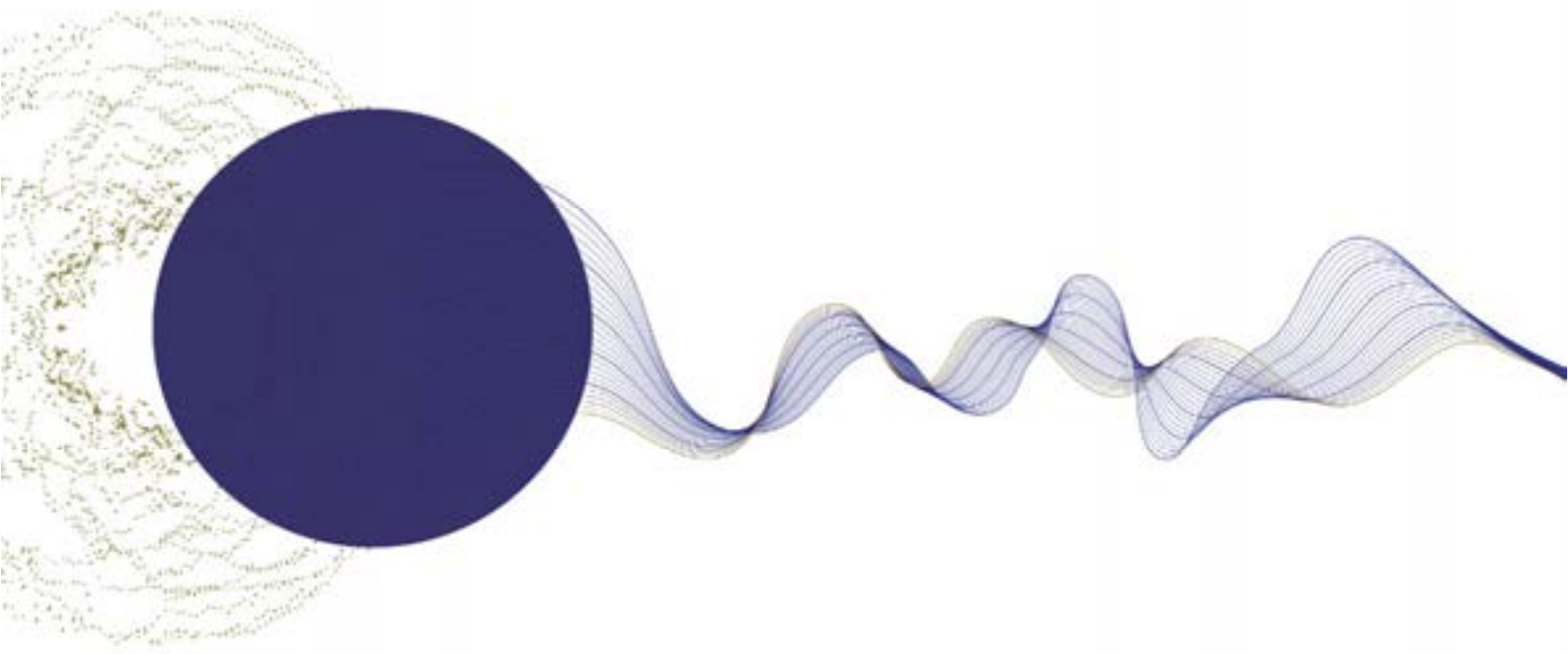




ANALIZA KLINICZNA

Amiwantamab (Rybrevant®) w skojarzeniu z chemioterapią lub lazertynibem (Lazcluze®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnymi mutacjami w genie EGFR

WERSJA 1.0,
KWIECIEŃ 2025, KRAKÓW



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 25 kwietnia 2025 roku (wersja 1.0)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24

02-135 Warszawa

[REDACTED]

Spis treści

Streszczenie	6
Indeks skrótów	15
1. Wstęp	18
1.1. Cel analizy klinicznej	18
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	19
2. Metodyka analizy klinicznej	20
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	20
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	20
2.3. Wyszukiwanie badań	23
2.3.1. Strategia wyszukiwania	23
2.3.2. Przeszukanie źródeł informacji medycznej	23
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji	24
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	24
2.4. Ekstrakcja danych	25
2.5. Analiza statystyczna	26
3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych	27
4. Charakterystyka badań	32
4.1. PAPILLON (populacja EGFR ^{ex20} 1L)	32
4.2. MARIPOSA (populacja cEGFR 1L)	34
4.3. MARIPOSA-2 (populacja cEGFR 2L+)	37
4.4. Analiza homogeniczności badań MARIPOSA i FLAURA	40
4.5. Badania dla podania podskórnego amiwantamabu	42
4.5.1. PALOMA-2	42
4.5.2. PALOMA-3	43
5. Wyniki analizy klinicznej	47
5.1. AMI IV + KAR + PMX w populacji EGFR ^{ex20} 1L (PAPILLON)	47
5.1.1. Progresja choroby	47
5.1.2. Przeżycie całkowite	48
5.1.3. Odpowiedź na leczenie	52
5.1.4. Dalsze postępowanie terapeutyczne	54
5.1.5. Zaprzeszanie terapii	55
5.1.6. Zdarzenia niepożądane	56
5.1.7. Jakość życia pacjentów	61
5.2. AMI IV + LAZ w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)	64
5.2.1. Progresja choroby	64
5.2.2. Przeżycie całkowite	65
5.2.3. Odpowiedź na leczenie	66
5.2.4. Dalsze postępowanie terapeutyczne	68

5.2.5.	Zaprzestanie terapii	69
5.2.6.	Zdarzenia niepożądane	69
5.2.7.	Jakość życia pacjentów	77
5.3.		80
5.4.	AMI IV + KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2).....	82
5.4.1.	Progresja choroby.....	82
5.4.2.	Przeżycie całkowite	83
5.4.3.	Odpowiedź na leczenie.....	84
5.4.4.	Dalsze postępowanie terapeutyczne	85
5.4.5.	Zaprzestanie terapii	87
5.4.6.	Zdarzenia niepożądane	88
5.4.7.	Jakość życia pacjentów	94
6.	Podanie podskórne amiwantamabu.....	98
6.1.	AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ (PALOMA-3)	98
6.1.1.	Farmakokinetyka	98
6.1.2.	Skuteczność terapii.....	100
6.1.3.	Zaprzestanie terapii	104
6.1.4.	Zdarzenia niepożądane	105
6.1.5.	Jakość życia pacjentów i czas trwania podania terapii	110
6.2.	AMI SC + LAZ w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2).....	113
6.2.1.	Farmakokinetyka	113
6.2.2.	Skuteczność terapii.....	113
6.2.3.	Zaprzestanie terapii	115
6.2.4.	Zdarzenia niepożądane	115
7.	Opublikowane przeglądy systematyczne	118
8.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	121
8.1.	Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji	121
8.2.	Ocena profilaktyki zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem amiwantamabu	125
8.2.1.	Zdarzenia dermatologiczne.....	126
8.2.2.	Zdarzenia związane z podaniem leku.....	130
8.3.	Informacje zawarte w ChPL Rybrevant [51] (postać dożylna)	135
8.3.1.	Dawkowanie i modyfikacje dawkowania	135
8.3.2.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania terapii.....	136
8.4.	Informacje zawarte w ChPL Rybrevant [51] (postać podskórna).....	138
8.4.1.	Dawkowanie i modyfikacje dawkowania	138
8.4.2.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania terapii.....	140
9.	Wnioski	143
10.	Ograniczenia	149
11.	Dyskusja.....	152
12.	Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	155
	Bibliografia.....	156
	Spis rysunków, tabel i wykresów	164

Aneks A.	Wyniki przeszukań.....	173
A.1.	Strategia wyszukiwania badań	173
A.2.	Przeszukanie stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków	175
A.3.	Badania wykluczone	175
Aneks B.	Przeszukanie dla komparatora	186
B.1.	Strategia wyszukiwania	189
Aneks C.	Szczegółowa charakterystyka badań klinicznych	193
C.1.	PAPILLON	193
C.2.	MARIPOSA	196
C.3.	MARIPOSA-2	200
C.4.	FLAURA	204
C.5.	PALOMA-2	207
C.6.	PALOMA-3	210
Aneks D.	Ocena wiarygodności włączonych badań	214
D.1.	PAPILLON	214
D.2.	MARIPOSA	216
D.3.	MARIPOSA-2	219
D.4.	FLAURA	221
D.5.	PALOMA-2	224
D.6.	PALOMA-3	224
D.7.	Przeglądy systematyczne	227
Aneks E.	Pozostałe wyniki badań klinicznych	229
E.1.	Badanie PAPILLON	229
E.1.1.	Analiza w warstwach	229
E.1.2.	Kolejne terapie	231
E.1.3.	Ekspozycja na leczenie	232
E.2.	Badanie MARIPOSA	233
E.2.1.	Analiza w warstwach	233
E.2.2.	Kolejne terapie	237
E.2.3.	Ekspozycja na leczenie	237
E.3.	Badanie MARIPOSA-2	239
E.3.1.	Analiza w warstwach	239
E.3.2.	Kolejne terapie	242
E.3.3.	Ekspozycja na leczenie	243
E.4.	Badanie PALOMA-3	243
E.4.1.	Ekspozycja na leczenie	243
E.5.		244

Streszczenie

CEL

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa **amiwantamabu** (Rybrevant®) stosowanego:

1. w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecną aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFRex20, ang. *epidermal growth factor receptor exon 20*) – populacja **EGFRex20 1L**
2. w skojarzeniu z **lazertynibem** (LAZ, produkt leczniczy Lazcluze®) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną:
 - o delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - o substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) – populacja **cEGFR 1L**
3. w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem u dorosłych pacjentów z NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną:
 - o delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - o substytucji p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), będących po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitor*) trzeciej generacji – populacja **cEGFR 2L+**

METODYKA

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań pierwotnych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań umożliwiających porównanie:

- amiwantamabu w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem (**AMI + KAR + PMX**) z komparatorem tj. chemioterapią dwulekową opartą na pochodnych platyny (**P-CTH**) – w populacji **EGFRex20 1L**;
- amiwantamabu w skojarzeniu z lazertynibem (**AMI + LAZ**) z komparatorem tj. **inhibitorem EGFR** – w populacji **cEGFR 1L**;
- amiwantamabu w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem (**AMI + KAR + PMX**) z komparatorem tj. chemioterapią dwulekową opartą na pochodnych platyny (**P-CTH**) – w populacji **cEGFR 2L+**.

Ponadto poszukiwano przeglądów systematycznych oraz badań oceniających efektywność rzeczywistą ocenianej interwencji.

WYNIKI PRZESZUKAŃ

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne fazy III:

- **PAPILLON** – przeprowadzone w populacji **EGFRex20 1L**;
- **MARIPOSA** – przeprowadzone w populacji **cEGFR 1L**;
- **MARIPOSA-2** – przeprowadzone w populacji **cEGFR 2L+**.

Badanie kliniczne MARIPOSA przeprowadzone w populacji **cEGFR 1L** obejmuje stosowanie amiwantamabu w postaci infuzji dożylniej (**AMI IV**). Wnioskowana interwencja obejmuje natomiast amiwantamab stosowany podskórnie (**AMI SC**). Z tego powodu, w analizach uwzględniono dodatkowo badania kliniczne mające na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki amiwantamabu podawanego podskórnie (**PALOMA-2** oraz **PALOMA-3**).

W wyniku przeszukania zidentyfikowano 5 przeglądów systematycznych, z których 2 dotyczyły oceny amiwantamabu stosowanego w skojarzeniu lub w monoterapii w pierwszej i kolejnych liniach leczenia zaawansowanego NDRP, pozostałe 3 przeglądy obejmowały metaanalizy sieciowe uwzględniające EGFR-TKI, w tym amiwantamab w skojarzeniu z lazertynibem w populacji **cEGFR 1L**.

CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

Badanie **PAPILLON** stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy przeprowadzoną w układzie grup równoległych. Do badania włączono uprzednio nieleczonych systemowo dorosłych pacjentów z diagnozą NDRP i udokumentowaną obecnością insercji w EGFRex20. Stan sprawności pacjentów według ECOG wynosił 0–1. Proces randomizacji, przeprowadzonej w stosunku 1:1, przeszło 308 pacjentów, z których 153 osoby zostały przypisane do grupy badanej (AMI IV + KAR + PMX), a 155 osób trafiło do grupy kontrolnej (KAR + PMX). W przypadku wystąpienia udokumentowanej, potwierdzonej przez niezależną, zaślepioną komisję (BICR) progresji choroby, pacjenci z ramienia kontrolnego mieli możliwość otrzymania AMI IV w monoterapii. Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna między grupami. Większość pacjentów była pomiędzy 30., a 65 r.ż. Odsetek pacjentów <65 r.ż. w obu grupach wynosił 63% i 59% odpowiednio dla ramion AMI IV + KAR + PMX i KAR + PMX. Odsetek kobiet był wyższy niż mężczyzn w obu grupach i wynosił odpowiednio 56% i 60%. U większości pacjentów stan sprawności wg ECOG wynosił 1 (65% pacjentów w obu grupach), u pozostałych pacjentów – wynosił 0. Niemal wszyscy pacjenci w obu grupach (99%) mieli NDRP typu gruczołowego. Obecność uprzednio leczonych przerzutów do mózgu w historii choroby dotyczyła 23% pacjentów z obu grup. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie BICR. Badanie nie zostało zakończone, dostępne są wyniki analiz dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 14,9 mies. oraz 20,9 mies.

Badanie **MARIPOSA** stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy przeprowadzoną w układzie grup równoległych. Do badania włączono uprzednio nieleczonych EGFR-TKI ani systemowo dorosłych pacjentów z diagnozą NDRP i udokumentowaną obecnością cEGFR. Stan sprawności pacjentów według ECOG wynosił 0–1. Proces randomizacji, przeprowadzono w stosunku 2:2:1, 429 pacjentów przydzielono do ramienia interwencji AMI IV + LAZ, 429 pacjentów – do grupy kontrolnej OZM oraz 216 pacjentów – do kohorty leczonej LAZ. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie ramię AMI IV + LAZ oraz grupę kontrolną leczoną OZM. Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna między grupami. Delecje w eksonie 19. potwierdzono u 60% pacjentów, a u pozostałych pacjentów potwierdzono substytucje L858R w eksonie 21. Większość pacjentów

była pomiędzy 25., a 65 r.ż. Odsetek pacjentów <65 r.ż. w obu grupach wynosił 55% w obu grupach. Odsetek kobiet był wyższy niż mężczyzn w obu grupach i wynosił odpowiednio 64% i 59%. U większości pacjentów stan sprawności wg ECOG wynosił 1 (67% i 65% pacjentów odpowiednio w ramieniu AMI IV + LAZ oraz OZM), u pozostałych pacjentów – wynosił 0. Niemal wszyscy pacjenci w obu grupach (97%) mieli NDRP typu gruczolowego. Obecność uprzednio leczonych przerzutów do mózgu w historii choroby dotyczyła około 40% pacjentów z obu grup. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie BICR. Badanie nie zostało zakończone, dostępne są wyniki analiz dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22 mies., 31,3 mies. i 37,8 mies.

Badanie **MARIPOSA-2** stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy przeprowadzoną w układzie grup równoległych. Do badania włączono dorosłych pacjentów z rozpoznaniem NDRP w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR po niepowodzeniu uprzedniej monoterapii OZM. Wcześniejsza terapia OZM była stosowana w I linii lub w II linii (po zastosowaniu EGFR-TKI I lub II generacji) i poprzedzała włączenie pacjenta do badania. Stan sprawności pacjentów według ECOG wynosił 0–1. Proces randomizacji, przeprowadzono w stosunku 2:2:1, 263 pacjentów przydzielono do ramienia interwencji AMI IV + LAZ + KAR + PMX, 263 pacjentów – do grupy kontrolnej KAR + PMX oraz 131 pacjentów – do kohorty leczonej AMI IV + KAR + PMX. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie ramię AMI IV + KAR + PMX oraz grupę kontrolną lezoną KAR + PMX. Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna między grupami. Delecje w eksonie 19. potwierdzono u 68% i 70% pacjentów leczonych odpowiednio AMI IV + KAR + PMX i KAR + PMX, u pozostałych pacjentów potwierdzono substytucje L858R w eksonie 21. Większość populacji była pomiędzy 31., a 65 r.ż. Odsetek pacjentów <65 r.ż. w obu grupach wynosił odpowiednio 60% i 63%. Odsetek kobiet był wyższy niż mężczyzn w obu grupach (kobiety stanowiły 62% i 60% pacjentów leczonych odpowiednio AMI IV + KAR + PMX i KAR + PMX). U większości pacjentów stan sprawności wg ECOG wynosił 1 (odpowiednio 58% i 62%), u pozostałych pacjentów – wynosił 0. Niemal wszyscy pacjenci w obu grupach (99%) mieli NDRP typu gruczolowego. Obecność uprzednio leczonych przerzutów do mózgu w historii choroby dotyczyła odpowiednio 44% i 46% pacjentów. Terapia OZM w I linii poprzedzała włączenie do badania odpowiednio 74% i 69% pacjentów, pozostali pacjenci przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania otrzymali OZM w II linii. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie BICR. Badanie nie zostało zakończone, dostępne są wyniki analiz dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 8,7 mies. oraz 18,1 mies.

Badanie **PALOMA-2** stanowiło wieloośrodkową, nierandomizowaną, otwartą próbę kliniczną fazy II. W niniejszej analizie uwzględniono kohorty 1. oraz 6. do których włączano uprzednio nieleczonych systemowo pacjentów z powodu zaawansowanego miejscowo lub przerzutowego NDRP. Kohorta 1. i 6. różniły się w zakresie wymogu stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej, która była rekomendowana (kohorta 1.) lub obligatoryjna (kohorta 6.) przez pierwsze 4 mies. leczenia AMI SC + LAZ. Stan sprawności pacjentów według ECOG wynosił 0–1. Mediana wieku pacjentów wyniosła 59 lat. Odsetek kobiet był wyższy niż mężczyzn i wynosił 60%. U większości pacjentów (72%) stan sprawności wg ECOG wynosił 1, pozostali pacjenci (28%) mieli stan sprawności równy 0 wg ECOG. Zdecydowanej większości pacjentów (97%) dotyczyło rozpoznanie NDRP typu gruczolowego. Uprzednio leczone przerzuty do mózgu w historii choroby występowały u 30% chorych. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w ocenie badacza. Badanie nie zostało zakończone, dostępne są wyniki analiz dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 10 mies. w kohorcie 1. oraz ponad 6 mies. w kohorcie 6.

Badanie **PALOMA-3** stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy przeprowadzoną w układzie grup równoległych. Do badania włączono dorosłych pacjentów z diagnozą zaawansowanego lub

przerzutowego NDRP i udokumentowaną obecnością cEGFR. Wymagane było wykrycie ≥ 1 mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. U pacjentów włączonych do badania PALOMA-3, progresja choroby wystąpiła w trakcie lub po uprzednim leczeniu OZM i P-CTH. Stan sprawności pacjentów według ECOG wynosił 0–1. W wyniku procesu randomizacji, przeprowadzonej w stosunku 1:1, 206 pacjentów przydzielono do ramienia AMI SC, a 212 osobom przypisano interwencję w postaci AMI IV. Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna między grupami. Większość pacjentów była pomiędzy 29., a 65 r.ż. Odsetek pacjentów < 65 r.ż. w grupie leczonej AMI SC + LAZ oraz AMI IV + LAZ wynosił odpowiednio 65% i 57%. Odsetek kobiet był wyższy niż mężczyzn i wynosił 67% w obu grupach. U większości pacjentów stan sprawności wg ECOG określono jako 1 (odpowiednio 72% i 71%), u pozostałych pacjentów – wynosił 0. Niemal wszyscy pacjenci w obu grupach (odpowiednio 99% i 98%) mieli NDRP typu gruczolowego. Obecność uprzednio leczonych przerzutów do mózgu w historii choroby dotyczyła 34% pacjentów z obu grup. Terapia OZM bezpośrednio poprzedzała włączenie do badania blisko połowy pacjentów z obu grup (odpowiednio 44% i 45%), pozostali pacjenci otrzymywali P-CTH jako ostatnią terapię stosowaną przed randomizacją. Pierwszorzędowy punkt końcowy z zakresu farmakokinetyki został zdefiniowany jako stężenie w osoczu/surowicy obserwowane bezpośrednio przed kolejnym podaniem leku w 1. dniu drugiego cyklu leczenia w krajach Unii Europejskiej i innych właściwych lub w 1. dniu czwartego cyklu leczenia w krajach poza obszarem Unii Europejskiej. Równorzędnym punktem końcowym z zakresu farmakokinetyki było pole pod krzywą zależności stężenia od czasu od 1. do 15. dnia drugiego cyklu leczenia. Badanie nie zostało zakończone, dostępne są wyniki analiz dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 7 mies.

WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI

Porównanie bezpośrednie AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON)

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 14,9 mies., stosowanie AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX wiązało się z istotnym statystycznie:

- wydłużeniem PFS:
 - odnotowano 60-procentową redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR [95% CI] = 0,40 [0,30; 0,53]);
- zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie:
 - odnotowano 1,5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) (RR [95% CI] = 1,54 [1,27; 1,87], NNT = 4 [3; 7]);
- wydłużeniem czasu do kolejnej terapii (TTST):
 - odnotowano 65-procentową redukcję ryzyka konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii (HR [95% CI] = 0,35 [0,25; 0,49]);
- wydłużeniem czasu do wystąpienia kolejnej obiektywnej progresji choroby (PFS2):
 - odnotowano 51-procentową redukcję ryzyka wystąpienia kolejnej progresji choroby (HR [95% CI] = 0,49 [0,32; 0,76]).

