasa leków)	96
Rysunek 19. Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)	98
Rysunek 20. Wykresy forest plot HR dla TTNT; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU (amiwantamab vs klasa leków)	99
Rysunek 21. Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)	101
Rysunek 22. Wykresy forest plot HR dla TTNT; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta US (amiwantamab vs klasa leków)	102
Rysunek 23. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wg INV na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i>, data odcięcia 30.03.2021 r. (n=114)	107
Rysunek 24. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i>, data odcięcia 30.03.2021 r. (n=114)	109
Rysunek 25. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i>, data odcięcia 07.03.2022 r. (n=114)	110
Rysunek 26. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu wg INV na podstawie badania <i>CHRYSLIS</i>, data odcięcia 30.03.2021 r. (n=114)	112

Rysunek 27. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT).....	155
Rysunek 28. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT).....	156
Rysunek 29. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT).....	157
Rysunek 30. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT).....	159
Rysunek 31. Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT).....	160
Rysunek 32. Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT).....	161
Rysunek 33. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT).....	164
Rysunek 34. Wykresy forest plot HR dla OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU+US (amiwantamab vs klasa leków).....	165
Rysunek 35. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT).....	166
Rysunek 36. Wykresy forest plot HR dla OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU (amiwantamab vs klasa leków).....	167
Rysunek 37. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT).....	169
Rysunek 38. Wykresy forest plot HR dla OS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta US (amiwantamab vs klasa leków).....	170
Rysunek 39. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT).....	172

Rysunek 40. Wykresy forest plot HR dla PFS; badanie CHRYSLIS vs kohorta EU+US (amiwantamab vs klasa leków)	173
Rysunek 41. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie CHRYSLIS vs kohorta EU (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)	174
Rysunek 42. Wykresy forest plot HR dla PFS; badanie CHRYSLIS vs kohorta EU (amiwantamab vs klasa leków)	175
Rysunek 43. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie CHRYSLIS vs kohorta US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)	176
Rysunek 44. Wykresy forest plot HR dla PFS; badanie CHRYSLIS vs kohorta US (amiwantamab vs klasa leków)	177
Rysunek 45. Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie CHRYSLIS vs kohorta EU+US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)	179
Rysunek 46. Wykresy forest plot HR dla TTNT; badanie CHRYSLIS vs kohorta EU+US (amiwantamab vs klasa leków)	180
Rysunek 47. Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie CHRYSLIS vs kohorta EU (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)	181
Rysunek 48. Wykresy forest plot HR dla TTNT; badanie CHRYSLIS vs kohorta EU (amiwantamab vs klasa leków)	182
Rysunek 49. Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie CHRYSLIS vs kohorta US (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)	183
Rysunek 50. Wykresy forest plot HR dla TTNT; badanie CHRYSLIS vs kohorta US (amiwantamab vs klasa leków)	184
Rysunek 51. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie CHRYSLIS vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)	186
Rysunek 52. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie CHRYSLIS vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)	187

Rysunek 53. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)	189
Rysunek 54. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)	190
Rysunek 55. Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta nNGM (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)	191
Rysunek 56. Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie <i>CHRYSLIS</i> vs kohorta ESME (amiwantamab vs PC) – IPW (ATT)	192

18. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Aggarwal 2017	Aggarwal C., Borghaei H., Treatment Paradigms for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer at Academic Medical Centers: Involvement in Clinical Trial Endpoint Design, <i>The Oncologist</i> 2017; 22:700–708
Anagnostou 2017	Anagnostou V., Yarchoan M., Hansen A.R. i in., Immuno-oncology Trial Endpoints: Capturing Clinically Meaningful Activity, <i>Clin Cancer Res.</i> 2017; 23(17): 4959–4969
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa 2016
APD Rybrevent®	Analiza problemu decyzyjnego, Rybrevent® (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 genu kodującego <i>EGFR</i> – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2022
Backenroth 2021	Backenroth D. How to choose a time zero for patients in external control arms. <i>Pharm Stat</i> 2021;20:783-792
Burnett 2021	Burnett H., Emich H., Carroll C. I in., <i>Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review</i> , <i>PLoS One</i> 2021, 16(3): e0247620
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , <i>Annals of Internal Medicine</i> 1997, 126(5): 376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
EMA 2022	European Medicines Agency, CHMP assessment report, Rybrevent International non-proprietary name: amivantamab Procedure No. EMEA/H/C/005454/0000
FDA 2015	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry</i> , 2015
FDA 2018	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry</i> , 2018; 1-19
Fenchel 2016	Fenchel K., Sellmann L., Dempke W.C.M., Overall survival in non-small cell lung cancer—what is clinically meaningful?, <i>Transl Lung Cancer Res</i> 2016;5(1):115-119
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 15.04.2022 r.)
Girard 2021	Girard N, Bazhenova L, Minchom A i in., MA04.07 Comparative Clinical Outcomes for Patients with NSCLC Harboring <i>EGFR</i> Exon 20 Insertion Mutations and Common <i>EGFR</i> Mutations. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2021;16(3):S145-S146
Hansson 2017	Hansson L, Askild A, Diels J, et al. Ibrutinib versus previous standard of care: an adjusted comparison in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. <i>Ann Hematol</i> 2017;96:1681-1691
Higgins 2019	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3.</i> 2022, https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu: 15.04.2022 r.)
Jansen 2011	Jansen JP, Fleurence R, Devine B i in., Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making:

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. Value Health. 2011 Jun;14(4):417-28.
Leduc 2017	Leduc C, Merlio JP, Besse B i in., Clinical and molecular characteristics of non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring <i>EGFR</i> mutation: results of the nationwide French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) program. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 01 Nov 2017;28(11):2715-2724.
Mushti 2018	Mushti S.L., Mulkey F., Sridhara R., Evaluation of Overall Response Rate and Progression-Free Survival as Potential Surrogate Endpoints for Overall Survival in Immunotherapy Trials, Clinical Cancer Research 2018; 24(10):2268-2275
Polityka Lekowa Państwa	Polityka Lekowa Państwa 2018-2022, Ministerstwo Zdrowia
PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. i in., <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement</i> , Annals of Internal Medicine 2009, 151(4): 264–269
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 10.04.2022 r.)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Salles 2019	Salles G, Bachy E, Smolej L, et al. Single-agent ibrutinib in RESONATE-2™ and RESONATE™ versus treatments in the real-world PHEDRA databases for patients with chronic lymphocytic leukemia. Ann Hematol 2019;98:2749-2760
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , BMJ 2017, 358: j4008
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, Onkol. Prak. Klin. 2014; 10(3): 38–145
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Yang 2020	Yang G, Li J, Xu H i in., <i>EGFR</i> exon 20 insertion mutations in Chinese advanced non-small cell lung cancer patients: Molecular heterogeneity and treatment outcome from nationwide real-world study. Lung Cancer. July 2020;145:186-194
Yasuda 2013	Yasuda H, Park E, Yun CH i in., Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (<i>EGFR</i>) exon 20 insertion mutations in lung cancer. Sci Transl Med. Dec 18 2013;5(216):216ra177. doi:10.1126/scitranslmed.3007205
Opracowania wtórne włączone do analizy	

Odwwołanie	Opis bibliograficzny
Burnett 2021	Burnett H., Emich H., Carroll C. I in., Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review, PLoS One 2021, 16(3): e0247620
Kwon 2022	Kwon CS, Lin HM, Crossland V, Churchill EN, Curran E, Forsythe A, Tomaras D, Ou SI. Non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutation: a systematic literature review and meta-analysis of patient outcomes. Curr Med Res Opin. 2022 Aug;38(8):1341-1350
Minchom 2022	Minchom A, Viteri S, Bazhenova L. i in., Amivantamab compared with real-world therapies in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR exon 20 insertion mutations who progressed after platinum-based chemotherapy. Lung Cancer. 2022 Jun;168:74-82.
Badania pierwotne włączone do analizy	
Park 2021	Park K., Haura E.B., Leigh N.B. i in., <i>Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study</i> , Journal of Clinical Oncology 2021, 39(30): 3391-3402
EMA 2022	European Medicines Agency, CHMP assessment report, Rybrevant International non-proprietary name: amivantamab Procedure No. EMEA/H/C/005454/0000
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
EMA 2022	European Medicines Agency, CHMP assessment report, Rybrevant International non-proprietary name: amivantamab Procedure No. EMEA/H/C/005454/0000
ADR 2022	ADRReports, http://www.adrreports.eu/pl/search.html (data dostępu: 15.04.2022 r.)
ChPL Rybrevant®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rybrevant®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.04.2022 r.)
FDA 2021	Food and Drug Administration, <i>Highlights Of Prescribing Information</i> , https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761210s000lbl.pdf (15.04.2022 r.)
WHO UMC 2022	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 15.04.2022 r.)
Dane poufne (materiały globalne włączone do analizy)	
Dane od Wnioskodawcy	Dane poufne z badania CHRYSALIS
Przegląd od Wnioskodawcy a	Clinical Evidence for EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer Systematic Literature Review Report August 2021
Przegląd od Wnioskodawcy b	Clinical Evidence for EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer Systematic Literature Review Report November 2021
Analiza od Wnioskodawcy a	Amivantamab for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer with activating epidermal growth factor exon 20 insertion mutations, after failure of platinum-based chemotherapy, Adjusted treatment comparison report – amivantamab (Rybrevant; JNJ-61186372) vs real-world evidence source comparators, January 2021
Analiza od Wnioskodawcy b	Amivantamab for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer with activating epidermal growth factor exon 20 insertion mutations, after failure of platinum-based chemotherapy, Adjusted treatment comparison report – amivantamab (Rybrevant; JNJ-61186372) vs real-world evidence source comparators, December 2021