W zakresie oceny przeżycia całkowitego (OS), dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 20,9 mies. stwierdzono korzyść ze stosowania AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z grupą kontrolną (HR [95% CI] = 0,76 [0,50; 1,14]). Przy interpretacji wyników OS należy uwzględnić *cross-over* z ramienia kontrolnego (KAR + PMX) na AMI IV w monoterapii, który był dopuszczony w przypadku progresji. W badaniu PAPILLON *cross-over* był wysoki i dotyczył 65 z 107 chorych, u których wystąpiła progresja choroby. Oszacowania krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia

całkowitego z uwzględnieniem *cross-over* przeprowadzono z wykorzystaniem rekomendowanych metod statystycznych:

- IPCW (ang. *inverse probability of censoring weighting*) (HR [95% CI] = 0,52 [0,28; 0,94]);
- TSE (ang. *two-stage estimation*) (HR [95% CI] = 0,55 [0,31; 0,92]);
- modelowania RPSFT (ang. *rank-preserving structural failure time*) (HR [95% CI] = 0,60 [0,32; 1,12]).

Porównanie bezpośrednie AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)

Stosowanie AMI IV + LAZ w porównaniu z OZM wiązało się z istotnym statystycznie:

- wydłużeniem PFS dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22,0 mies.:
 - odnotowano 30-procentową redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR [95% CI] = 0,70 [0,58; 0,85]);
- wydłużeniem OS dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 37,8 mies.:
 - odnotowano 25-procentową redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR [95% CI] = 0,75 [0,61; 0,92]);
- zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22,0 mies.:
 - odnotowano 1,9-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania CR (RR [95% CI] = 1,90 [1,03; 3,49], NNT = 31 [16; 401]);
- wydłużeniem czasu do kolejnej terapii (TTST) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 31,1 mies.:
 - odnotowano 23-procentową redukcję ryzyka konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii (HR [95% CI] = 0,77 [0,65; 0,93]);
- wydłużeniem czasu do wystąpienia kolejnej obiektywnej progresji choroby (PFS2) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 31,1 mies.:
 - odnotowano 27-procentową redukcję ryzyka wystąpienia kolejnej progresji choroby (HR [95% CI] = 0,73 [0,59; 0,91]).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Porównanie bezpośrednie AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)

Stosowanie AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX wiązało się z istotnym statystycznie:

- wydłużeniem PFS dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 8,7 mies.:
 - odnotowano 52-procentową redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR [95% CI] = 0,48 [0,36; 0,64]);
- zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 8,7 mies.:

- odnotowano 1,7-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) (RR [95% CI] = 1,77 [1,44; 2,18]; NNT = 4 [3; 6]);
- wydłużeniem czasu do kolejnej terapii (TTST) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 18,1 mies.:
 - odnotowano 49-procentową redukcję ryzyka konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii (HR [95% CI] = 0,51 [0,39; 0,65]);
- wydłużeniem czasu do wystąpienia kolejnej obiektywnej progresji choroby (PFS2) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 18,1 mies.:
 - odnotowano 36-procentową redukcję ryzyka wystąpienia kolejnej progresji choroby (HR [95% CI] = 0,64 [0,48; 0,85]).

W zakresie oceny przeżycia całkowitego (OS), dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 18,1 mies. stwierdzono występowanie korzystnego trendu ze stosowania AMI + KAR + PMX w porównaniu z terapią KAR + PMX w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów (HR [95% CI] = 0,73 [0,54; 0,99]). Planowana data uzyskania wyników dla końcowej oceny przeżycia całkowitego to połowa 2025 roku.

Podanie podskórne amiwantamabu (PALOMA-2, PALOMA-3)

FARMAKOKINETYKA

W badaniu PALOMA-3 wykazano, że postać podskórna (SC) jest nie gorsza niż postać dożylna (IV) amiwantamabu, osiągnięto oba pierwszorzędowe punkty końcowe obejmujące parametry farmakokinetyczne:

- stężenie w osoczu/surowicy obserwowane bezpośrednio przed kolejnym podaniem leku (C_{trough}):
 - w 1. dniu drugiego cyklu leczenia w krajach Unii Europejskiej i innych właściwych (GMR [90% CI] = 1,15 [1,04; 1,26]);
 - w 1. dniu czwartego cyklu leczenia w krajach poza obszarem Unii Europejskiej (GMR [90% CI] = 1,42 [1,27; 1,61]);
- pole pod krzywą zależności stężenia od czasu od 1. do 15. dnia drugiego cyklu leczenia (AUC_{D1-D15}) (HR [90% CI] = 1,03 [0,98; 1,09]).

W badaniu PALOMA-2, stężenie AMI w osoczu/surowicy obserwowane przed kolejnym podaniem leku (C_{trough}) w 1. dniu drugiego cyklu leczenia wyniosło 328 µg/ml w kohorcie 1. oraz 373 µg/ml w kohorcie 6.

SKUTECZNOŚĆ

Interwencja w postaci AMI SC + LAZ jest skuteczna w odniesieniu do:

- PFS: mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 6,1 mies. w grupie pacjentów leczonych AMI SC + LAZ oraz 4,3 mies. wśród chorych otrzymujących AMI IV + LAZ dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 7 mies. w badaniu PALOMA-3;
- ORR:
 - ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 30% pacjentów z ramienia AMI SC + LAZ oraz 33% chorych z ramienia AMI IV + LAZ dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 7 mies. w badaniu PALOMA-3;
 - ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 79% pacjentów z kohorty 1.i 6. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 8,6 mies. w badaniu PALOMA-2;
- OS: mediana przeżycia całkowitego w grupie stosującej AMI SC + LAZ wyniosła 12,9 mies., natomiast w grupie AMI IV nie została osiągnięta dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 7 mies. w badaniu PALOMA-3.

WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

Porównanie bezpośrednie AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFR^{ex20 1L} (PAPILLON)

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 14,9 mies., stosowanie kombinacji trzech leków (AMI IV + KAR + PMX) w porównaniu z chemioterapią dwulekową (KAR + PMX) wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia m.in. zdarzeń niepożądanych (AE) ≥ 3 . stopnia (RR [95% CI] = 1,41 [1,19; 1,68], NNH = 4 [3; 8]), zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE) ogółem (RR [95% CI] = 1,06 [1,02; 1,11], NNH = 17 [10; 52]) i ≥ 3 . stopnia (RR [95% CI] = 1,80 [1,42; 2,28], NNH = 3 [2; 5]) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRSAE) (RR [95% CI] = 2,31 [1,34; 3,98], NNH = 7 [4; 19]).

Zdarzenia niepożądane specyficzne dla amiwantamabu są dobrze znane, a postępowanie profilaktyczne mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego rodzaju zdarzeń zostało opisane w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

Porównanie bezpośrednie AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22,0 mies. stosowanie kombinacji dwóch leków, w tym inhibitora III generacji LAZ oraz AMI, dwuswoistego przeciwciała, którego mechanizm działania polega na zapobieganiu wiązania ligandów z receptorami o aktywności kinazy tyrozynowej MET (ang. *mesenchymal-epithelial transition factor*) oraz EGFR w porównaniu z monoterapią samym inhibitorem III generacji (OZM), wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia m.in. AE ≥ 3 . stopnia (RR [95% CI] = 1,76 [1,55; 1,98], NNH = 3 [2; 3]), TRAE ogółem (RR [95% CI] = 1,11 [1,07; 1,15], NNH = 9 [7; 14]), TRAE ≥ 3 . stopnia (RR [95% CI] = 4,34 [3,38; 5,57], NNH = 2 [1; 2]), ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) (RR [95% CI] = 1,46 [1,23; 1,72]; NNH = 6 [4; 11]) oraz TRSAE (RR [95% CI] = 4,11 [2,68; 6,29], NNH = 5 [4; 7]).

Raportowane zdarzenia niepożądane (tj. wysypka, zanokcica, zapalenie skóry przypominające trądzik, zapalenie jamy ustnej, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, świąd, zmęczenie i suchość skóry) występowały przede wszystkim w czasie pierwszych 4 miesięcy od momentu rozpoczęcia leczenia. W dłuższym okresie obserwacji (od 5. miesiąca leczenia) nie pojawiały się nowe sygnały z zakresu bezpieczeństwa stosowania AMI + LAZ, a zdarzenia niepożądane występowały zauważalnie rzadziej. Zdarzenia niepożądane specyficzne dla amiwantamabu i lazertynibu są poznane, a postępowanie profilaktyczne mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego rodzaju zdarzeń zostało opisane w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

Porównanie bezpośrednie AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 8,7 mies. stosowanie kombinacji trzech leków (AMI IV + KAR + PMX) w porównaniu z chemioterapią dwulekową (KAR + PMX) wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia m.in. AE ogółem (RR [95% CI] = 1,07 [1,03; 1,11]; NNH = 15 [10; 30]), AE ≥ 3 . stopnia (RR [95% CI] = 1,50 [1,27; 1,78]; NNH = 4 [2; 7]), TRAE ogółem (RR [95% CI] = 1,15 [1,09; 1,21], NNH = 7 [5; 12]), TRAE ≥ 3 . stopnia (RR [95% CI] = 1,89 [1,54; 2,33], NNH = 3 [2; 4]), SAE (RR [95% CI] = 1,60 [1,13; 2,28]; NNH = 8 [4; 37]) oraz TRSAE (RR [95% CI] = 2,67 [1,59; 4,47], NNH = 6 [4; 15]).

Ryzyko wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych było największe przy pierwszym cyklu leczenia i malało przy kolejnych cyklach terapii. Od drugiego cyklu leczenia, liczba zdarzeń w obu ramionach badania była

podobna i zmniejszała się wraz z czasem trwania leczenia. Zdarzenia niepożądane specyficzne dla amiwantamabu są dobrze znane, a postępowanie profilaktyczne mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego rodzaju zdarzeń zostało opisane w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

Porównanie bezpośrednie AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ (PALOMA-3)

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 7,0 mies. ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku (IRR) ogółem (RR [95% CI] = 0,20 [0,14; 0,29], NNT = 2 [2; 3]) oraz IRR ≥ 3 . stopnia (RR [95% CI] = 0,13 [0,02; 1,01], NNT = 31 [17; 177]), było istotnie statystycznie niższe dla podskórnej w porównaniu z dożylną formą podania AMI.

JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW

Porównanie bezpośrednie AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFR^{1L} (PAPILLON)

Jakość życia pacjentów w grupie AMI + KAR + PMX była porównywalna z obserwowaną w przypadku chemioterapii. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 14,9 mies., stosowanie AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX wiązało się z istotnym statystycznie:

- wydłużeniem czasu do wystąpienia objawowej progresji choroby (TTSP):
 - stwierdzono 33-procentową redukcję ryzyka wystąpienia objawowej progresji choroby (HR [95% CI] = 0,67 [0,46; 0,98]);
- poprawą lub stabilną globalną oceną stanu zdrowia oraz funkcjonowania fizycznego oraz brakiem odczuwania głównych objawów choroby (utrata apetytu, zaparcie, biegunek, duszność, zmęczenie, bezsenność, nudności, wymioty i bólu) (w 6. i/lub 12. mies. obserwacji) (kwestionariusz EORTC-QLQ-C30);
- wydłużeniem czasu do wystąpienia utrzymującego się pogorszenia funkcjonowania fizycznego (kwestionariusz PROMIS-PF 8c):
 - stwierdzono 35-procentową redukcję ryzyka pogorszenia funkcjonowania fizycznego (HR [95% CI] = 0,65 [0,46; 0,91]);
- wydłużeniem czasu do wystąpienia pogorszenia objawów (biegunka, nudności i wymioty).

Porównanie bezpośrednie AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR^{1L} (MARIPOSA)

Jakość życia pacjentów w grupie AMI + LAZ była ustabilizowana i porównywalna z obserwowaną w przypadku OZM. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 37,8 mies., stosowanie AMI IV + LAZ w porównaniu z OZM wiązało się z istotnym statystycznie:

- wydłużeniem czasu do wystąpienia objawowej progresji choroby (TTSP):
 - stwierdzono 31-procentową redukcję ryzyka wystąpienia objawowej progresji choroby (HR [95% CI] = 0,69 [0,57; 0,83]);
- poprawą lub stabilną oceną funkcjonowania emocjonalnego i poznawczego (w 18. mies. obserwacji) (kwestionariusz EORTC-QLQ-C30).

Porównanie bezpośrednie AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)

Jakość życia pacjentów w grupie AMI + KAR + PMX była porównywalna z obserwowaną w przypadku chemioterapii. Stosowanie AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX wiązało się z istotnym statystycznie:

- wydłużeniem czasu do wystąpienia objawowej progresji choroby (TTSP) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 18,1 mies.:
 - stwierdzono 27-procentową redukcję ryzyka wystąpienia objawowej progresji choroby (HR [95% CI] = 0,73 [0,55; 0,96]);
- poprawą lub stabilną globalną oceną stanu zdrowia oraz funkcjonowania fizycznego oraz brakiem odczuwania głównych objawów choroby (utrata apetytu, zaparcia, biegunki, duszności, bezsenności oraz nudności i wymiotów) (w 6. mies. obserwacji) (kwestionariusz EORTC-QLQ-C30);
- wydłużeniem czasu do utrzymującego się pogorszenia objawów (kwestionariusz NSCLC-SAQ) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 8,7 mies.:
 - stwierdzono 38-procentową redukcję ryzyka wystąpienia objawowej progresji choroby (HR [95% CI] = 0,62 [0,43; 0,88]).

Porównanie bezpośrednie AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ (PALOMA-3)

Postać podskórna amiwantamabu pozwala na znaczące skrócenie czasu trwania podania leku (w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia mediana czasu podania AMI SC wyniosła 0,4 godz., a mediana czasu podania AMI IV wyniosła 6,5 godz.).

WNIOSKI

Amiwantamab jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną dla chorych z zaawansowanym rakiem płuca z obecnymi mutacjami EGFR. Skuteczność **AMI IV + KAR + PMX** w porównaniu z **KAR + PMX** wykazano zarówno w populacji **EGFR²⁰ 1L**, jak i **cEGFR 2L+**. Skuteczność **AMI IV + LAZ** w porównaniu z **inhibitorem EGFR** wykazano w populacji **cEGFR 1L**. Zdarzenia niepożądane specyficzne dla amiwantamabu są dobrze znane, występują w początkowym okresie leczenia i mogą być niwelowane poprzez odpowiednie działania profilaktyczne. **Postać podskórna** amiwantamabu (**AMI SC**) jest **nie gorsza niż postać dożylna** (IV), pozwala na znaczące skrócenie czasu trwania podania leku, a tym samym zmniejszenie obciążenia dla pacjenta i personelu medycznego. W obliczu znaczącej, niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej pacjentów z zaawansowanym NDRP w zakresie rozszerzenia dostępu do skutecznych opcji terapeutycznych, istnieje zasadność finansowania amiwantamabu stosowanego z lazertynibem lub chemioterapią (w zależności od wskazania) ze środków publicznych.

Indeks skrótów

AACR	Amerykańskie stowarzyszenie ds. opieki nad pacjentami z chorobami układu oddechowego (<i>American Association for Respiratory Care</i>)
AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AFA	Afatynib
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AMI	Amiwantamab
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ASR	Standaryzowany według wieku współczynnik (<i>Age-standardized rate</i>)
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AUC	Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (<i>Area Under the concentration-time Curve</i>)
BICR	Niezależna, zaślepią komisja (<i>Blinded Independent Central Review</i>)
cEGFR	Najczęstsze mutacje w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Common mutations in epidermal growth factor receptor gene</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIS	Cisplatyna
CTCAE	Wspólna terminologia dla zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTH	Chemioterapia
DKM	Dakomitynib
DOC	Docetaksel
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (<i>Duration of response</i>)
ECOG	Skala do oceny stanu sprawności opracowana przez <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal growth factor receptor</i>)
EGFRex20	Ekson 20. receptora naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal growth factor receptor gene exon 20</i>)
EGFR-TKI	Inhibitor(y) EGFR (<i>tyrosine kinase inhibitor(s)</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ERL	Erlotynib
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>European Society of Medical Oncology</i>)
ETO	Etopozyd

FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków <i>Food and Drug Administration</i>
GEF	Gefitynib
GEM	Gemcytabina
GGN	Górna granica normy
GGTP	Gamma-glutamylotransferaza <i>(γ-glutamyltransferase)</i>
GKS	Glikokortykosteroidy
GMR	Iloraz średniej geometrycznej <i>(Geometric Mean Ratio)</i>
HR	Iloraz ryzyka <i>(Hazard ratio)</i>
HTA	Ocena technologii medycznych <i>(Health Technology Assessment)</i>
IA	Analiza cząstkowa <i>(interim analysis)</i>
IARC	Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem <i>(International Agency for Research on Cancer)</i>
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych <i>(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)</i>
ICI	Inhibitory punktów kontrolnych <i>(Immune Checkpoint Inhibitors)</i>
icPFS	Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej <i>(Intracranial progression free survival)</i>
IV	Podanie we wlewie dożylnym <i>(Intravenosa)</i>
KAR	Karboplatyna
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LAZ	Lazertynib
LSM	Średnia najmniejszych kwadratów <i>(Least Squares Mean)</i>
NCCN	Narodowa Sieć Ośrodków Onkologicznych w Stanach Zjednoczonych Ameryki <i>(National Comprehensive Cancer Network)</i>
ND/nd	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	Brytyjska agencja HTA <i>(National Institute for Health and Clinical Excellence)</i>
NNH	<i>Number Needed to Harm</i>
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>
NOS	Nieokreślony podtyp raka płuca <i>(not otherwise specified)</i>
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie <i>(Objective response rate)</i>
OS	Przeżycie całkowite <i>(Overall survival)</i>
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
OZM	Ozymertynib

PAC	Paklitaksel
P-CTH	Chemioterapia dwulekowa oparta o pochodną platyny
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression free survival</i>)
PFS2	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (<i>Progression free survival after the first subsequent therapy</i>)
PGIC	Kwestionariusz do oceny ogólnego wrażenia pacjenta na temat zmiany (<i>Patient Global Impression of Change</i>)
PGIS	Kwestionariusz do oceny ogólnego wrażenia pacjenta na temat nasilenia (<i>Patient Global Impression of Severity</i>)
PICOS	Populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe oraz rodzaj włączonych badań (<i>Population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PMX	Pemetreksed
PrL	Program lekowy
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomised Clinical Trial</i>)
RCTH	Radiochemioterapia
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RECIST	Kryteria klasyfikacji odpowiedzi na leczenie guzów litych (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>)
RWD	Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real World Data</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
SC	Podanie podskórne (<i>Subcutaneous</i>)
TASQ	Kwestionariusz do oceny satysfakcji z formy podania leku (<i>Treatment Administration Satisfaction Questionnaire</i>)
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (<i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
TRAE	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (<i>Treatment-related Adverse Events</i>)
TTR	Czas do uzyskania odpowiedzi (<i>Time to response</i>)
TTSP	Czas do objawowej progresji choroby (<i>Time to symptomatic progression</i>)
TTST	Czas do kolejnej terapii (<i>Time to subsequent therapy</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WIN	Winorelbina

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa **amiwantamabu** (AMI; produkt leczniczy Rybrevant®) stosowanego:

1. w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecną aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR_{ex20}, ang. *epidermal growth factor receptor exon 20*) – populacja **EGFR_{ex20} 1L**
2. w skojarzeniu z **lazertynibem** (LAZ, produkt leczniczy Lazcluze®) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną:
 - o delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - o substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) – populacja **cEGFR 1L**
3. w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem u dorosłych pacjentów z NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną:
 - o delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - o substytucji p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR),będących po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitor*) trzeciej generacji – populacja **cEGFR 2L+**

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku 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 [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach APD [3].

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS

PICOS	Szczegóły		
	populacja EGFRex20 1L	populacja cEGFR 1L	populacja cEGFR 2L+
Populacja	Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecną aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFRex20, ang. <i>epidermal growth factor receptor exon 20</i>), spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.	- Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z najczęstszymi aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. <i>common mutations in epidermal growth factor receptor gene</i>) tj. z obecną: - delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub - substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) - spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.	- Dorośli pacjenci z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z najczęstszymi aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. <i>common mutations in epidermal growth factor receptor gene</i>) tj. z obecną: - delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub - substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) - będący po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej (EGFR-TKI, ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>) trzeciej generacji, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.
Interwencja	Amivantamab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem (AMI IV + KAR + PMX).	Amivantamab w skojarzeniu z lazertynibem (AMI + LAZ).	Amivantamab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem (AMI IV + KAR + PMX).
Komparatory	Chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny (P-CTH), która składa się z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i jednego z leków obejmujących pemetreksed, paklitaksel, docetaksel, gemcytabinę, winorelbina lub etopozyd.	Inhibitory EGFR (ozymertynib (OZM), afatynib (AFA), erlotynib (ER) i gefitynib (GEF)).	Chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny (P-CTH), która składa się z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i jednego z leków obejmujących pemetreksed, paklitaksel, docetaksel, gemcytabinę, winorelbina lub etopozyd.
Punkty końcowe	- Przeżycie całkowite, - przeżycie wolne od progresji choroby, - odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, - bezpieczeństwo terapii, - jakość życia pacjentów.		
Rodzaj włączonych badań	- Badania kliniczne z randomizacją, - badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), - przeglądy systematyczne.		

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja badań w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- opracowanie wyników badań,
- ocena istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy klinicznej

Kryterium	Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
	populacja EGFRex20 1L	populacja cEGFR 1L	populacja cEGFR 2L+	populacja EGFRex20 1L	populacja cEGFR 1L	populacja cEGFR 2L+
Populacja	Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecną aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20, w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFRex20, ang. <i>epidermal growth factor receptor exon 20</i>), spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.	- Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z najczęstszymi aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. <i>common mutations in epidermal growth factor receptor gene</i>) tj. z obecną: - delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub - substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.	- Dorośli pacjenci z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z najczęstszymi aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. <i>common mutations in epidermal growth factor receptor gene</i>) tj. z obecną: - delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub - substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) będący po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej (EGFR-TKI, ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>) trzeciej generacji, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego	- Badania, w których uczestniczyli pacjenci z mutacjami innymi niż EGFRex20, - badania, do których włączano pacjentów w kolejnych liniach leczenia systemowego.	- Badania, w których uczestniczyli pacjenci z mutacjami innymi niż cEGFR, - badania, do których włączano pacjentów w kolejnych liniach leczenia systemowego.	- Badania, w których uczestniczyli pacjenci z mutacjami innymi niż cEGFR, - badania, do których włączano pacjentów nieleczonych uprzednio EGFR-TKI.
Interwencja	Amiwantamab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem (AMI IV + KAR + PMX).	Amiwantamab w skojarzeniu z lazertynibem (AMI + LAZ).	Amiwantamab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem (AMI IV + KAR + PMX).	x	x	x
Komparator	Chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny (P-CTH), która składa się z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i jednego z leków obejmujących	Inhibitory EGFR (ozymertynib (OZM), afatynib (AFA), erlotynib (ER) i gefitynib (GEF)).	Chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny (P-CTH), która składa się z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i jednego z leków obejmujących pemetreksed, paklitaksel, docetaksel,	x	x	x

Kryterium	Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
	populacja EGFRex20 1L	populacja cEGFR 1L	populacja cEGFR 2L+	populacja EGFRex20 1L	populacja cEGFR 1L	populacja cEGFR 2L+
	pemetreksed, paklitaksel, docetaksel, gemcytabinę, winorelbinę lub etopozyd.		gemcytabinę, winorelbinę lub etopozyd.			
Punkty końcowe	•Przeżycie całkowite, •przeżycie wolne od progresji choroby, •odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, •bezpieczeństwo terapii, •jakość życia pacjentów.			x		
Metodyka	•Badania kliniczne z randomizacją, •badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), •przeglądy systematyczne.			•Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne i badania bez grupy kontrolnej, •opisy pojedynczych przypadków, •opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.		
Inne	•Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, •badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.			•Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.		

2.3. Wyszukiwanie badań

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

Przeszukanie elektronicznych baz informacji medycznej dla interwencji przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji.

Strategia wyszukiwania dla interwencji została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■). Strategię wraz z wynikami wyszukiwania dla interwencji przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.2. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMiT. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano wyżej opisaną strategię wyszukiwania,
- referencji ujętych w odnalezionych doniesieniach naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (*the Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, *EU Clinical Trials Register*),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną, w tym problematyką raka płuca (m.in. Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO), Amerykańskie stowarzyszenie ds. opieki nad pacjentami z chorobami układu oddechowego (AACR), Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO), Europejski Szczyt Onkologiczny (*European Cancer Summit*), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO)),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (m.in. NICE, EMA, FDA),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (*Janssen Research & Development*).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla amiwantamabu przeprowadzono w październiku 2024 roku i zaktualizowano w marcu 2025 roku. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneks A.

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 6.0) przez *The Cochrane Collaboration* [4]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,

- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, stan sprawności wg ECOG, obecność przerzutów do mózgu),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, typ i podtyp badania, testowana hipoteza wyjściowa metoda zaślepienia i randomizacji, ukrycie kodu alokacji, utrata z badania, rodzaj analizy wyników, lokalizacja i sponsor badania).

Ocenę wiarygodności badań obserwacyjnych i badań klinicznych bez grupy kontrolnej oceniono w skali NICE, w której uwzględniono następujące kryteria:

- Czy badanie było wieloośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
- Czy badanie było prospektywne?
- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? [5].

2.4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy klinicznej została przeprowadzona przez jednego analityka (■■■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■).

2.5. Analiza statystyczna

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (■■■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■).

Wyniki obliczeń własnych w przypadku zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych (RR, ang. *relative risk*) oraz bezwzględnych (RD, ang. *risk difference*, NNT, ang. *number needed to treat* lub NNH, ang. *number needed to harm*). Parametry NNT lub NNH prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie. Podawano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniając dane dla populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT, ang. *intention to treat*), a w przypadku ich braku korzystano z innych dostępnych wyników. W przypadku oceny punktów końcowych z zakresu farmakokinetyki wyniki przedstawiono wraz z 90-procentowymi przedziałami ufności, a w pozostałych przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel,
- Sophie v. 1.5.2 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

PORÓWNANIE POŚREDNIE METODĄ BÜCHERA

W ramach porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera interwencję ocenianą i komparator porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną, wyznaczając ryzyko względne (HR/RR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości HR/RR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI].

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 809 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 659 pozycji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 128 publikacji (Rysunek 1).

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły randomizowane badanie kliniczne:

- **PAPILLON** opisane w 8 publikacjach, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo amiwantamabu skojarzonego z karboplatiną i pemetreksedem ze schematem dwulekowym opartym o pochodne platyny w populacji **EGFR^{ex20} 1L**,
- **MARIPOSA** opisane w 10 publikacjach, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo amiwantamabu skojarzonego z lazertynibem z inhibitorem EGFR III generacji (ozymertynibem) w populacji **cEGFR 1L**,
- **MARIPOSA-2** opisane w 7 publikacjach, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo amiwantamabu skojarzonego z karboplatiną i pemetreksedem ze schematem dwulekowym opartym o pochodne platyny w populacji **cEGFR 2L+** (Tabela 3).

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 2 przeglądy systematyczne (Tabela 3).

W wyniku przeszukania aktualizacyjnego przeprowadzonego w marcu 2025 roku (Rysunek 2), do analizy włączono ponadto 2 publikacje do badania PAPILLON, 3 publikacje do badania MARIPOSA, 1 publikację do badania MARIPOSA-2 oraz 3 przeglądy systematyczne (3 publikacje).



Badanie kliniczne MARIPOSA przeprowadzone w populacji cEGFR 1L obejmuje stosowanie amiwantamabu w postaci wlewu dożylnego (AMI IV). Wnioskowana interwencja obejmuje natomiast amiwantamab stosowany podskórnie. W związku z powyższym do analizy klinicznej, oprócz badania rejestracyjnego dla omawianej populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) włączono dodatkowo badania kliniczne mające na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki amiwantamabu podawanego podskórnie (AMI SC):

- badanie II fazy oceniające stosowanie amiwantamabu podskórnie w skojarzeniu z lazertynibem w populacji zgodnej z objętą wnioskiem refundacyjnym tj. w populacji cEGFR 1L (**PALOMA-2**), opisane w 3 publikacjach;
- badanie III fazy stanowiące podstawę rejestracji formy AMI do stosowania podskórnego, oceniające stosowanie amiwantamabu podskórnie vs dożylnie w populacji po OZM i po chemioterapii (**PALOMA-3**), opisane w 5 publikacjach (Tabela 3).

Tabela 3.
Badania i publikacje włączone do analizy klinicznej

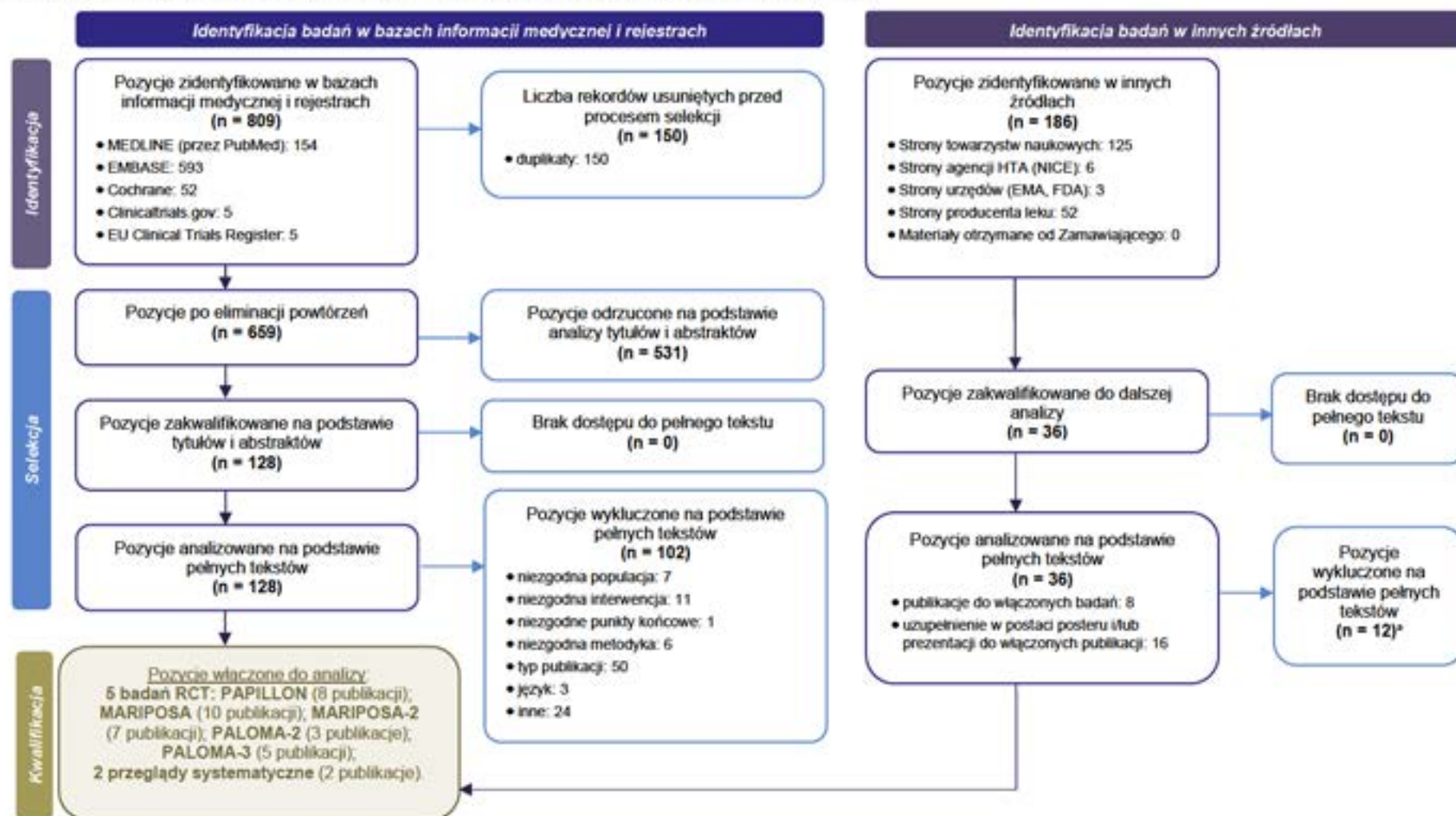
Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie kliniczne PAPILLON			
1.	Zhou 2023	Publikacja pełnotekstowa*	[6]
2.	Girard 2023	Abstrakt konferencyjny	[7]
3.	Lu 2024	Abstrakt i poster konferencyjny	[8]
4.	Paz-Ares 2024	Abstrakt, poster i prezentacja konferencyjna ^{a,b}	[9]
5.	Felip 2024a	Abstrakt, poster i prezentacja konferencyjna ^{a,b}	[10]
6.	Ruge 2024	Abstrakt konferencyjny	[11]
7.	Goldman 2024	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[12]
8.	NCT04538664	Wpis do rejestru ClinicalTrials.gov	[13]
9.	EUCTR2020-000633-40	Wpis do rejestru EU Clinical Trials Register	[14]
10.	Raport Europejskiej Agencji Leków (EMA)	Raport EPAR EMA	[15]
Badanie kliniczne MARIPOSA			
1.	Cho 2024	Publikacja pełnotekstowa*	[16]
2.	Yang 2025	Prezentacja konferencyjna	[17]
3.	Gadgeel 2024	Abstrakt, poster i prezentacja konferencyjna*	[18]
4.	Nguyen 2024	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[19]
5.	Smith 2024	Poster konferencyjny	[20]
6.	Besse 2024	Abstrakt i prezentacja konferencyjna*	[21]
7.	Felip 2024b	Publikacja pełnotekstowa	[22]
8.	Felip 2024c	Abstrakt i prezentacja konferencyjna*	[23]
9.	Garcia Campelo 2024	Abstrakt, prezentacja i dwa postery konferencyjne ^{a,b}	[24]
10.	Schnorbach 2024	Abstrakt i poster konferencyjny	[25]
11.	NCT04487080	Wpis do rejestru ClinicalTrials.gov	[26]
12.	EUCTR2020-000743-31	Wpis do rejestru EU Clinical Trials Register	[27]
13.	Raport Europejskiej Agencji Leków (EMA)	Raport EPAR EMA	[28]
Badanie kliniczne MARIPOSA-2			
1.	Passaro 2024	Publikacja pełnotekstowa*	[30]
2.	Popat 2024	Abstrakt, prezentacja i poster konferencyjny ^{a,b}	[31]
3.	Tomasini 2024	Abstrakt, prezentacja i poster konferencyjny ^{a,b}	[32]
4.	Gentzler 2024	Abstrakt, prezentacja i poster konferencyjny ^{a,b}	[33]
5.	Tufman 2024	Abstrakt konferencyjny	[34]
6.	NCT04988295	Wpis do rejestru ClinicalTrials.gov	[35]
7.	EUCTR2021-001825-33	Wpis do rejestru EU Clinical Trials Register	[36]
8.	Raport Europejskiej Agencji Leków (EMA)	Raport EPAR EMA	[37]
Badanie kliniczne PALOMA-2			
1.	Lim 2024	Abstrakt, poster i prezentacja konferencyjna ^{a,b}	[38]
2.	NCT05498428	Wpis do rejestru ClinicalTrials.gov	[39]
3.	EUCTR2022-000526-21	Wpis do rejestru EU Clinical Trials Register	[40]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie kliniczne PALOMA-3			
1.	Leighl 2024a	Publikacja pełnotekstowa*	[41]
2.	Leighl 2024b	Prezentacja konferencyjna	[42]
3.	Alexander 2024	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[43]
4.	NCT05388669	Wpis do rejestru ClinicalTrials.gov	[44]
5.	EUCTR2022-000525-25	Wpis do rejestru EU Clinical Trials Register	[45]
Przeglądy systematyczne			
1.	Mei 2025	Publikacja pełnotekstowa	[46]
2.	Liu 2024	Publikacja pełnotekstowa	[47]
3.	Papassotiriou 2024	Publikacja pełnotekstowa	[48]
4.	Zhang 2024	Publikacja pełnotekstowa	[49]
5.	John 2023	Publikacja pełnotekstowa	[50]

* publikacja główna

a) Prezentacja konferencyjna ze strony producenta leku uwzględniona jako uzupełnienie do publikacji włączonej w ramach przeszukania baz informacji medycznej. b) Poster konferencyjny ze strony producenta leku uwzględniony jako uzupełnienie do publikacji włączonej w ramach przeszukania baz informacji medycznej.

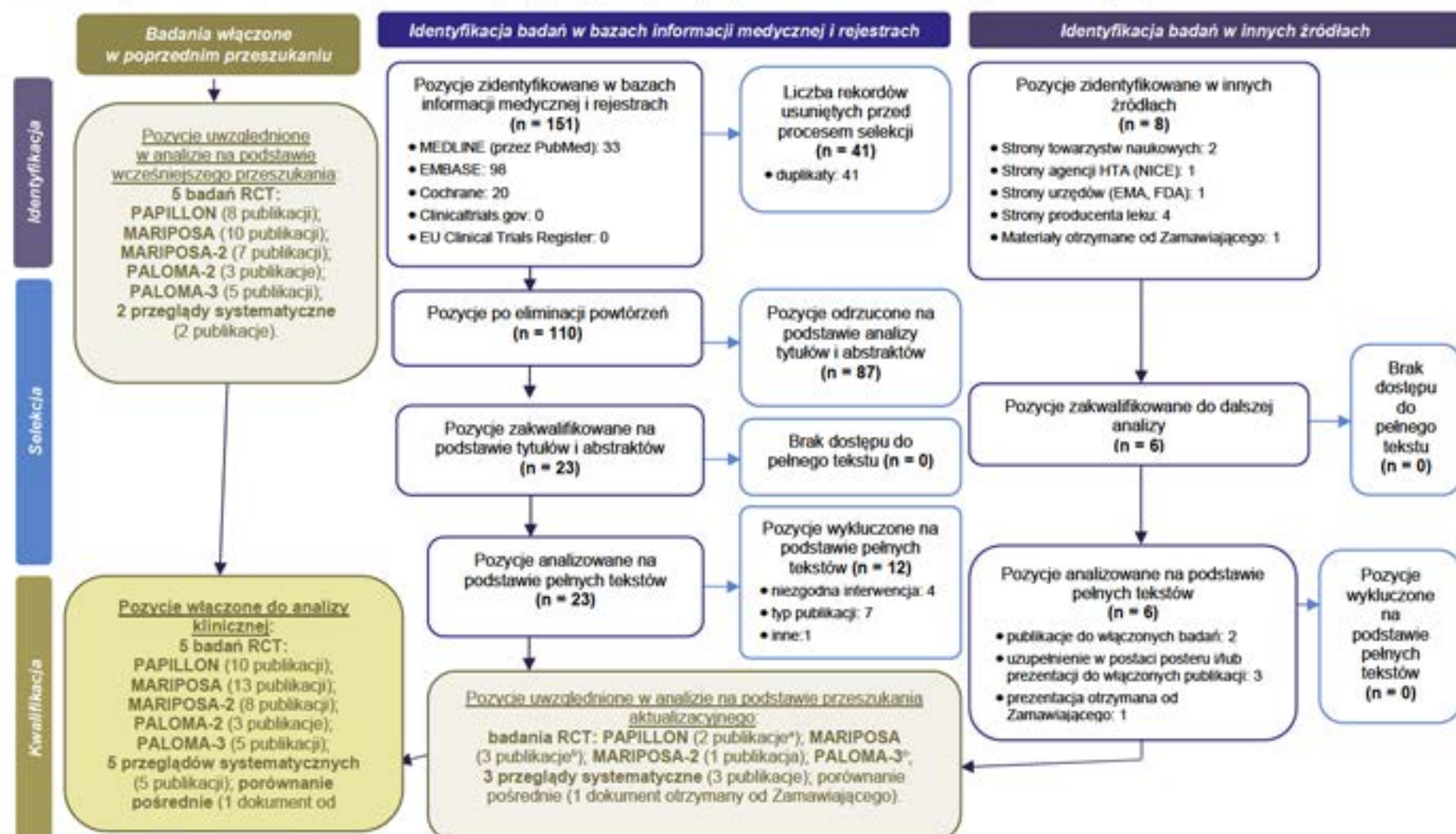
Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



a) Duplikaty względem pozycji włączonych w ramach przeszukania baz informacji medycznej.

Rysunek 2.

Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukania przeprowadzona w marcu 2025 roku



a) w przeszukaniu aktualizacyjnym włączono 2 publikacje oraz 1 abstrakt, 1 poster i 1 prezentację do włączonych wcześniej publikacji dotyczących badania PAPILLON; b) w przeszukaniu aktualizacyjnym włączono 2 publikacje oraz 2 abstrakty i 1 prezentację do włączonych wcześniej publikacji dotyczących badania MARIPOSA; c) w przeszukaniu aktualizacyjnym włączono 1 abstrakt do włączonej wcześniej publikacji dotyczącej badania PALOMA-3.

4. Charakterystyka badań

4.1. PAPILLON (populacja EGFRex20 1L)

Badanie PAPILLON to randomizowana, otwarta próba kliniczna fazy III (IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych zaproponowaną w wytycznych AOTMiT), której celem było porównanie AMI IV + KAR + PMX z chemioterapią opartą o pochodne platyny (hipoteza *superiority*) pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w I linii leczenia chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP z obecnymi mutacjami EGFRex20 (Rysunek 3). Badanie miało charakter wieloośrodkowy i było także przeprowadzone w ośrodkach w Polsce.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do badania klinicznego włączono uprzednio nieleczonych systemowo dorosłych pacjentów z diagnozą NDRP i udokumentowaną obecnością insercji w EGFRex20. Stan sprawności pacjentów według ECOG wynosił 0–1.

Proces randomizacji, przeprowadzonej w stosunku 1:1, przeszło 308 pacjentów, z których 153 osoby zostały przypisane do grupy badanej (AMI IV + KAR + PMX), a 155 osób trafiło do grupy kontrolnej. W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności według ECOG (0 vs 1) oraz obecność przerzutów do mózgu w historii choroby (obecne vs brak).

W grupie interwencji (AMI IV + KAR + PMX) stosowano 21-dniowy cykl leczenia składający się z:

- amiwantamabu podawanego dożylnie w dawce 1400 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 1750 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) raz na tydzień (pierwszą dawkę leku podzielono dwa podania tj. na 350 mg w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia i pozostałą część dawki w 2. dniu pierwszego cyklu leczenia), kolejne dawki podawano w 8. dniu pierwszego cyklu leczenia, 15. dniu pierwszego cyklu leczenia oraz w 1. dniu drugiego cyklu leczenia). Następnie, od 7. tygodnia leczenia, amiwantamab podawano dożylnie w dawce 1750 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 2100 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) co 3 tyg. do momentu wystąpienia progresji choroby;
- karboplatyny podawanej dożylnie w dawce wyznaczonej w zależności od pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) 5 mg/ml/min do 4 cykli leczenia;
- pemetreksedu podawanego dożylnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała do momentu wystąpienia progresji choroby.

W grupie kontrolnej stosowano karboplatynę (pochodna platyny) i pemetreksed w takim samym schemacie i dawkowaniu jak w ramieniu interwencji. Jak wykazała wstępna analiza kliniczna pemetreksed skojarzony z karboplatiną jest co najmniej tak samo skuteczny jak pozostałe schematy chemioterapii dwulekowej oparte o pochodne platyny, które stanowią komparator w Polsce. Zatem na potrzeby raportu HTA założono, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie kontrolnej badania

PAPILLON (KAR + PMX) odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych opcjami terapeutycznymi stanowiącymi komparator dla interwencji (P-CTH).

W przypadku wystąpienia udokumentowanej, potwierdzonej przez BICR progresji choroby, pacjenci z ramienia kontrolnego (KAR + PMX) mieli możliwość otrzymania AMI IV w monoterapii co 3 tygodnie. Cross-over z ramienia KAR + PMX do monoterapii AMI IV dotyczył 65/155 (42%) pacjentów; dodatkowo 6 pacjentów otrzymało monoterapię AMI IV jako pierwszą kolejną terapię poza protokołem badania, łącznie 71 ze 107 pacjentów z ramienia KAR + PMX z progresją choroby otrzymało monoterapię AMI IV w ramach cross-over (66%).

Grupy badana i kontrolna były porównywalne w zakresie charakterystyk wyjściowych i odpowiadały populacji docelowej zdefiniowanej w niniejszej analizie klinicznej. Większość pacjentów była pomiędzy 30., a 65 r.ż. Odsetek pacjentów <65 r.ż. w obu grupach wynosił 63% i 59% odpowiednio dla ramion AMI IV + KAR + PMX i KAR + PMX. Odsetek kobiet był wyższy niż mężczyzn w obu grupach i wynosił odpowiednio 56% i 60%. U większości pacjentów stan sprawności wg ECOG wynosił 1 (65% pacjentów w obu grupach), u pozostałych pacjentów – wynosił 0. Niemal wszyscy pacjenci w obu grupach (99%) mieli NDRP typu gruczolowego. Obecność uprzednio leczonych przerzutów do mózgu w historii choroby dotyczyła 23% pacjentów z obu grup.

Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji (BICR). W badaniu analizowano także odpowiedź na leczenie, przeżycie całkowite (OS), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), czas do kolejnej terapii (TTST), PFS po pierwszej kolejnej terapii, czas do wystąpienia objawowej progresji choroby (TTSP), bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia chorych. Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja zgodna z intencją leczenia, ITT, ang. *intention to treat*). Bezpieczeństwo oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT; ang. *modified intention to treat*), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę interwencji przewidzianej w ramach badania. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 14,9 mies. Badanie jest w toku.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu oceniono z wykorzystaniem narzędzia RoB2 jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach (Tabela 4). Sponsorem badania była firma *Janssen Research & Development*. Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w aneksie (Aneks B).

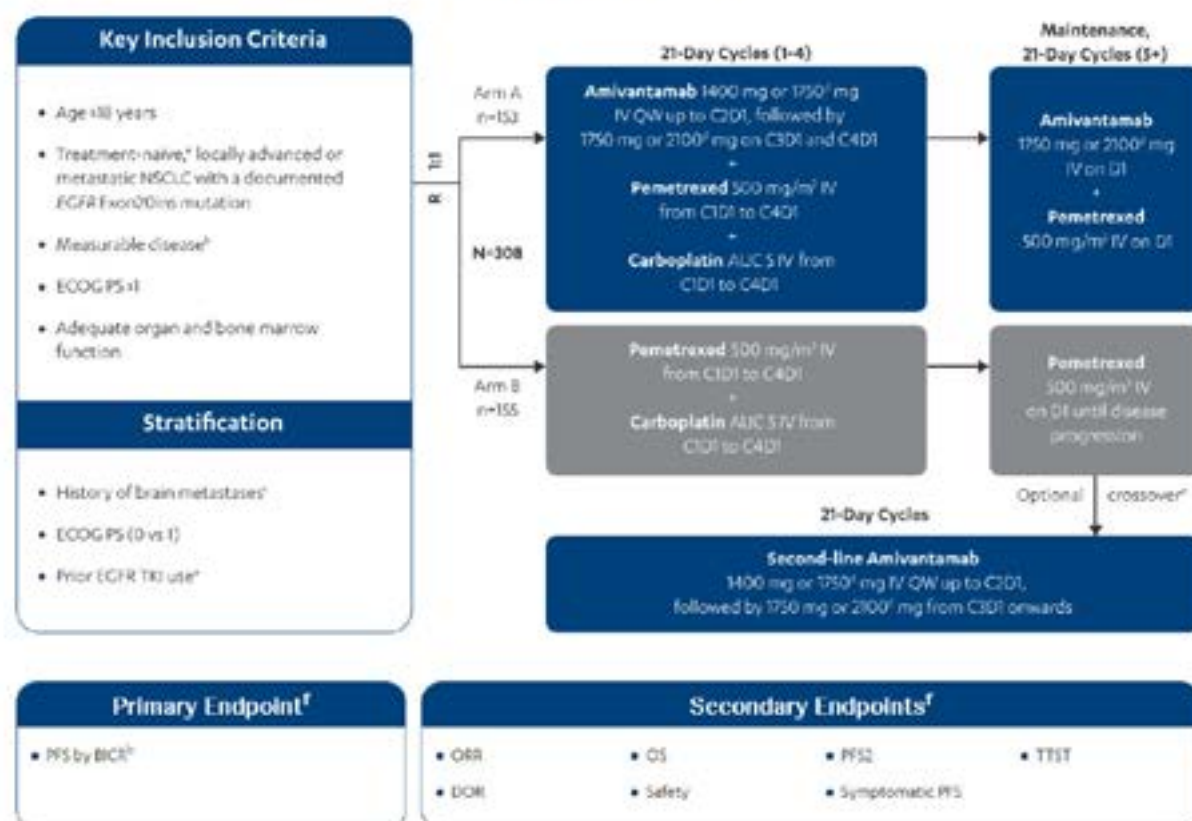
Tabela 4.
Skrócona ocena wiarygodności badania PAPILLON wg skali Cochrane (RoB2)

Domena	PAPILLON
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	N
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N

Domena	PAPILLON
Podsumowanie	N

W – wysokie; N – niskie; PZ – pewne zastrzeżenia

Rysunek 3.
Schemat badania PAPILLON przeprowadzonego w populacji EGFRex20 1L



Źródło grafiki: <https://www.inmedicalconnect.com/products/rybrevant/medical-content/papillon-study#study-design-and-endpoints>

4.2. MARIPOSA (populacja cEGFR 1L)

Badanie MARIPOSA to randomizowana, otwarta próba kliniczna fazy III (IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych zaproponowaną w wytycznych AOTMiT), której celem było porównanie AMI IV + LAZ z OZM (hipoteza *superiority*) pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w I linii leczenia chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR (Rysunek 4). W ramach trzeciego z ramion badania MARIPOSA, pacjenci otrzymywali monoterapię LAZ celem oceny znaczenia składowych leczenia skojarzonego (AMI IV + LAZ). Badanie miało charakter wieloośrodkowy i było także przeprowadzone w ośrodkach w Polsce.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do badania klinicznego włączono uprzednio nieleczonych EGFR-TKI ani systemowo dorosłych pacjentów z diagnozą NDRP i udokumentowaną obecnością cEGFR (tj. delecje w eksonie 19. lub substytucja L858R w eksonie 21.). Stan sprawności pacjentów według ECOG wynosił 0–1.

Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na typ mutacji EGFR (delecje w eksonie 19. vs substytucje L858R w eksonie 21.), rasę (azjatycka vs inna niż azjatycka) oraz obecność przerzutów do mózgu w historii choroby (obecne vs brak). W procesie randomizacji w stosunku 2:2:1, 429 pacjentów przydzielono do ramienia interwencji AMI IV + LAZ, 429 pacjentów – do grupy kontrolnej OZM oraz 216 pacjentów – do kohorty leczonej LAZ. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie ramię AMI IV + LAZ oraz grupę kontrolną leczoną OZM. Natomiast interwencja w postaci monoterapii LAZ nie została objęta analizą i nie stanowi przedmiotu wniosku refundacyjnego.

W grupie interwencji (AMI IV + LAZ) stosowano 28-dniowy cykl leczenia składający się z:

- amiwantamabu podawanego dożylnie w dawce 1050 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 1400 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) raz na tydzień (pierwszą dawkę leku podzielono dwa podania tj. na 350 mg w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia i pozostałą część dawki w 2. dniu pierwszego cyklu leczenia), kolejne dawki podawano w 8., 15. i 22. dniu pierwszego cyklu leczenia. Następnie, od 1. dnia drugiego cyklu leczenia: AMI dożylnie w dawce 1050 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 1400 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) co 2 tyg. do momentu wystąpienia progresji choroby;
- lazertynibu podawanego doustnie w dawce 240 mg raz na dobę.

W grupie kontrolnej stosowano ozymertynib doustnie w dawce 80 mg raz na dobę. *Cross-over* pacjentów pomiędzy ramionami badania nie był dopuszczalny.

Grupy badana i kontrolna były porównywalne w zakresie charakterystyk wyjściowych i odpowiadały populacji docelowej zdefiniowanej w niniejszej analizie. Delecje w eksonie 19. potwierdzono u 60% pacjentów, a u pozostałych pacjentów potwierdzono substytucje L858R w eksonie 21.

Większość pacjentów była pomiędzy 25., a 65 r.ż. Odsetek pacjentów <65 r.ż. w obu grupach wynosił 55% w obu grupach. Odsetek kobiet był wyższy niż mężczyzn w obu grupach i wynosił odpowiednio 64% i 59%. U większości pacjentów stan sprawności wg ECOG wynosił 1 (67% i 65% pacjentów odpowiednio w ramieniu AMI IV + LAZ oraz OZM), u pozostałych pacjentów – wynosił 0. Niemal wszyscy pacjenci w obu grupach (97%) mieli NDRP typu gruczolowego. Obecność uprzednio leczonych przerzutów do mózgu w historii choroby dotyczyła około 40% pacjentów z obu grup.

Mediana okresu obserwacji wyniosła 22 mies., 31,3 mies. i 37,8 mies. Badanie jest w toku.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji (BICR). W badaniu analizowano także odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), przeżycie całkowite (OS), czas do kolejnej terapii (TTST), PFS po pierwszej kolejnej terapii, czas do wystąpienia objawowej progresji choroby (TTSP), PFS dotyczącej obszaru mózgu, czas do przerwania leczenia (TTD), bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia chorych. Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja zgodna z intencją leczenia, ITT, ang. *intention to treat*). Bezpieczeństwo oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT; ang. *modified intention*

to treat), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę interwencji przewidzianej w ramach badania.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu oceniono z wykorzystaniem narzędzia RoB2 jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach (Tabela 4). Sponsorem badania była firma *Janssen Research & Development*. Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w aneksie (Aneks B).

Tabela 5.
Skrócona ocena wiarygodności badania MARIPOSA wg skali Cochrane (RoB2)

Domena	MARIPOSA
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	N
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N
Podsumowanie	N

W – wysokie; N – niskie; PZ – pewne zastrzeżenia

Rysunek 4.
Schemat badania MARIPOSA przeprowadzonego w populacji cEGFR 1L



Do analizy klinicznej włączono ramiona A i B – zgodnie z PICO dla analiz.

Źródło grafiki: <https://www.inmedicalconnect.com/products/rybrevant/medical-content/mariposa-study/study-design-p>

4.3. MARIPOSA-2 (populacja cEGFR 2L+)

MARIPOSA-2 to randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III (IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych zaproponowaną w wytycznych AOTMiT). W badaniu MARIPOSA-2 oceniano prawdziwość hipotezy o przewadze (*superiority*) w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji złożonej z AMI IV + LAZ + KAR + PMX oraz AMI IV + KAR + PMX względem KAR + PMX w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej OZM¹(Rysunek 5). Badanie miało charakter wieloośrodkowy i było także przeprowadzone w ośrodkach w Polsce.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do badania klinicznego włączono dorosłych pacjentów z rozpoznaniem NDRP w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR (delecje w eksonie 19. lub substytucja L858R w eksonie 21.) po niepowodzeniu uprzedniej monoterapii OZM. Wcześniejsza terapia OZM była stosowana w I linii lub w II linii (po zastosowaniu EGFR-TKI I lub II generacji) i poprzedzała włączenie pacjenta do badania. Stan sprawności pacjentów według ECOG wynosił 0–1.

Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na linię leczenia OZM (I vs II), rasę (azjatycka vs inna niż azjatycka) oraz obecność przerzutów do mózgu w historii choroby (obecne vs brak). W procesie randomizacji w stosunku 2:2:1, 263 pacjentów przydzielono do ramienia interwencji AMI IV + LAZ + KAR + PMX, 263 pacjentów – do grupy kontrolnej KAR + PMX oraz 131 pacjentów – do kohorty leczonej AMI IV + KAR + PMX. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie ramię AMI IV + KAR + PMX oraz grupę kontrolną leczoną KAR + PMX. Natomiast interwencja AMI IV + LAZ + KAR + PMX nie została objęta analizą i nie stanowi przedmiotu wniosku refundacyjnego.

W grupie interwencji (AMI IV + KAR + PMX) stosowano 21-dniowy cykl leczenia składający się z:

- amiwantamabu podawanego dożylnie w dawce 1400 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 1750 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) raz na tydzień (pierwszą dawkę leku podzielono dwa podania tj. na 350 mg w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia i pozostałą część dawki w 2. dniu pierwszego cyklu leczenia), kolejne dawki podawano w 8. dniu pierwszego cyklu leczenia, 15. dniu pierwszego cyklu leczenia oraz w 1. dniu drugiego cyklu leczenia). Następnie, od 7. tygodnia leczenia, amiwantamab podawano dożylnie w dawce 1750 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 2100 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) co 3 tyg. do momentu wystąpienia progresji choroby;
- karboplatyny podawanej dożylnie w dawce wyznaczonej w zależności od pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) 5 mg/ml/min do 4 cykli leczenia;
- pemetreksedu podawanego dożylnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała do momentu wystąpienia progresji choroby.

¹ Który jest obecnie jedynym refundowanym w Polsce inhibitorem EGFR III generacji. Zatem badanie MARIPOSA-2 odpowiada populacji objętej wnioskiem o refundację.

W grupie kontrolnej stosowano karboplatinę i pemetreksed w takim samym schemacie i dawkowaniu jak w ramieniu interwencji. *Cross-over* pacjentów pomiędzy ramionami badania nie był dopuszczalny.

Jak wykazała wstępna analiza kliniczna pemetreksed skojarzony z karboplatiną jest co najmniej tak samo skuteczny jak pozostałe schematy chemioterapii dwulekowej oparte o pochodne platyny, które stanowią komparator w Polsce. Zatem na potrzeby raportu HTA założono, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie kontrolnej badania MARIPOSA-2 (KAR + PMX) odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych opcjami terapeutycznymi stanowiącymi komparator dla interwencji (P-CTH).

Grupy badana i kontrolna były porównywalne w zakresie charakterystyk wyjściowych i odpowiadały populacji docelowej zdefiniowanej w niniejszej analizie. Delecje w eksonie 19. potwierdzono u 68% i 70% pacjentów leczonych odpowiednio AMI IV + KAR + PMX i KAR + PMX, u pozostałych pacjentów potwierdzono substytucje L858R w eksonie 21. Większość populacji była pomiędzy 31., a 65 r.ż. Odsetek pacjentów <65 r.ż. w obu grupach wynosił odpowiednio 60% i 63%. Odsetek kobiet był wyższy niż mężczyzn w obu grupach (kobiety stanowiły 62% i 60% pacjentów leczonych odpowiednio AMI IV + KAR + PMX i KAR + PMX). U większości pacjentów stan sprawności wg ECOG wynosił 1 (odpowiednio 58% i 62%), u pozostałych pacjentów – wynosił 0. Niemal wszyscy pacjenci w obu grupach (99%) mieli NDRP typu gruczołowego. Obecność uprzednio leczonych przerzutów do mózgu w historii choroby dotyczyła odpowiednio 44% i 46% pacjentów. Terapia OZM w I linii poprzedzała włączenie do badania odpowiednio 74% i 69% pacjentów, pozostali pacjenci przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania otrzymali OZM w II linii.

Mediana okresu obserwacji wyniosła 8,7 mies. i 18,1 mies. Badanie jest w toku.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji (BICR). W badaniu analizowano także odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), przeżycie całkowite (OS), PFS definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia przerzutów do mózgu lub nowych zmian w obszarze mózgu lub zgonu, czas do kolejnej terapii (TTST), PFS po pierwszej kolejnej terapii, czas do objawowej progresji choroby (TTSP), bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia chorych. Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja zgodna z intencją leczenia, ITT, ang. *intention to treat*). Bezpieczeństwo oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT; ang. *modified intention to treat*), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę interwencji przewidzianej w ramach badania.

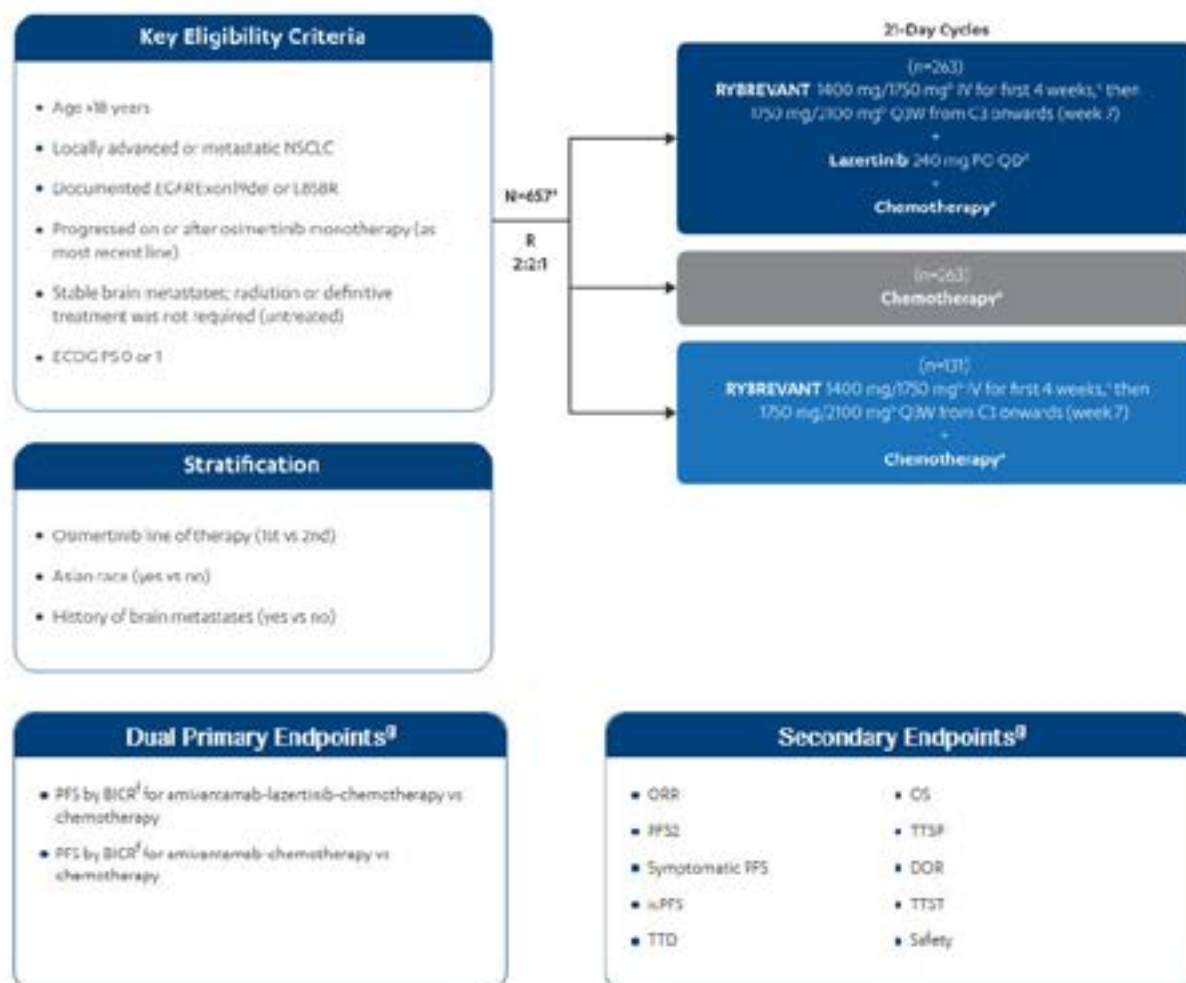
Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu oceniono z wykorzystaniem narzędzia RoB2 jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach (Tabela 6). Sponsorem badania była firma *Janssen Research & Development*. Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w aneksie (Aneks B).

Tabela 6.
Skrócona ocena wiarygodności badania MARIPOSA-2 wg skali Cochrane (RoB2)

Domena	MARIPOSA-2
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	N
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N
Podsumowanie	N

W – wysokie; N – niskie; PZ – pewne zastrzeżenia

Rysunek 5.
Schemat badania MARIPOSA-2 przeprowadzonego w populacji cEGFR 2L+



Do analizy klinicznej włączono grupy obejmujące stosowanie AMI + CTH oraz CTH – zgodne z PICO dla analiz.
Źródło grafiki: <https://www.inmedicalconnect.com/products/rybrevant/medical-content/mariposa-2-study#study-design>

4.4. Analiza homogeniczności badań MARIPOSA i FLAURA

W ramach niniejszego rozdziału przeprowadzono ocenę możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Büchera terapii AMI IV + LAZ z GEF/ERL/AFA w oparciu o badania MARIPOSA i FLAURA.

Pod względem metodyki, zarówno badanie MARIPOSA jak i FLAURA stanowiły wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne fazy III. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnego, zaślepionego komitetu (MARIPOSA) lub w ocenie badacza (FLAURA). Mediana okresu obserwacji w najnowszych odnalezionych publikacjach wyniosła 37,8 mies. w badaniu MARIPOSA oraz 35,8 mies. w badaniu FLAURA (Tabela 7).

Badania MARIPOSA i FLAURA były podobne w zakresie charakterystyk wyjściowych populacji. Ponad połowa pacjentów w obu badaniach miała potwierdzone delecje w eksonie 19. W badaniu FLAURA, w przeciwieństwie do badania MARIPOSA, około 10% pacjentów z obu grup nie miało określonego typu mutacji ze względu na nieprawidłowości w procesie wykonywania oznaczeń. Mediana wieku pacjentów wyniosła 64 lata zarówno w badaniu MARIPOSA jak i FLAURA. Większość stanowili pacjenci ze stanem sprawności 1 według ECOOG (65% pacjentów leczonych OZM w badaniu MARIPOSA oraz 60% pacjentów leczonych OZM w badaniu FLAURA). Niemal wszyscy pacjenci mieli nowotwór płuc typu gruczolowego (odpowiednio 97% oraz 99% pacjentów). Jedyną widoczną różnicą był dwukrotnie wyższy odsetek pacjentów z obecnymi przerzutami do mózgu w historii choroby w badaniu MARIPOSA (40%), niż w badaniu FLAURA (19%; Tabela 8).

W obu badaniach stosowano terapię OZM w dawce 80 mg raz na dobę. Cykl leczenia wynosił 28 dni w badaniu MARIPOSA oraz 21 dni w badaniu FLAURA. Terapię kontynuowano do momentu nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody, nieprzestrzegania protokołu lub wystąpienia progresji choroby. Przy czym kontynuowanie terapii pomimo progresji choroby było dozwolone jeżeli pacjent osiągał korzyści kliniczne w ocenie badacza (Tabela 9).

W oparciu o przeprowadzoną analizę homogeniczności zdecydowano o uwzględnieniu porównania pośredniego metodą Büchera w analizie klinicznej, biorąc pod uwagę, że jest ono najlepszym dostępnym sposobem oceny efektywności klinicznej interwencji z inhibitorami EGFR starszych generacji. Niemniej jednak wyniki tego porównania należy traktować z ostrożnością.

Tabela 7.
Ocena homogeniczności badań MARIPOSA i FLAURA w zakresie metodyki

Kryterium	MARIPOSA	FLAURA
Porównanie	AMI IV + LAZ vs OZM	OZM vs GEF/ERL
Metodyka badania	RCT w układzie grup równoległych	RCT w układzie grup równoległych
Zaślepienie	Ze względu na różne drogi podania w ramieniu AMI IV + LAZ nie stosowano zaślepienia. Natomiast, monoterapię OZM	Badanie podwójnie zaślepienie.

Kryterium	MARIPOSA	FLAURA
	oraz monoterapię LAZ podawano w sposób podwójnie zaślepiiony.	
Faza badania	III	III
Etap badania	Zakończono włączanie pacjentów do badania	Zakończono włączanie pacjentów do badania
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w ocenie BICR	Przeżycie wolne od progresji (PFS) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w ocenie badacza
Dostępne okresy obserwacji, mediana (punkt odcięcia zbierania danych)	22,0 mies. (11.08.2023 r.) 31,1 mies. (13.05.2024 r.) 37,8 mies. (04.12.2024 r.)	15,0 mies. vs 9,7 mies. (12.06.2017 r.) 35,8 mies. vs 27,0 mies. (25.06.2019 r.)

Tabela 8.
Ocena homogeniczności badań MARIPOSA i FLAURA w zakresie charakterystyk populacji

Kryterium	MARIPOSA		FLAURA	
	AMI IV + LAZ	OZM	OZM	GEF/ERL
Liczba pacjentów	429	429	279	277
Mutacje EGFR, %	delecje w eksonie 19.	60% ^a	57%	56%
	substytucja L858R w eksonie 21.	40% ^a	35%	32%
	nie wykryto mutacji ^b	nd	9%	12%
Wiek [lata], mediana (zakres)	64 (25–88)	63 (28–88)	64 (26–85)	64 (35–93)
Płeć żeńska, %	64%	59%	64%	62%
Rasa, %	biała	38%	36%	36%
	azjatycka	58%	62%	62%
	inna	3%	1%	1%
Stan sprawności wg ECOG, %	0	33%	40%	42% ^c
	1	67%	60%	58% ^c
Palenie tytoniu, %	NIE	70%	65%	63%
	TAK	30%	35%	37%
Typ histologiczny nowotworu, %	gruczołowy	97%	99%	98%
	inny	3% ^d	1% ^e	2% ^e
Obecność przerzutów do mózgu w historii choroby, %	41%	40%	19%	23%

a) U jednego z pacjentów w ramieniu AMI IV + LAZ wykryto oba typy mutacji cEGFR (delecje w eksonie 19. oraz substytucję L858R w eksonie 21.).

b) Nieprawidłowo wykonany test lub nieprawidłowo pobrana próba.

c) U 1 pacjenta brak danych nt. stanu sprawności wg ECOG.

d) Rak wielkokomórkowy u 1 pacjenta z ramienia AMI IV + LAZ, poza tym rak płaskonabłonkowy, rak gruczołowy o wzroście tapetującym przegrody międzypęcherzykowej, rak wielopostaciowy, nieznanego, nieraportowany.

e) Rak wielkokomórkowy u 2 pacjentów z ramienia OZM i 3 pacjentów z ramienia GEF/ERL, rak gruczołowo-płaskonabłonkowy u 1 pacjenta z ramienia OZM i 2 pacjentów z ramienia GEF/ERL, rakowiak u 1 pacjenta z ramienia OZM.

Tabela 9.
Ocena homogeniczności badań MARIPOSA i FLAURA w zakresie interwencji w grupie kontrolnej

Kryterium	MARIPOSA	FLAURA
Dawkowanie	• OZM: ○ doustnie w dawce 80 mg raz na dobę.	• OZM: ○ doustnie w dawce 80 mg raz na dobę.

4.5. Badania dla podania podskórnego amiwantamabu

4.5.1. PALOMA-2

Badanie PALOMA-2 stanowiło wieloośrodkową, nierandomizowaną, otwartą próbę kliniczną fazy II (IIC zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wg AOTMiT), w której oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę AMI SC w skojarzeniu z LAZ w I linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR (delecje w eksonie 19. lub substytucja L858R w eksonie 21.). W niniejszej analizie uwzględniono kohorty 1. oraz 6. do których włączano uprzednio nieleczonych systemowo pacjentów z powodu zaawansowanego miejscowo lub przerzutowego NDRP (Rysunek 6). Kohorta 1. i 6. różniły się w zakresie wymogu stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej, która była rekomendowana (kohorta 1.) lub obowiązkowa (kohorta 6.) przez pierwsze 4 mies. leczenia AMI SC + LAZ. Stan sprawności pacjentów według ECOG wynosił 0–1.

Dawkowanie leków w schemacie AMI SC + LAZ:

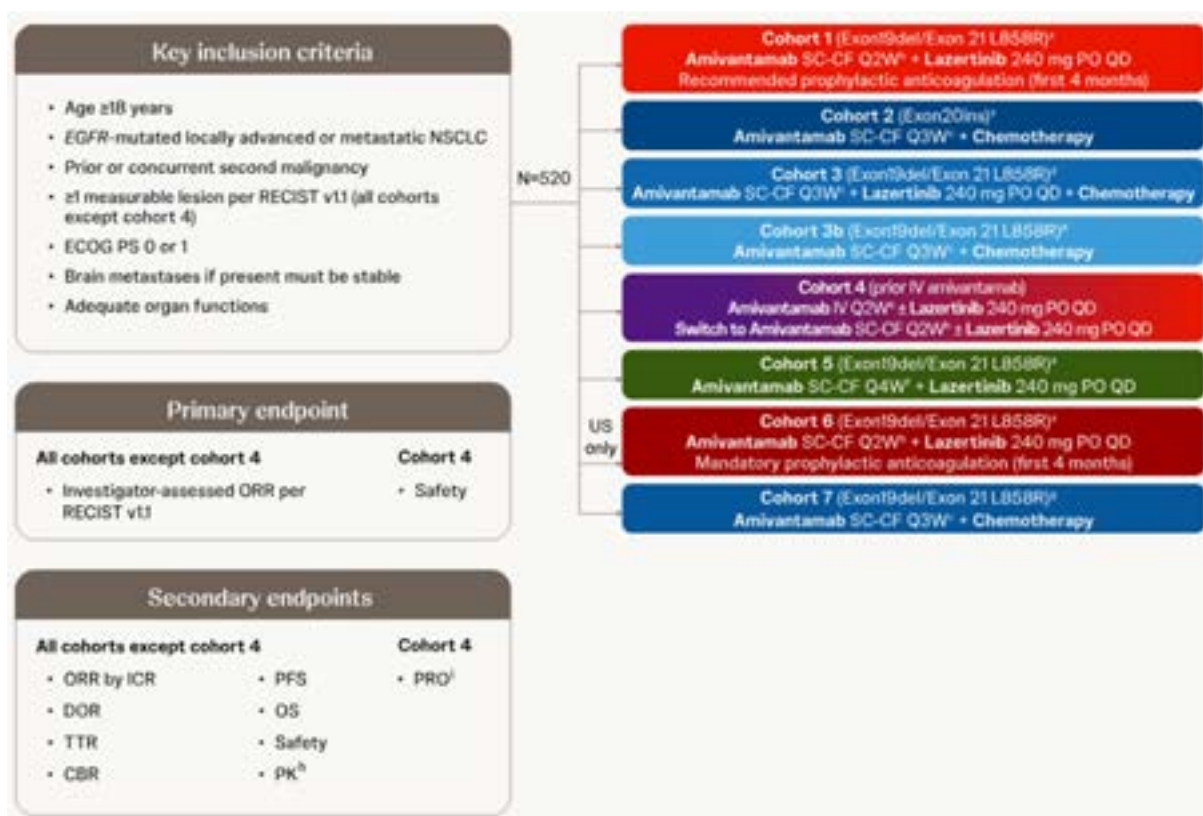
- amiwantamabu podawanego podskórnie w dawce 1600 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 2240 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie leczenia. Następnie w dawce 1600 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 2240 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) co 2 tygodnie.
- lazertynibu podawanego doustnie w dawce 240 mg raz na dobę.

Mediana wieku pacjentów wyniosła 59 lat. Odsetek kobiet był wyższy niż mężczyzn i wynosił 60%. U większości pacjentów (72%) stan sprawności wg ECOG wynosił 1, pozostali pacjenci (28%) mieli stan sprawności równy 0 wg ECOG. Zdecydowanej większości pacjentów (97%) dotyczyło rozpoznanie NDRP typu gruczołowego. Uprzednio leczone przerzuty do mózgu w historii choroby występowały u 30% chorych.

Okres obserwacji dla oceny pierwszorzędnego punktu końcowego wynosił 10 mies. w kohorcie 1. oraz ponad 6 mies. w kohorcie 6. Pierwszorzędnym punktem końcowym była ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w ocenie badacza. Dodatkowo analizowano pozostałe składowe oceny odpowiedzi na leczenie, najlepszą ogólną odpowiedź (BOR), czas do uzyskania odpowiedzi (TTR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS), bezpieczeństwo terapii oraz farmakokinetykę.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu oceniono w skali NICE, przyznano 7/8 punktów ze względu na brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania. Sponsorem badania PALOMA-2 była firma *Janssen Research & Development*. Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w aneksie (Aneks B).

Rysunek 6.
Schemat badania PALOMA-2 przeprowadzonego w populacji cEGFR 1L dla amiwantamabu stosowanego podskórnie



Do analizy klinicznej włączono kohorty 1. i 6. – zgodne z PICO dla analiz.

Źródło grafiki: <https://www.injmedicalconnect.com/products/rybrevant/medical-content/paloma-2-study#study-design-p>

4.5.2. PALOMA-3

PALOMA-3 to randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III (IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych zaproponowaną w wytycznych AOTMiT), którego celem było wykazanie równoważności (*non-inferiority*) ekspozycji na działanie AMI SC (we wstrzyknięciach podskórnych) w skojarzeniu z LAZ i AMI IV (podawanego drogą dożylną) w skojarzeniu z LAZ u pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej OZM i P-CTH. Badanie miało charakter wieloośrodkowy i było także przeprowadzone w ośrodkach w Polsce.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do badania klinicznego włączono dorosłych pacjentów z diagnozą zaawansowanego lub przerzutowego NDRP i udokumentowaną obecnością delecji w eksonie 19. lub substytucji L858R w eksonie 21. Wymagane było wykrycie ≥1 mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. U pacjentów włączonych do badania PALOMA-3, progresja choroby wystąpiła w trakcie lub po uprzednim leczeniu OZM i P-CTH. W przypadku obecności leczonych miejscowo przerzutów do mózgu, pacjenci spełniali kryteria kwalifikacji, jedynie w przypadku stanu stabilnego klinicznie i braku objawów. Stan sprawności pacjentów według ECOG wynosił 0–1.

W wyniku procesu randomizacji, przeprowadzonej w stosunku 1:1, 206 pacjentów przydzielono do ramienia, w którym AMI podawano we wstrzyknięciach podskórnych, a 212 osobom przypisano interwencję w postaci AMI podawanego dożylnie. W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do mózgu w historii choroby (obecne vs brak), wykrytych mutacji EGFR (delecje w eksonie 19. vs substytucje L858R w eksonie 21.), rasę (azjatycka vs inna niż azjatycka) oraz ostatnią terapię stosowaną przed włączeniem do badania (OZM vs P-CTH).

W grupie AMI SC + LAZ stosowano 28-dniowy cykl leczenia składający się z:

- amiwantamabu podawanego we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 1600 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 2240 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) raz na tydzień (w 1., 8., 15. i 22. dniu pierwszego cyklu leczenia). Następnie, od drugiego cyklu leczenia amiwantamab podawano podskórnie raz na dwa tygodnie (tj. w 1. i 15. dniu kolejnych cykli leczenia).
- Lazertynibu podawanego doustnie w dawce 240 mg raz na dobę.

W grupie AMI IV + LAZ stosowano 28-dniowy cykl leczenia składający się z:

- amiwantamabu podawanego dożylnie w dawce 1050 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 1400 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) raz na tydzień (pierwszą dawkę leku podzielono dwa podania tj. na 350 mg w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia i pozostałą część dawki w 2. dniu pierwszego cyklu leczenia), kolejne dawki w 8., 15. i 22. dniu pierwszego cyklu leczenia). Następnie, od drugiego cyklu leczenia amiwantamab podawano dożylnie raz na dwa tygodnie (tj. w 1. i 15. dniu kolejnych cykli leczenia).
- lazertynibu podawanego doustnie w dawce 240 mg raz na dobę.

Grupy badana i kontrolna były porównywalne w zakresie charakterystyk wyjściowych i odpowiadały populacji docelowej zdefiniowanej w niniejszej analizie. Większość pacjentów była pomiędzy 29., a 65 r.ż. Odsetek pacjentów <65 r.ż. w grupie leczonej AMI SC + LAZ oraz AMI IV + LAZ wynosił odpowiednio 65% i 57%. Odsetek kobiet był wyższy niż mężczyzn i wynosił 67% w obu grupach. U większości pacjentów stan sprawności wg ECOG określono jako 1 (odpowiednio 72% i 71%), u pozostałych pacjentów – wynosił 0. Niemal wszyscy pacjenci w obu grupach (odpowiednio 99% i 98%) mieli NDRP typu gruczolowego. Obecność uprzednio leczonych przerzutów do mózgu w historii choroby dotyczyła 34% pacjentów z obu grup. Terapia OZM bezpośrednio poprzedzała włączenie do badania blisko połowy pacjentów z obu grup (odpowiednio 44% i 45%), pozostali pacjenci otrzymywali P-CTH jako ostatnią terapię stosowaną przed randomizacją.

Mediana okresu obserwacji wyniosła 7 mies. Pierwszorzędowy punkt końcowy z zakresu farmakokinetyki został zdefiniowany jako stężenie w osoczu/surowicy obserwowane bezpośrednio przed kolejnym podaniem leku w 1. dniu drugiego cyklu leczenia w krajach Unii Europejskiej i innych właściwych lub w 1. dniu czwartego cyklu leczenia w krajach poza obszarem Unii Europejskiej. Równorzędnym punktem końcowym z zakresu farmakokinetyki było pole pod krzywą zależności stężenia od czasu od 1. do 15. dnia drugiego cyklu leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe objęły odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od progresji (PFS), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR),

czas do uzyskania odpowiedzi (TTR), bezpieczeństwo terapii, występowanie przeciwciał przeciwko AMI lub hialuronidazie rHuPH20, satysfakcję z leczenia oraz jakość życia chorych. W badaniu ujęto także zbieranie danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów, jednak był to dodatkowy, eksploracyjny punkt końcowy.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja zgodna z intencją leczenia, ITT, ang. *intention to treat*). Bezpieczeństwo oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT; ang. *modified intention to treat*), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę interwencji przewidzianej w ramach badania. Z kolei wyniki z zakresu farmakokinetyki analizowano w populacji obejmującej zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki ocenianej interwencji bez modyfikacji i dostarczyli próbki wymagane do oznaczeń farmakokinetycznych (do ostatniej próbki wymaganej do oceny punktu końcowego).

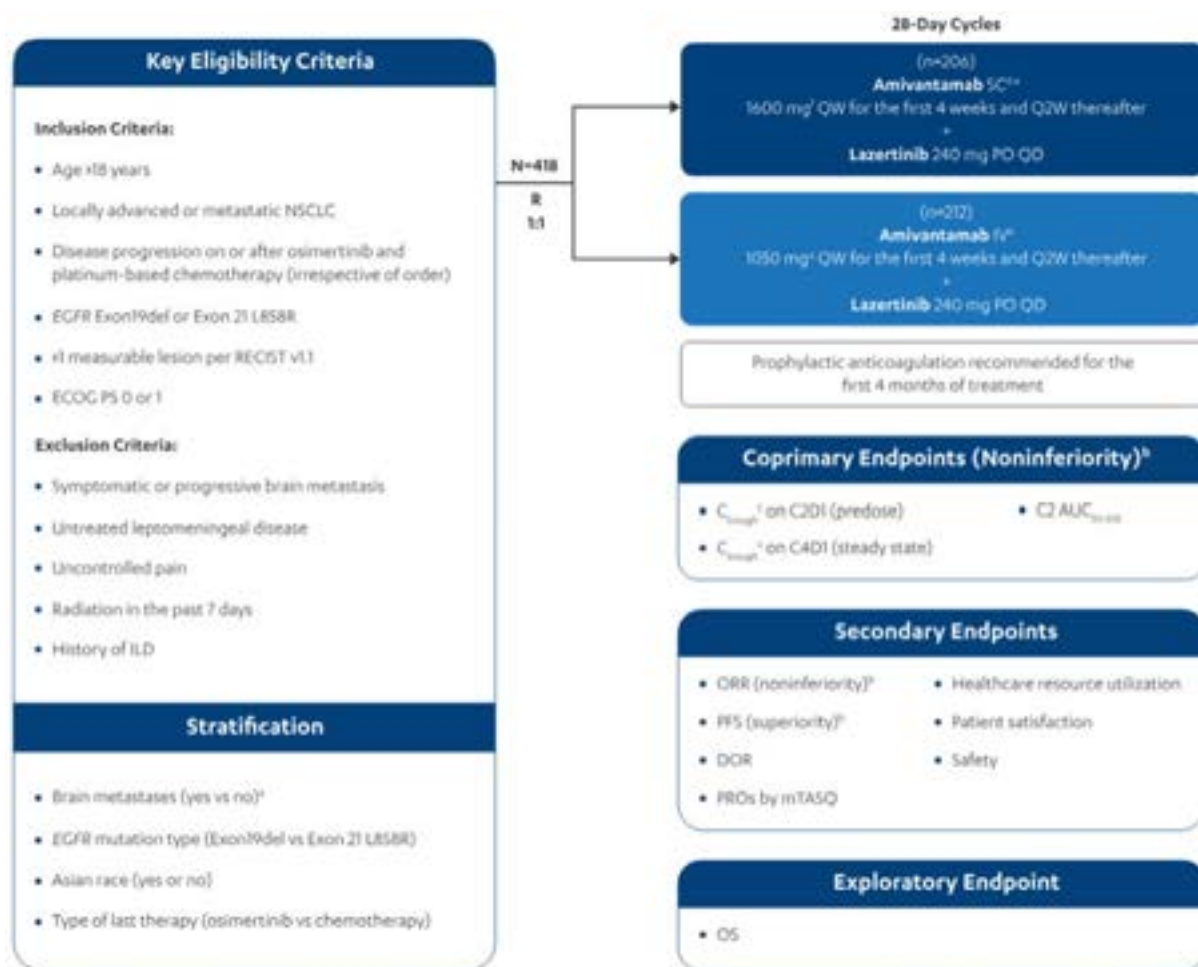
Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu oceniono z wykorzystaniem narzędzia RoB2 jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach (Tabela 4). Sponsorem badania była firma *Janssen Research & Development*. Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w aneksie (Aneks B).

Tabela 10.
Skrócona ocena wiarygodności badania PALOMA-3 wg skali Cochrane (RoB2)

Domena	PALOMA-3
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	N
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N
Podsumowanie	N

W – wysokie; N – niskie; PZ – pewne zastrzeżenia

Rysunek 7.
Schemat badania PALOMA-3 przeprowadzonego w populacji cEGFR po OZM i chemioterapii dla amiwantamabu stosowanego podskórnie



Źródło grafiki: <https://www.injmedicalconnect.com/products/rybrent/medical-content/paloma-3-study#study-design-methods>

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. AMI IV + KAR + PMX w populacji EGFReX20 1L (PAPILLON)

5.1.1. Progresja choroby

Stosowanie w populacji EGFReX20 w pierwszej linii leczenia AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX wiązało się z wysoką, 60-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji oraz z 62-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie badacza (Tabela 11, Wykres 1, Wykres 2). Estymowany odsetek pacjentów z raportowanym przeżyciem wolnym od progresji choroby w 18 mies. wyniósł 31% w grupie AMI IV + KAR + PMX oraz 3% wśród leczonych KAR + PMX (Tabela 12).

Tabela 11.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFReX20 1L (PAPILLON) [6, 15]

Mediana okresu obserwacji	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
PFS w ocenie BICR						
14,9 mies.	153	11,4 mies. [9,8; 13,7]	155	6,7 mies. [5,6; 7,3]	0,40 [0,30; 0,53]	<0,001
PFS w ocenie badacza						
14,9 mies.	153	12,9 mies. [11,4; 16,7]	155	6,9 mies. [6,2; 8,3]	0,38 [0,29; 0,51]	bd

Tabela 12.
Estymowany odsetek pacjentów z raportowanym przeżyciem wolnym od progresji (PFS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFReX20 1L (PAPILLON) [6, 15]

Okres obserwacji	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX	
	N	odsetek pacjentów [95% CI]	N	odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.	153	77% [69; 83]	155	51% [43; 59]
12 mies.	153	48% [39; 56]	155	13% [8; 19]
18 mies.	153	31% [22; 40]	155	3% [1; 9]

Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.

Wykres 1.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BICR dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFR²⁰ 1L (PAPILLON)



Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.

cross-over z ramienia chemioterapii (KAR + PMX) do monoterapii AMI objął 66% spośród 107 chorych z progresją.

Źródło: Zhou 2023 [6].

Wykres 2.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFR²⁰ 1L (PAPILLON)



Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.

Źródło: Zhou 2023 [6].

5.1.2. Przeżycie całkowite

Badanie PAPILLON nie zostało zakończone, planowana data dostarczenia wyników dla końcowej oceny przeżycia całkowitego to czwarty kwartał 2025 roku. Dostępne są wyniki analizy cząstkowej (mediana okresu obserwacji 14,9 mies.), dla której wartość HR (0,67) wskazuje na korzyść ze stosowania AMI w skojarzeniu z KAR + PMX w porównaniu z grupą kontrolną. Podobny trend utrzymany

został przy aktualizacji przeprowadzonej dla punktu odcięcia zbierania danych 31.10.2023 roku (HR 0,76); Tabela 13, Wykres 4, Wykres 5).

Interpretując wyniki badania PAPILLON dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów należy uwzględnić fakt, że dopuszczano cross-over pacjentów. W badaniu PAPILLON cross-over z ramienia kontrolnego (KAR + PMX) na AMI IV w monoterapii co 3 tygodnie w przypadku progresji był wysoki i dotyczył 65 z 107 chorych, u których wystąpiła progresja choroby. Oszacowania krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego z uwzględnieniem cross-over przeprowadzono z wykorzystaniem rekomendowanych metod statystycznych, tj. IPCW (ang. *inverse probability of censoring weighting*), TSE (ang. *two-stage estimation*) oraz modelowania RPSFT (ang. *rank-preserving structural failure time*). Po dostosowaniu wyników względem cross-over, oszacowania wskazywały na istnienie znamiennych statystycznie korzyści w zakresie poprawy OS związanej ze stosowaniem AMI + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX (Tabela 13, Wykres 3).

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 30 mies. badania wynosiło 58% w grupie pacjentów leczonych AMI + KAR + PMX oraz 49% w grupie kontrolnej (Tabela 14).

Tabela 13.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [6–8, 15]

Mediana okresu obserwacji	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
Z dostosowaniem ze względu na cross-over (metody odpowiednio IPCW, TSE, RPSFT)						
14,9 mies. ^a	153	bd	155	bd	0,52 [0,28; 0,94] ^c	0,031
	153	bd	155	bd	0,55 [0,31; 0,92] ^d	0,032
	153	bd	155	bd	0,60 [0,32; 1,12] ^e	0,11
Bez dostosowania						
20,9 mies. ^a	153	NE mies. [28,32; NE]	155	28,58 mies. [24,38; NE]	0,756 [0,501; 1,142]	0,1825
14,9 mies. ^a	153	NE mies. [NE; NE]	155	24,4 mies. [22,1; NE]	0,67 [0,42; 1,09]	0,106

NE (ang. *not estimable*) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania – dane niedojrzałe

IA (ang. *interim analysis*) – analiza częściowa, po zaporowaniu 70 zgonów, obliczona dojrzałość danych 33% przy przewidywanej liczbie zgonów przez cały okres trwania badania równej 210.

a) Punkt odcięcia zbierania danych: 31.10.2023 r.

b) Punkt odcięcia zbierania danych: 03.05.2023 r.

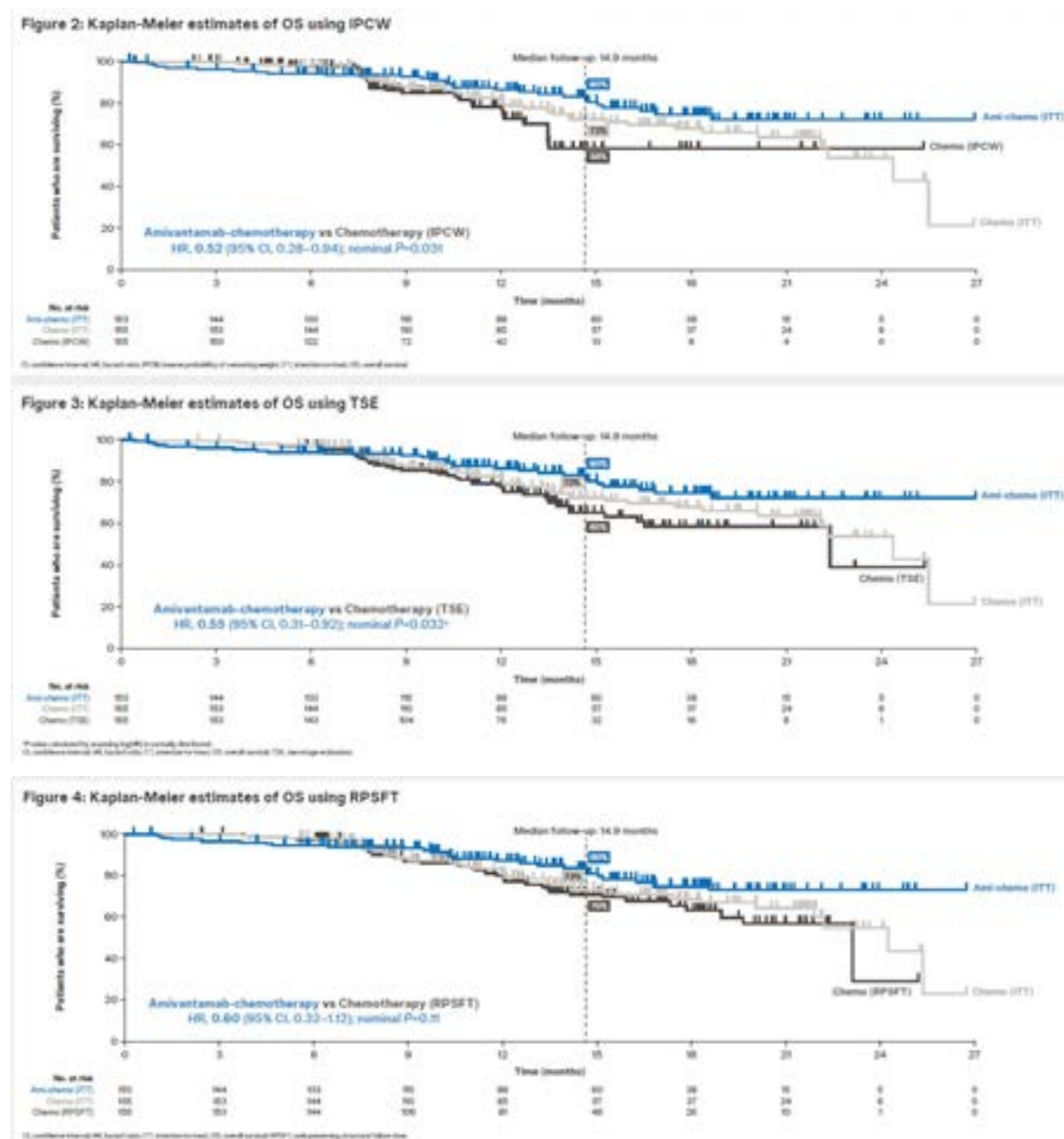
c) IPCW (ang. *inverse probability of censoring weighting*) – metoda dostosowania populacji, w której zidentyfikowanym czynnikom prognostycznym różniącym się między populacjami przypisywane są odpowiednie wagi, celem skorygowania błędów selekcji związanego z cenzurowaniem pacjentów którzy zmienili terapię w ramach cross-over.

d) TSE (ang. *two-stage estimation*) – estymacja dwuetapowa, która ma na celu oszacowanie efektu zmiany terapii przy uwzględnieniu innych czasów przeżycia pacjentów, którzy zmienili terapię w ramach cross-over.

e) RPSFT (ang. *rank-preserving structural failure time*) – model, w którym przyjmuje się istnienie wspólnego efektu leczenia dla pacjentów, którzy zmienili terapię w ramach cross-over oraz pacjentów, którzy w procesie randomizacji zostali przydzieleni do grupy badanej.

Wykres 3.

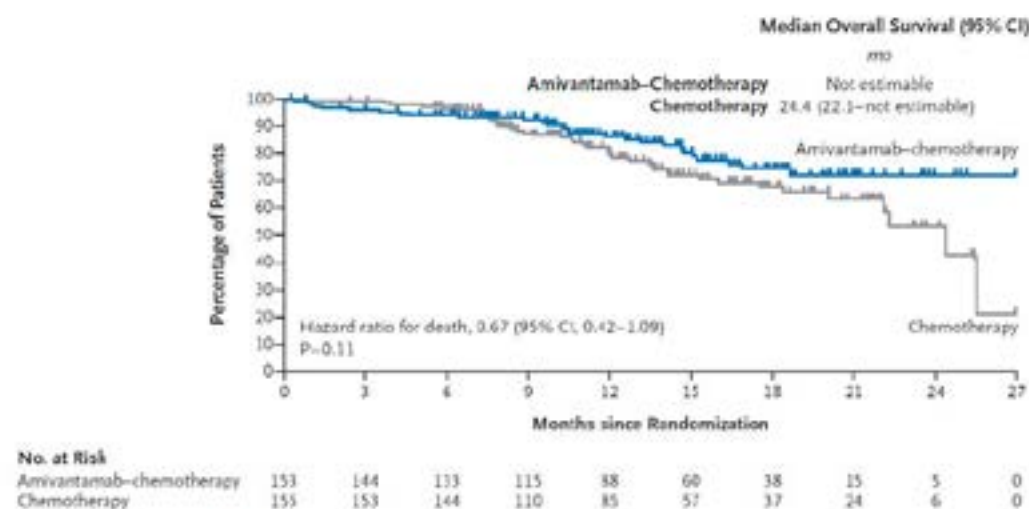
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFReX20 1L (PAPILLON) – analizy z uwzględnieniem cross-over z grupy kontrolnej na AMI



Źródło grafiki: Lu 2024 [8]

Wykres 4.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) – analiza bez uwzględnienia cross-over

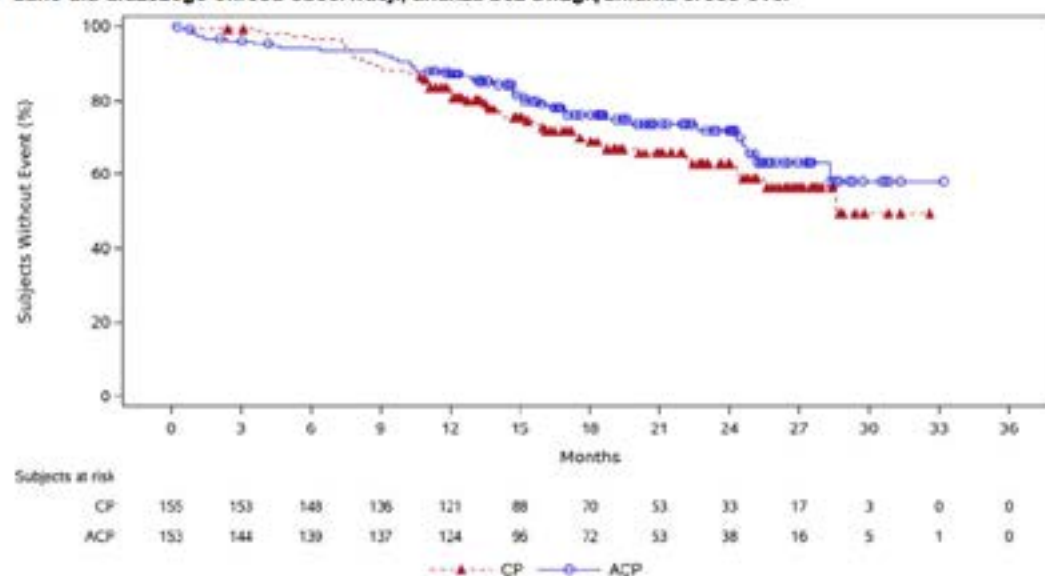


Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.

Źródło: Zhou 2023 [6].

Wykres 5.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) – dane dla dłuższego okresu obserwacji, analiza bez uwzględnienia cross-over



Punkt odcięcia zbierania danych: 31.10.2023 r. Mediana okresu obserwacji 20,9 mies.

Źródło: Raport EMA [15].

Tabela 14.

Estymowany odsetek pacjentów z raportowanym przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [6, 15]

Okres obserwacji	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX	
	N	odsetek pacjentów [95% CI]	N	odsetek pacjentów [95% CI]
Mediana okresu obserwacji 14,9 mies. (punkt odcięcia zbierania danych: 03.05.2023 r.)				
6 mies.	153	94% [89; 97]	155	97% [92; 99]
12 mies.	153	86% [79; 91]	155	82% [74; 87]
18 mies.	153	74% [64; 82]	155	68% [58; 76]
24 mies.	153	72% [61; 81]	155	54% [37; 68]

Okres obserwacji	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX	
	N	odsetek pacjentów [95% CI]	N	odsetek pacjentów [95% CI]
Mediana okresu obserwacji 20,9 (punkt odcięcia zbierania danych: 31.10.2023 r.)				
6 mies.	153	94% [89; 97]	155	97% [92; 99]
12 mies.	153	87% [81; 92]	155	83% [76; 88]
18 mies.	153	76% [68; 83]	155	69% [60; 76]
24 mies.	153	72% [63; 79]	155	63% [53; 71]
30 mies.	153	58% [43; 71]	155	49% [33; 64]

5.1.3. Odpowiedź na leczenie

Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 73% pacjentów z ramienia AMI IV + KAR + PMX oraz 47% chorych w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie wskazując na 1,5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wśród leczonych AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX (Tabela 15). O bardzo dobrym efekcie terapeutycznym świadczą niskie wartości NNT (4).

Mediana czasu trwania odpowiedzi była równa 9,7 mies. w grupie AMI IV + KAR + PMX oraz 4,4 mies. wśród leczonych KAR + PMX. Na korzyść ze stosowania AMI w skojarzeniu z KAR + PMX względem KAR + PMX wskazuje również niższa mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (odpowiednio 6,7 tyg. oraz 11,4 tyg. w grupie badanej i kontrolnej) (Tabela 15, Tabela 16, Wykres 6).

Tabela 15.
Odpowiedź na leczenie dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRx20 1L (PAPILLON) [6, 15]

Punkt końcowy	AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNT [95% CI] ^a	wartość p
Odpowiedź na leczenie w ocenie BICR					
ORR	111/152 (73%) ^b	72/152 (47%) ^c	1,54 [1,27; 1,87] ^d	NNT = 4 [3; 7]	<0,001
ORR*	102/152 (67%) ^a	55/152 (36%) ^f	1,85 [1,46; 2,35] ^e	NNT = 4 [3; 5]	bd
CR	6/152 (4%)	1/152 (1%)	6,00 [0,73; 49,24]	RD = 0,03 [-0,001; 0,07]	bd
PR	105/152 (69%)	71/152 (47%)	1,48 [1,21; 1,81]	NNT = 5 [4; 9]	bd
SD	29/152 (19%)	62/152 (41%)	0,47 [0,32; 0,68]	NNT = 5 [4; 9]	bd
PD	4/152 (3%)	16/152 (11%)	0,25 [0,09; 0,73]	NNT = 13 [8; 42]	bd
NE	8/152 (5%)	2/152 (1%)	ND	ND	bd
Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza					
ORR	101/153 (66%) ^b	67/155 (43%) ^f	1,53 [1,23; 1,89]	NNT = 5 [3; 9]	bd
ORR*	95/153 (62%) ^b	60/155 (39%) ^f	1,60 [1,27; 2,03] ^m	NNT = 5 [3; 8]	bd
CR	1/153 (1%)	1/155 (1%)	1,01 [0,06; 16,05]	RD = 0,00 [-0,02; 0,02]	bd
PR	100/153 (65%)	65/155 (42%)	1,56 [1,25; 1,94]	NNT = 5 [3; 8]	bd
SD	39/153 (25%)	73/155 (47%)	0,54 [0,39; 0,74]	NNT = 5 [4; 9]	bd
PD	5/153 (3%)	14/155 (9%)	0,36 [0,13; 0,98]	NNT = 18 [10; 225]	bd

Punkt końcowy	AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNT [95% CI] ^a	wartość p
NE	8/153 (5%)	2/155 (1%)	ND	ND	bd

Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.

ORR (ang. objective response rate) – odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie, tj. pełną poprawą (CR, ang. complete response) lub częściową poprawą (PR, ang. partial response).

ORR* (ang. objective response rate) – odsetek pacjentów z potwierdzoną ogólną odpowiedzią na leczenie, tj. pełną poprawą (CR, ang. complete response) lub częściową poprawą (PR, ang. partial response).

SD (ang. stable disease) – stabilna choroba.

PD (ang. progressive disease) – progresja choroby.

NE (ang. not evaluable) – brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie.

a) Obliczenia własne.

b) [95% CI] = [65; 80].

c) [95% CI] = [39; 56].

d) Raportowana w publikacji wartość RR (ang. rate ratio) – iloraz odsetka odpowiedzi wyniosła 1,50 [1,32; 1,68]. W publikacji podano także OR (ang. odds ratio) – iloraz szans [95% CI] = 2,97 [1,84; 4,79].

e) [95% CI] = [59; 75].

f) [95% CI] = [29; 44].

g) Raportowana w publikacji wartość RR (ang. risk ratio) – iloraz ryzyka [95% CI] wyniosła 1,55 [1,39; 1,72].

h) [95% CI] = [58; 74] bez skorygowania o wielokrotność, brak możliwości wykorzystywania do wnioskowania o ostatecznych efektach leczenia.

i) [95% CI] = [35; 51] bez skorygowania o wielokrotność, brak możliwości wykorzystywania do wnioskowania o ostatecznych efektach leczenia.

j) Raportowana w publikacji wartość RR (ang. risk ratio) – iloraz ryzyka [95% CI] wyniosła 1,44 [1,26; 1,63].

k) [95% CI] = [54; 70] bez skorygowania o wielokrotność, brak możliwości wykorzystywania do wnioskowania o ostatecznych efektach leczenia.

l) [95% CI] = [31; 47] bez skorygowania o wielokrotność, brak możliwości wykorzystywania do wnioskowania o ostatecznych efektach leczenia.

m) Raportowana w publikacji wartość RR (ang. risk ratio) – iloraz ryzyka [95% CI] wyniosła 1,44 [1,26; 1,62].

Tabela 16.

Czas trwania odpowiedzi (DoR) i czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRx20 1L (PAPILLON) [6, 15]

Punkt końcowy	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
DoR	111	9,7 mies. [8,2; 13,5]	72	4,4 mies. [4,1; 5,6]	bd	bd
DoR*	102	10,09 mies. [8,48; 13,90]	55	5,55 mies. [4,44; 6,93]	bd	bd
TTR	111	6,7 tyg. [5,1; 72,5]	72	11,4 tyg. [5,1; 60,2]	bd	bd

Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.

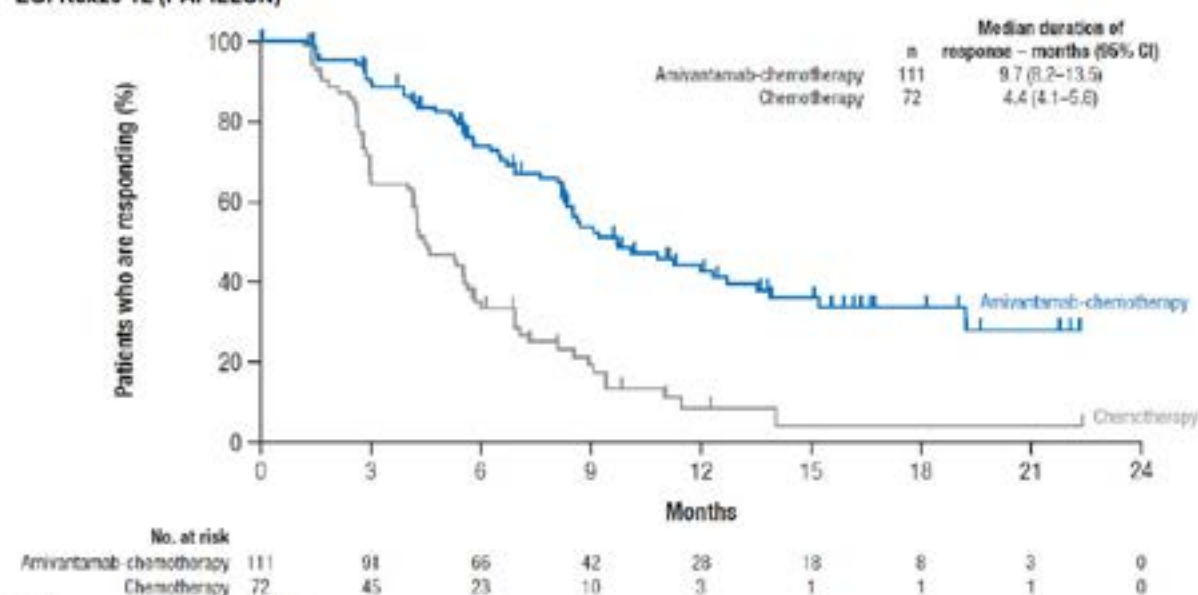
DoR (ang. duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie.

DoR* (ang. duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią.

TTR (ang. time to response) – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Wykres 6.

Czas trwania odpowiedzi (DoR) na leczenie w ocenie BICR dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRx20 1L (PAPILLON)



Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.

Źródło: Zhou 2023 [6].

5.1.4. Dalsze postępowanie terapeutyczne

CZAS DO KOLEJNEJ TERAPII

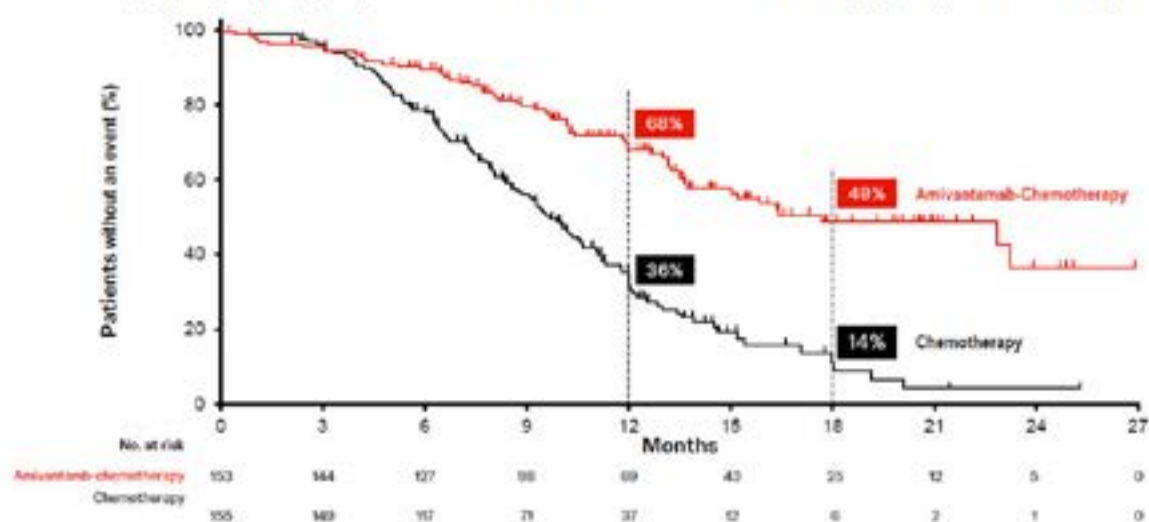
Czas od randomizacji do konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii po zaprzestaniu przyjmowania leczenia przydzielonego w ramach badania lub do momentu wystąpienia zgonu był istotnie statystycznie dłuższy w ramieniu AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z ramieniem KAR + PMX (HR [95% CI] = 0,35 [0,25; 0,49]) (Tabela 17, Wykres 7).

Tabela 17.
Czas do kolejnej terapii (TTST) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [10, 15]

Mediana okresu obserwacji	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
14,9 mies.	153	17,7 mies. [13,7; NE]	155	9,9 mies. [8,6; 11,1]	0,35 [0,25; 0,49]	<0,0001

NE (ang. not estimable) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania.

Wykres 7.
Czas do kolejnej terapii (TTST) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON)



Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.
Źródło: Felp 2024a [10].

PRZEŻYCIE WOLNE OD KOLEJNEJ PROGRESJI CHOROBY

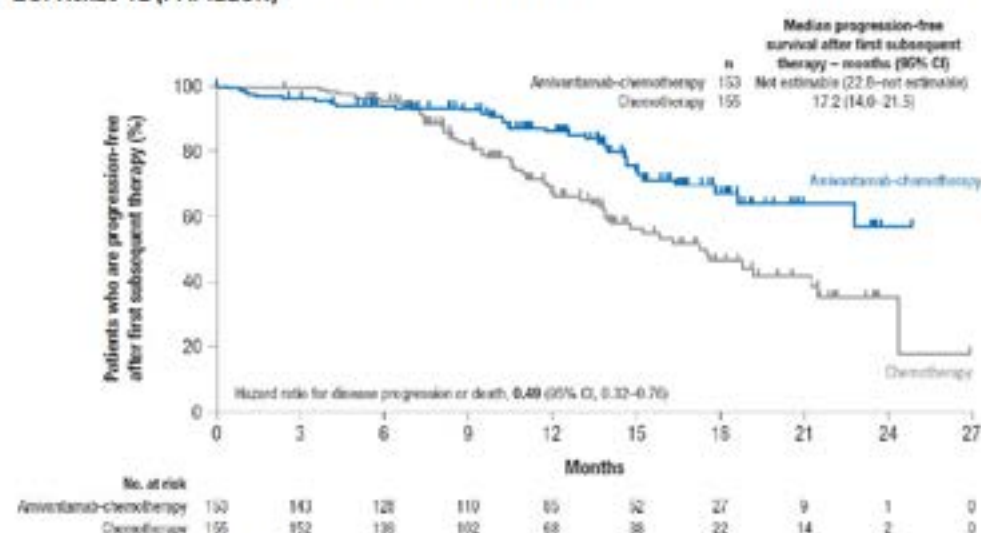
W grupie pacjentów leczonych AMI IV + KAR + PMX ryzyko wystąpienia ponownej obiektywnej progresji choroby, po rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej, było zmniejszone o około połowę (Tabela 18, Wykres 8).

Tabela 18.
Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [6, 10, 15]

Mediana okresu obserwacji	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
14,9 mies.	153	NE mies. [22,8; NE]	155	17,2 mies. [14,0; 21,5]	0,49 [0,32; 0,76]	0,001

NE (ang. not estimable) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania.

Wykres 8.
Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON)



Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.

Źródło: Zhou 2023 [6].

5.1.5. Zaprzeszanie terapii

Ryzyko zaprzestania terapii z powodu progresji choroby było istotnie statystycznie niższe w grupie stosującej interwencję AMI IV + KAR + PMX, niż w grupie kontrolnej (RR [95% CI] = 0,48 [0,37; 0,62]) (Tabela 19).

Tabela 19.
Zaprzeszanie terapii dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [6]

Punkt końcowy	AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNT [95% CI]*
Progresja choroby	50/151 (33%)	107/155 (69%)	0,48 [0,37; 0,62]	NNT = 3 [3; 4]
AE	14/151 (9%)	14/155 (9%)	1,03 [0,51; 2,08]	RD = 0,002 [-0,06; 0,07]
Zgon	1/151 (1%)	1/155 (1%)	1,03 [0,06; 16,26]	RD = 0,0002 [-0,02; 0,02]
Wycofanie przez pacjenta zgody	12/151 (8%)	5/155 (3%)	nd	nd
Niestosowanie się do zaleceń	1/151 (1%)	2/155 (1%)	nd	nd
Decyzja lekarza	1/151 (1%)	0/155 (0%)	nd	nd
Inne przyczyny	2/151 (1%)	2/155 (1%)	nd	nd

Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.

a) Obliczenia własne.

5.1.6. Zdarzenia niepożądane

W badaniu PAPILLON mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 9,7 mies. w ramieniu AMI IV + KAR + PMX oraz 6,7 mies. w ramieniu KAR + PMX. Zdarzenia niepożądane ogółem² wystąpiły u wszystkich pacjentów otrzymujących AMI IV + KAR + PMX oraz u 98% pacjentów leczonych KAR + PMX. Wśród pacjentów leczonych AMI IV + KAR + PMX ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 , zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (ogółem i PMX), zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawkowania (ogółem i KAR), zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia (ogółem, PMX i KAR), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem i ≥ 3 . stopnia) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem było wyższe niż wśród chorych otrzymujących KAR + PMX (Tabela 20).

Terapia AMI w skojarzeniu z KAR i PMX wiązała się z wyższym ryzykiem wystąpienia neutropenii (ogółem i ≥ 3 . stopnia), zanokcicy (ogółem i ≥ 3 . stopnia), wysypki (ogółem i ≥ 3 . stopnia), zdarzeń niepożądanych związanych z dożylnym podaniem leku (ogółem), hipoalbuminemii (ogółem i ≥ 3 . stopnia), leukopenii (≥ 3 . stopnia), zapalenia skóry przypominającego trądzik (ogółem i ≥ 3 . stopnia), obrzęku kończyn (ogółem), zapalenia jamy ustnej (ogółem), zachorowania na COVID-19 (ogółem), hipokaliemii (ogółem ≥ 3 . stopnia) oraz gorączki (ogółem) w porównaniu z leczeniem KAR + PMX (Tabela 21).

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ryzyko wystąpienia neutropenii (ogółem i ≥ 3 . stopnia), zanokcicy (ogółem i ≥ 3 . stopnia), wysypki (ogółem i ≥ 3 . stopnia), zdarzeń niepożądanych związanych z dożylnym podaniem leku (ogółem), leukopenii (≥ 3 . stopnia), hipoalbuminemii (ogółem), zapalenia skóry przypominającego trądzik (ogółem), obrzęku kończyn (ogółem), zapalenia jamy ustnej (ogółem) oraz biegunki (ogółem) było wyższe wśród leczonych AMI IV + KAR + PMX niż KAR + PMX (Tabela 22).

Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) ogółem nie różniło się pomiędzy grupami. Spośród poszczególnych SAE, najwięcej przypadków dotyczyło zapalenia płuc i występowało u podobnego odsetka pacjentów w grupie badanej i kontrolnej (Tabela 23).

Zdarzenia niepożądane specyficzne dla terapii stanowiącej interwencję w analizie klinicznej są znane, a postępowanie profilaktyczne mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego rodzaju zdarzeń zostało szczegółowo opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego Rybrevant [51] (por. Rozdz. 7).

Tabela 20.
Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [6]

Punkt końcowy		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*
AE	ogółem	151/151 (100%)	152/155 (98%)	1,02 [0,99; 1,05]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]

² Tj. niezależnie od stopnia nasilenia.

Punkt końcowy		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
AE prowadzące do przerwania leczenia	≥3. st.	114/151 (75%)	83/155 (54%)	1,41 [1,19; 1,68]	NNH = 4 [3; 8]
	ogółem	104/151 (69%)	56/155 (36%)	1,91 [1,51; 2,41]	NNH = 3 [2; 4]
	AMI	97/151 (64%)	nd	nd	nd
	KAR	38/151 (25%)	29/155 (19%)	1,35 [0,88; 2,06]	RD = 0,06 [-0,03; 0,16]
	PMX	86/151 (57%)	56/155 (36%)	1,58 [1,23; 2,03]	NNH = 4 [3; 10]
	związane z leczeniem AMI ^b	63/151 (42%)	nd	nd	nd
AE prowadzące do zmniejszenia dawki	ogółem	73/151 (48%)	35/155 (23%)	2,14 [1,53; 2,99]	NNH = 3 [2; 6]
	AMI	54/151 (36%)	nd	nd	nd
	KAR	30/151 (20%)	18/155 (12%)	1,71 [1,00; 2,93]	NNH = 12 [6; 744]
	PMX	41/151 (27%)	33/155 (21%)	1,28 [0,86; 1,90]	RD = 0,06 [-0,04; 0,15]
	związane z leczeniem AMI ^b	54/151 (36%)	nd	nd	nd
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	ogółem	38/151 (24%)	16/155 (10%)	2,31 [1,34; 3,98]	NNH = 7 [4; 19]
	AMI	17/151 (11%)	nd	nd	nd
	KAR	13/151 (9%)	3/155 (2%)	4,45 [1,29; 15,30]	NNH = 14 [8; 58]
	PMX	28/151 (19%)	13/155 (8%)	2,21 [1,19; 4,10]	NNH = 9 [5; 38]
	związane z leczeniem AMI ^b	10/151 (7%)	nd	nd	nd
TRAE	całkowite ^c	12/151 (8%)	12/155 (8%)	1,03 [0,48; 2,21]	RD = 0,002 [-0,06; 0,06]
	ogółem	151/151 (100%)	146/155 (94%)	1,06 [1,02; 1,11]	NNH = 17 [10; 52]
	≥3. st.	100/151 (66%)	57/155 (37%)	1,80 [1,42; 2,28]	NNH = 3 [2; 5]
SAE		56/151 (37%)	48/155 (31%)	1,20 [0,88; 1,64]	RD = 0,06 [-0,04; 0,17]
TRSAE		36/151 (24%)	16/155 (10%)	2,31 [1,34; 3,98]	NNH = 7 [4; 19]
Zgon		7/151 (5%)	4/155 (3%)	1,80 [0,54; 6,01]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]
TRAE prowadzące do zgonu		3/151 (2%)	2/155 (1%)	1,54 [0,26; 9,09]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]

Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.

a) Obliczenia własne.

b) W ocenie badacza.

c) Zaprzestanie leczenia każdym z leków. W ramieniu AMI IV + KAR + PMX dotyczyło pacjentów, którzy zaprzestali leczenia AMI, KAR i PMX w którymkolwiek momencie badania oraz pacjentów, którzy zaprzestali leczenia AMI i PMX po zakończeniu leczenia KAR. W ramieniu KAR + PMX dotyczyło pacjentów, którzy zaprzestali leczenia KAR i PMX w którymkolwiek momencie badania oraz pacjentów, którzy zaprzestali leczenia PMX po zakończeniu leczenia KAR.

Tabela 21.
Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane u ≥15% pacjentów dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [6]

Punkt końcowy		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
Neutropenia	ogółem	89/151 (59%)	70/155 (45%)	1,31 [1,05; 1,62]	NNH = 7 [4; 37]
	≥3. st.	50/151 (33%)	35/155 (23%)	1,47 [1,01; 2,12]	NNH = 9 [4; 182]
Zanokcica	ogółem	85/151 (56%)	0/155 (0%)	175,50 [10,99; 2803,29]	NNH = 1 [1; 2]
	≥3. st.	10/151 (7%)	0/155 (0%)	21,55 [1,27; 364,57]	NNH = 15 [9; 40]
Wysypka	ogółem	81/151 (54%)	12/155 (8%)	6,93 [3,94; 12,17]	NNH = 2 [1; 2]
	≥3. st.	17/151 (11%)	0/155 (0%)	35,92 [2,18; 592,03]	NNH = 8 [6; 16]
Niedokrwistość		76/151 (50%)	85/155 (55%)	0,92 [0,74; 1,14]	RD = -0,05 [-0,16; 0,07]

Punkt końcowy		AMI IV + KAR + PMX n/N (%)	KAR + PMX n/N (%)	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
IRR	≥3. st.	16/151 (11%)	19/155 (12%)	0,86 [0,46; 1,62]	RD = -0,02 [-0,09; 0,05]
	ogółem	63/151 (42%)	2/155 (1%)	32,33 [8,06; 129,79]	NNH = 2 [2; 3]
Hipoalbuminemia	≥3. st.	2/151 (1%)	0/155 (0%)	5,13 [0,25; 106,01]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
	ogółem	62/151 (41%)	15/155 (10%)	4,24 [2,53; 7,12]	NNH = 3 [2; 4]
Zaparcie	≥3. st.	6/151 (4%)	0/155 (0%)	13,34 [0,76; 234,79]	NNH = 25 [13; 156]
	ogółem	60/151 (40%)	47/155 (30%)	1,31 [0,96; 1,79]	RD = 0,09 [-0,01; 0,20]
Leukopenia	≥3. st.	0/151 (0%)	1/155 (1%)	0,34 [0,01; 8,33]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]
	ogółem	57/151 (38%)	50/155 (32%)	1,17 [0,86; 1,59]	RD = 0,05 [-0,05; 0,16]
Nudności	≥3. st.	17/151 (11%)	5/155 (3%)	3,49 [1,32; 9,22]	NNH = 12 [7; 43]
	ogółem	55/151 (36%)	65/155 (42%)	0,87 [0,66; 1,15]	RD = -0,06 [-0,16; 0,05]
Malopłytkowość	≥3. st.	1/151 (1%)	0/155 (0%)	3,08 [0,13; 74,99]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]
	ogółem	55/151 (36%)	46/155 (30%)	1,23 [0,89; 1,69]	RD = 0,07 [-0,04; 0,17]
Obniżony apetyt	≥3. st.	15/151 (10%)	16/155 (10%)	0,96 [0,49; 1,88]	RD = -0,004 [-0,07; 0,06]
	ogółem	54/151 (36%)	43/155 (28%)	1,29 [0,92; 1,80]	RD = 0,08 [-0,02; 0,18]
Zwiększone ALAT	≥3. st.	4/151 (3%)	2/155 (1%)	2,05 [0,38; 11,04]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]
	ogółem	50/151 (33%)	56/155 (36%)	0,92 [0,67; 1,25]	RD = -0,03 [-0,14; 0,08]
Zwiększone AspAT	≥3. st.	6/151 (4%)	2/155 (1%)	3,08 [0,63; 15,02]	RD = 0,03 [-0,01; 0,06]
	ogółem	47/151 (31%)	51/155 (33%)	0,95 [0,68; 1,31]	RD = -0,02 [-0,12; 0,09]
Zapalenie skóry przypominające trądzik	≥3. st.	1/151 (1%)	1/155 (1%)	1,03 [0,06; 16,26]	RD = 0,0002 [-0,02; 0,02]
	ogółem	47/151 (31%)	5/155 (3%)	9,65 [3,95; 23,60]	NNH = 3 [2; 5]
Obrzęk kończyn	≥3. st.	6/151 (4%)	0/155 (0%)	13,34 [0,76; 234,79]	NNH = 25 [13; 156]
	ogółem	45/151 (30%)	16/155 (10%)	2,89 [1,71; 4,88]	NNH = 5 [3; 9]
Zapalenie jamy ustnej	≥3. st.	2/151 (1%)	0/155 (0%)	5,13 [0,25; 106,01]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
	ogółem	38/151 (25%)	9/155 (6%)	4,33 [2,17; 8,65]	NNH = 5 [3; 8]
COVID-19	≥3. st.	2/151 (1%)	0/155 (0%)	5,13 [0,25; 106,01]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
	ogółem	36/151 (24%)	21/155 (14%)	1,76 [1,08; 2,87]	NNH = 9 [5; 61]
Biegunka	≥3. st.	3/151 (2%)	1/155 (1%)	3,08 [0,32; 29,28]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
	ogółem	31/151 (21%)	20/155 (13%)	1,59 [0,95; 2,66]	RD = 0,08 [-0,01; 0,16]
Hipokaliemia	≥3. st.	5/151 (3%)	2/155 (1%)	2,57 [0,51; 13,03]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]
	ogółem	32/151 (21%)	13/155 (8%)	2,53 [1,38; 4,62]	NNH = 7 [4; 20]

Punkt końcowy		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
Wymioty	≥3. st.	13/151 (9%)	2/155 (1%)	6,67 [1,53; 29,07]	NNH = 13 [8; 39]
	ogółem	32/151 (21%)	29/155 (19%)	1,13 [0,72; 1,78]	RD = 0,02 [-0,06; 0,11]
	≥3. st.	5/151 (3%)	1/155 (1%)	5,13 [0,61; 43,42]	RD = 0,03 [-0,00; 0,06]
Astenia	ogółem	30/151 (20%)	29/155 (19%)	1,06 [0,67; 1,68]	RD = 0,01 [-0,08; 0,10]
	≥3. st.	8/151 (5%)	4/155 (3%)	2,05 [0,63; 6,68]	RD = 0,03 [-0,02; 0,07]
Gorączka	ogółem	24/151 (16%)	9/155 (6%)	2,74 [1,32; 5,69]	NNH = 9 [5; 31]
	≥3. st.	0/151 (0%)	0/155 (0%)	nd	nd
Zmęczenie	ogółem	23/151 (15%)	32/155 (21%)	0,74 [0,45; 1,20]	RD = -0,05 [-0,14; 0,03]
	≥3. st.	1/151 (1%)	2/155 (1%)	0,51 [0,05; 5,60]	RD = -0,01 [-0,03; 0,02]
Zwiększone GGTP	ogółem	21/151 (14%)	26/155 (17%)	0,83 [0,49; 1,41]	RD = -0,03 [-0,11; 0,05]
	≥3. st.	4/151 (3%)	6/155 (4%)	0,68 [0,20; 2,38]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]
Kaszel	ogółem	21/151 (14%)	24/155 (15%)	0,90 [0,52; 1,54]	RD = -0,02 [-0,10; 0,06]
	≥3. st.	0/151 (0%)	0/155 (0%)	nd	nd

Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.

IRR (ang. infusion-related reaction) – AE związane z dożylnym podaniem leku.

a) Obliczenia własne.

Tabela 22.

Poszczególne zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) raportowane u ≥15% pacjentów dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [6]

Punkt końcowy		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
Neutropenia	ogółem	85/151 (56%)	68/155 (44%)	1,28 [1,02; 1,61]	NNH = 8 [4; 76]
	≥3. st.	49/151 (32%)	34/155 (22%)	1,48 [1,02; 2,15]	NNH = 9 [4; 165]
Zanokcica	ogółem	84/151 (56%)	0/155 (0%)	173,45 [10,86; 2770,77]	NNH = 1 [1; 2]
	≥3. st.	10/151 (7%)	0/155 (0%)	21,55 [1,27; 364,57]	NNH = 15 [9; 40]
Wysypka	ogółem	81/151 (54%)	10/155 (6%)	8,31 [4,48; 15,42]	NNH = 2 [1; 2]
	≥3. st.	17/151 (11%)	0/155 (0%)	35,92 [2,18; 592,03]	NNH = 8 [6; 16]
Niedokrwistość	ogółem	72/151 (48%)	81/155 (52%)	0,91 [0,73; 1,14]	RD = -0,05 [-0,16; 0,07]
	≥3. st.	14/151 (9%)	17/155 (11%)	0,85 [0,43; 1,65]	RD = -0,02 [-0,08; 0,05]
IRR	ogółem	63/151 (42%)	1/155 (1%)	64,67 [9,08; 460,35]	NNH = 2 [2; 3]
	≥3. st.	2/151 (1%)	0/155 (0%)	5,13 [0,25; 106,01]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
Leukopenia	ogółem	55/151 (36%)	47/155 (30%)	1,20 [0,87; 1,65]	RD = 0,06 [-0,04; 0,17]
	≥3. st.	17/151 (11%)	5/155 (3%)	3,49 [1,32; 9,22]	NNH = 12 [7; 43]
Hipoalbuminemia	ogółem	53/151 (35%)	10/155 (6%)	5,44 [2,88; 10,29]	NNH = 3 [2; 4]
	≥3. st.	5/151 (3%)	0/155 (0%)	11,29 [0,63; 202,41]	NNH = 30 [15; 469]

Punkt końcowy		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
Małopłytkowość	ogółem	52/151 (34%)	41/155 (26%)	1,30 [0,92; 1,83]	RD = 0,08 [-0,02; 0,18]
	≥3. st.	14/151 (9%)	14/155 (9%)	1,03 [0,51; 2,08]	RD = 0,002 [-0,06; 0,07]
Nudności	ogółem	50/151 (33%)	63/155 (41%)	0,81 [0,61; 1,10]	RD = -0,08 [-0,18; 0,03]
	≥3. st.	0/151 (0%)	0/155 (0%)	nd	nd
Zapalenie skóry przypominające trądzik	ogółem	47/151 (31%)	4/155 (3%)	12,06 [4,46; 32,65]	NNH = 3 [2; 4]
	≥3. st.	6/151 (4%)	0/155 (0%)	13,34 [0,76; 234,79]	NNH = 25 [13; 156]
Obniżony apetyt	ogółem	45/151 (30%)	33/155 (21%)	1,40 [0,95; 2,07]	RD = 0,09 [-0,01; 0,18]
	≥3. st.	4/151 (3%)	2/155 (1%)	2,05 [0,38; 11,04]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]
Zwiększone AlAT	ogółem	41/151 (27%)	50/155 (32%)	0,84 [0,60; 1,19]	RD = -0,05 [-0,15; 0,05]
	≥3. st.	5/151 (3%)	2/155 (1%)	2,57 [0,51; 13,03]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]
Zwiększone AspAT	ogółem	39/151 (26%)	47/155 (30%)	0,85 [0,59; 1,22]	RD = -0,04 [-0,15; 0,06]
	≥3. st.	1/151 (1%)	1/155 (1%)	1,03 [0,06; 16,26]	RD = 0,0002 [-0,02; 0,02]
Obrzęk kończyn	ogółem	39/151 (26%)	9/155 (6%)	4,45 [2,23; 8,86]	NNH = 4 [3; 8]
	≥3. st.	1/151 (1%)	0/155 (0%)	3,08 [0,13; 74,99]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]
Zaparcie	ogółem	38/151 (25%)	30/155 (19%)	1,30 [0,85; 1,98]	RD = 0,06 [-0,03; 0,15]
	≥3. st.	0/151 (0%)	0/155 (0%)	nd	nd
Zapalenie jamy ustnej	ogółem	36/151 (24%)	7/155 (5%)	5,28 [2,42; 11,49]	NNH = 5 [3; 8]
	≥3. st.	2/151 (1%)	0/155 (0%)	5,13 [0,25; 106,01]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
Astenia	ogółem	27/151 (18%)	22/155 (14%)	1,26 [0,75; 2,11]	RD = 0,04 [-0,05; 0,12]
	≥3. st.	6/151 (4%)	4/155 (3%)	1,54 [0,44; 5,35]	RD = 0,01 [-0,03; 0,05]
Wymioty	ogółem	27/151 (18%)	23/155 (15%)	1,21 [0,72; 2,00]	RD = 0,03 [-0,05; 0,11]
	≥3. st.	3/151 (2%)	1/155 (1%)	3,08 [0,32; 29,28]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
Biegunka	ogółem	23/151 (15%)	12/155 (8%)	1,97 [1,02; 3,81]	NNH = 13 [6; 263]
	≥3. st.	4/151 (3%)	2/155 (1%)	2,05 [0,38; 11,04]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]
Zmęczenie	ogółem	19/151 (13%)	27/155 (17%)	0,72 [0,42; 1,24]	RD = -0,05 [-0,13; 0,03]
	≥3. st.	1/151 (1%)	2/155 (1%)	0,51 [0,05; 5,60]	RD = -0,01 [-0,03; 0,02]

Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.
IRR (ang. infusion-related reaction) – AE związane z dożylnym podaniem leku.
a) Obliczenia własne.

Tabela 23.
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u ≥ 2 pacjentów dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [6]

Punkt końcowy	AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	6/151 (4%)	4/155 (3%)	1,54 [0,44; 5,35]	RD = 0,01 [-0,03; 0,05]
Zapalenie tkanki płucnej (<i>pneumonitis</i>)	4/151 (3%)	0/155 (0%)	9,24 [0,50; 170,10]	RD = 0,03 [-0,00; 0,06]
Zatorowość płucna	4/151 (3%)	4/155 (3%)	1,03 [0,26; 4,03]	RD = 0,001 [-0,04; 0,04]
COVID-19	3/151 (2%)	1/155 (1%)	3,08 [0,32; 29,28]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
Hipokaliemia	3/151 (2%)	1/155 (1%)	3,08 [0,32; 29,28]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
Małopłytkowość	3/151 (2%)	5/155 (3%)	0,62 [0,15; 2,53]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]
Wymioty	3/151 (2%)	1/155 (1%)	3,08 [0,32; 29,28]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
Astenia	2/151 (1%)	1/155 (1%)	2,05 [0,19; 22,40]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]
Zapalenie tkanki łącznej	2/151 (1%)	1/155 (1%)	2,05 [0,19; 22,40]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]
Zapalenie skóry przypominające trądzik	2/151 (1%)	0/155 (0%)	5,13 [0,25; 106,01]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
Biegunka	2/151 (1%)	1/155 (1%)	2,05 [0,19; 22,40]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]
Neutropenia	2/151 (1%)	0/155 (0%)	5,13 [0,25; 106,01]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
Wysypka	2/151 (1%)	0/155 (0%)	5,13 [0,25; 106,01]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
Wysypka kropkowa	2/151 (1%)	0/155 (0%)	5,13 [0,25; 106,01]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
Zakażenie skóry	2/151 (1%)	0/155 (0%)	5,13 [0,25; 106,01]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
Niedokrwistość	1/151 (1%)	6/155 (4%)	0,17 [0,02; 1,40]	RD = -0,03 [-0,07; 0,001]
Duszność	1/151 (1%)	5/155 (3%)	0,21 [0,02; 1,74]	RD = -0,03 [-0,06; 0,01]
Gorączka neutropeniczna	1/151 (1%)	3/155 (2%)	0,34 [0,04; 3,25]	RD = -0,01 [-0,04; 0,01]
Wysięk opłucnowy	1/151 (1%)	5/155 (3%)	0,21 [0,02; 1,74]	RD = -0,03 [-0,06; 0,01]

Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.

a) Obliczenia własne.

5.1.7. Jakość życia pacjentów

Ryzyko wystąpienia objawowej progresji choroby było znamienne niższe u pacjentów leczonych AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX (Tabela 24, Wykres 9). Co więcej, wyższy odsetek pacjentów z ramienia AMI IV + KAR + PMX, niż z grupy leczonej KAR + PMX odczuwało poprawę lub zgłaszało stabilną globalną ocenę stanu zdrowia oraz funkcjonowania fizycznego w 6 i w 12 miesiącu obserwacji. Podobnie, brak odczuwania głównych objawów choroby (utrata apetytu, zaparcie, biegunka, duszności, zmęczenia, bezsenności, nudności, wymiotów i bólu) był częstszy w grupie AMI IV + KAR + PMX niż KAR + PMX (Tabela 25). Dodatkowo, terapia AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX wiązała się z wydłużeniem czasu do wystąpienia utrzymującego się pogorszenia funkcjonowania fizycznego (HR [95% CI] = 0,65 [0,46; 0,91]) (Tabela 26, Wykres 10). Czas do wystąpienia pogorszenia objawów (biegunka, nudności i wymioty) był również wydłużony w grupie AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX (Tabela 27).

Tabela 24.

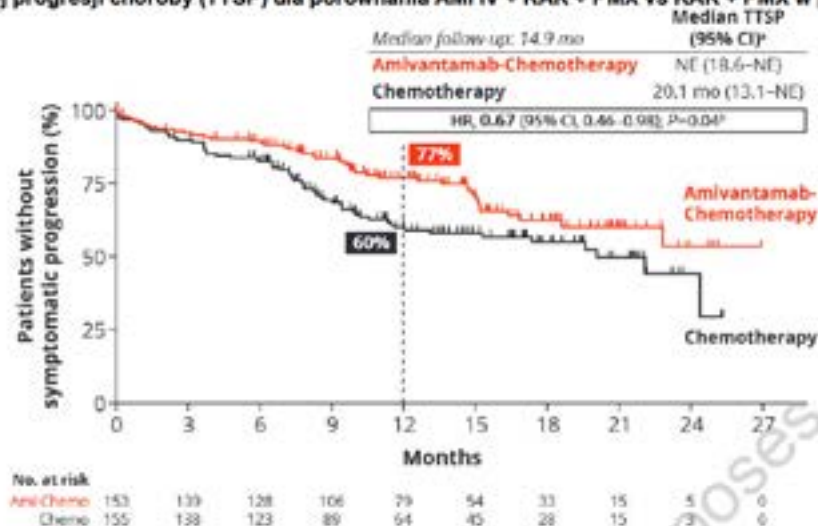
Czas do objawowej progresji choroby (TTSP) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [9, 15]

Punkt końcowy	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
TTSP	153	NE mies. [18,6; NE]	155	20,1 mies. [13,1; NE]	0,67 [0,46; 0,98]	0,04

NE (ang. not estimable) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania.
Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.

Wykres 9.

Czas do objawowej progresji choroby (TTSP) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20



1L (PAPILLON)

Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.
Źródło: Paz-Ares 2024 [9].

Tabela 25.

Odsetek pacjentów z poprawą lub stabilną oceną jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [9, 15]

Domena	Okres obserwacji	AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNT [95% CI]*	wartość p
Globalna ocena stanu zdrowia	6 mies.	83/153 (54%)	67/155 (43%)	1,25 [1,00; 1,58]	RD = 0,11 [-0,001; 0,22]	0,064
	12 mies.	55/153 (36%)	20/155 (13%)	2,79 [1,76; 4,42]	NNT = 5 [4; 8]	<0,0001
Funkcjonowanie fizyczne	6 mies.	87/153 (57%)	65/155 (42%)	1,36 [1,08; 1,71]	NNT = 7 [4; 26]	0,008
	12 mies.	43/153 (28%)	22/155 (14%)	1,98 [1,25; 3,14]	NNT = 8 [5; 21]	0,014
Skala objawowa (brak objawów)						
Utrata apetytu	6 mies.	72/153 (47%)	53/155 (34%)	1,38 [1,04; 1,81]	NNT = 8 [5; 51]	bd
	12 mies.	40/153 (26%)	20/155 (13%)	2,03 [1,24; 3,30]	NNT = 8 [5; 23]	bd
Zaparcie	6 mies.	63/153 (41%)	64/155 (41%)	1,00 [0,76; 1,30]	RD = -0,001 [-0,11; 0,11]	bd
	12 mies.	38/153 (25%)	17/155 (11%)	2,26 [1,34; 3,83]	NNT = 8 [5; 19]	bd
Biegunka	6 mies.	109/153 (71%)	78/155 (50%)	1,42 [1,18; 1,71]	NNT = 5 [4; 10]	bd
	12 mies.	66/153 (43%)	26/155 (17%)	2,57 [1,73; 3,82]	NNT = 4 [3; 7]	bd
Duszności	6 mies.	69/153 (45%)	40/155 (26%)	1,75 [1,27; 2,40]	NNT = 6 [4; 12]	bd
	12 mies.	34/153 (22%)	9/155 (6%)	3,83 [1,90; 7,71]	NNT = 7 [5; 12]	bd
Zmęczenie	6 mies.	29/153 (19%)	14/155 (9%)	2,10 [1,15; 3,81]	NNT = 11 [6; 45]	bd

Domena	Okres obserwacji	AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNT [95% CI]*	wartość p
Bezsenność	12 mies.	9/153 (6%)	6/155 (4%)	1,52 [0,55; 4,17]	RD = 0,02 [-0,03; 0,07]	bd
	6 mies.	73/153 (48%)	48/155 (31%)	1,54 [1,16; 2,05]	NNT = 6 [4; 17]	bd
	12 mies.	38/153 (25%)	14/155 (9%)	2,75 [1,55; 4,87]	NNT = 7 [5; 14]	bd
Nudności i wymioty	6 mies.	92/153 (60%)	65/155 (42%)	1,43 [1,14; 1,80]	NNT = 6 [4; 14]	bd
	12 mies.	57/153 (37%)	20/155 (13%)	2,89 [1,83; 4,56]	NNT = 5 [3; 7]	bd
Ból	6 mies.	58/153 (38%)	50/155 (32%)	1,18 [0,87; 1,59]	RD = 0,06 [-0,05; 0,16]	bd
	12 mies.	32/153 (21%)	14/155 (9%)	2,32 [1,29; 4,16]	NNT = 9 [6; 25]	bd

Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.

a) Obliczenia własne.

Tabela 26.

Czas do utrzymującego się pogorszenia funkcjonowania fizycznego (ocena z wykorzystaniem kwestionariusza PROMIS-PF 8c) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [9]

Punkt końcowy	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	wartość p
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	
Czas do utrzymującego się pogorszenia funkcjonowania fizycznego*	153	18,1 mies. [13,7; 23,5]	155	11,7 mies. [9,4; 13,2]	0,65 [0,46; 0,91]	0,013

NE (ang. not estimable) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania.

Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.

a) Zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszego, istotnego klinicznie pogorszenia funkcjonowania fizycznego (np. zmniejszenie względem baseline $\geq 6,5$ pkt wyniku oceny z wykorzystaniem kwestionariusza PROMIS-PF 8c) lub zgonu (o ile po istotnym klinicznie pogorszeniu funkcjonowania fizycznego nie wystąpiło uzyskanie sumarycznego wyniku przekraczającego próg znaczącego pogorszenia podczas oceny prowadzonej w ramach kolejnych wizyt). Progresa choroby nie została uwzględniona w definicji. Dla pacjentów po progresji, dostępnych było mniej danych dot. punktów końcowych raportowanych przez pacjentów, niż dla pacjentów przed progresją choroby. Pacjenci z ramienia cross-over podlegali cenzorowaniu na etapie ostatniej wizyty poprzedzającej przyjęcie AMI.

Wykres 10.

Czas do wystąpienia utrzymującego się pogorszenia funkcjonowania fizycznego (ocena z wykorzystaniem kwestionariusza PROMIS-PF 8c) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON)

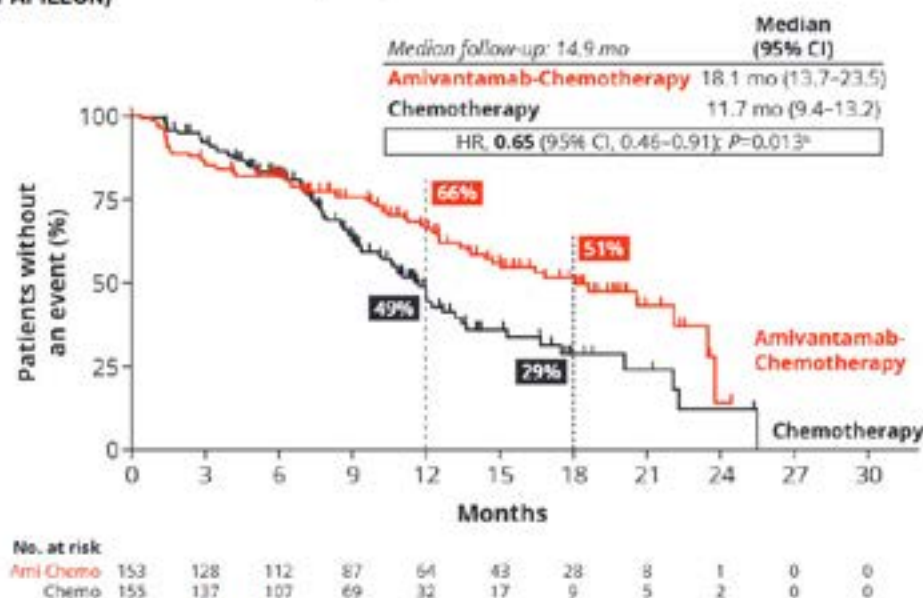


Tabela 27.
Czas do pogorszenia objawów dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFR^{ex20 1L} (PAPILLON) [16]

Punkt końcowy	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
Duszności	153	bd	155	bd	0,75 [0,55; 1,01]	bd
Ból	153	bd	155	bd	0,74 [0,55; 1,00]	bd
Bezsenna	153	bd	155	bd	0,75 [0,54; 1,04]	bd
Biegunka	153	bd	155	bd	0,67 [0,47; 0,95]	bd
Nudności i wymioty	153	bd	155	bd	0,74 [0,55; 0,98]	bd
Zmęczenie	153	bd	155	bd	0,88 [0,68; 1,14]	bd
Utrata apetytu	153	bd	155	bd	0,92 [0,68; 1,23]	bd

Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.

5.2.AMI IV + LAZ w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)

5.2.1. Progresa choroby

Zastosowanie terapii AMI IV + LAZ w porównaniu z OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR prowadziło do 30-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji. Estymowany odsetek pacjentów z raportowanym przeżyciem wolnym od progresji choroby w 24 mies. badania wyniósł 48% w ramieniu AMI IV + LAZ oraz 34% w ramieniu OZM (Tabela 28, Tabela 29, Wykres 11).

Tabela 28.
Przeżycie wolne od progresji (PFS w ocenie BICR) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16, 24, 28]

Mediana okresu obserwacji	AMI IV + LAZ		OZM		AMI IV + LAZ vs OZM	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
PFS w ocenie BICR						
22,0 mies.	429	23,7 mies. [19,1; 27,7]	429	16,6 mies. [14,8; 18,5]	0,70 [0,58; 0,85]	<0,001

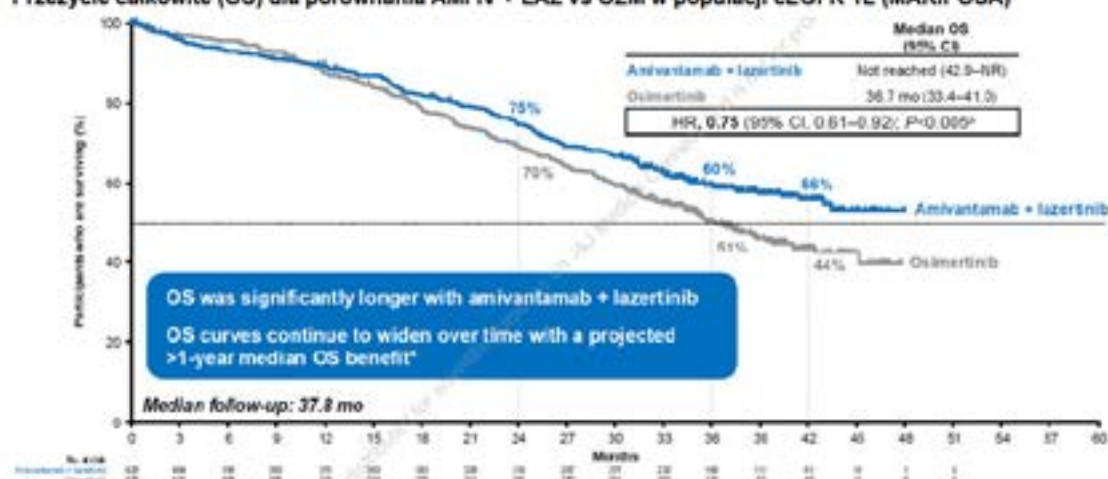
Tabela 29.
Estymowany odsetek pacjentów z raportowanym przeżyciem wolnym od progresji (PFS) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16, 28]

Okres obserwacji	AMI IV + LAZ		OZM	
	N	odsetek pacjentów [95% CI]	N	odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	429	73% [69; 77]	429	65% [60; 69]
18 mies.	429	60% [55; 64]	429	48% [43; 53]
24 mies.	429	48% [42; 54]	429	34% [28; 39]

Mediana okresu obserwacji 22,0 mies.

Wykres 12.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)



Mediana okresu obserwacji 37,8 mies.
Źródło: Yang 2025 [17].

5.2.3. Odpowiedź na leczenie

Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 80% chorych z grupy badanej i 77% chorych z grupy kontrolnej. Prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie było statystycznie wyższe w grupie AMI IV + LAZ niż OZM. Co więcej, obie grupy znacznie różnią się długością median czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła ponad 2 lata (25,8 mies.) w grupie AMI IV + LAZ oraz półtora roku (18,1 mies.) w grupie OZM (Tabela 32, Tabela 33, Wykres 13).

Tabela 32.

Odpowiedź na leczenie w ocenie BICR dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16, 28]

Punkt końcowy	AMI IV + LAZ	OZM	AMI IV + LAZ vs OZM		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNT [95% CI]*	wartość p
mediana okresu obserwacji 31,3 mies.					
ORR*	269/336 (80%)*	242/314 (77%)*	1,04 [0,96; 1,13]	RD = 0,03 [-0,03; 0,09]	bd
mediana okresu obserwacji 22,0 mies.					
ORR	363/421 (86%)*	350/414 (85%)*	1,02 [0,96; 1,08]*	RD = 0,02 [-0,03; 0,06]	bd
ORR*	269/336 (80%)*	239/314 (76%)*	1,05 [0,97; 1,14]	RD = 0,04 [-0,02; 0,10]	bd
CR	29/421 (7%)	15/414 (4%)	1,90 [1,03; 3,49]	NNT = 31 [16; 401]	bd
PR	334/421 (79%)	335/414 (81%)	0,98 [0,92; 1,05]	RD = -0,02 [-0,07; 0,04]	bd
SD	30/421 (7%)	42/414 (10%)	0,70 [0,45; 1,10]	RD = -0,03 [-0,07; 0,01]	bd
PD	7/421 (2%)	11/414 (3%)	0,63 [0,24; 1,60]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]	bd
NE	21/421 (5%)	11/414 (3%)	ND	ND	bd

Wyniki przedstawiono w populacji 421 pacjentów z ramienia AMI IV + LAZ oraz 414 pacjentów z ramienia OZM z mierzalną chorobą w momencie baseline.

ORR (ang. objective response rate) – odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie, tj. pełną poprawą (CR, ang. complete response) lub częściową poprawą (PR, ang. partial response).

ORR* (ang. objective response rate) – odsetek pacjentów z potwierdzoną ogólną odpowiedzią na leczenie, tj. pełną poprawą (CR, ang. complete response) lub częściową poprawą (PR, ang. partial response).

SD (ang. stable disease) – stabilna choroba.

PD (ang. progressive disease) – progresja choroby.

NE (ang. not evaluable) – brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie.

- a) Obliczenia własne.
 b) 95% CI = [83; 89].
 c) 95% CI = [81; 88].
 d) W publikacji podano także OR (ang. odds ratio) – iloraz szans [95% CI] = 1,15 [0,78; 1,70], p=0,4714.
 e) 95% CI = [76; 84].
 f) 95% CI = [71; 80].
 g) 95% CI = [72; 81].

Tabela 33.
 Czas trwania odpowiedzi (DoR) w ocenie BICR dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16, 28]

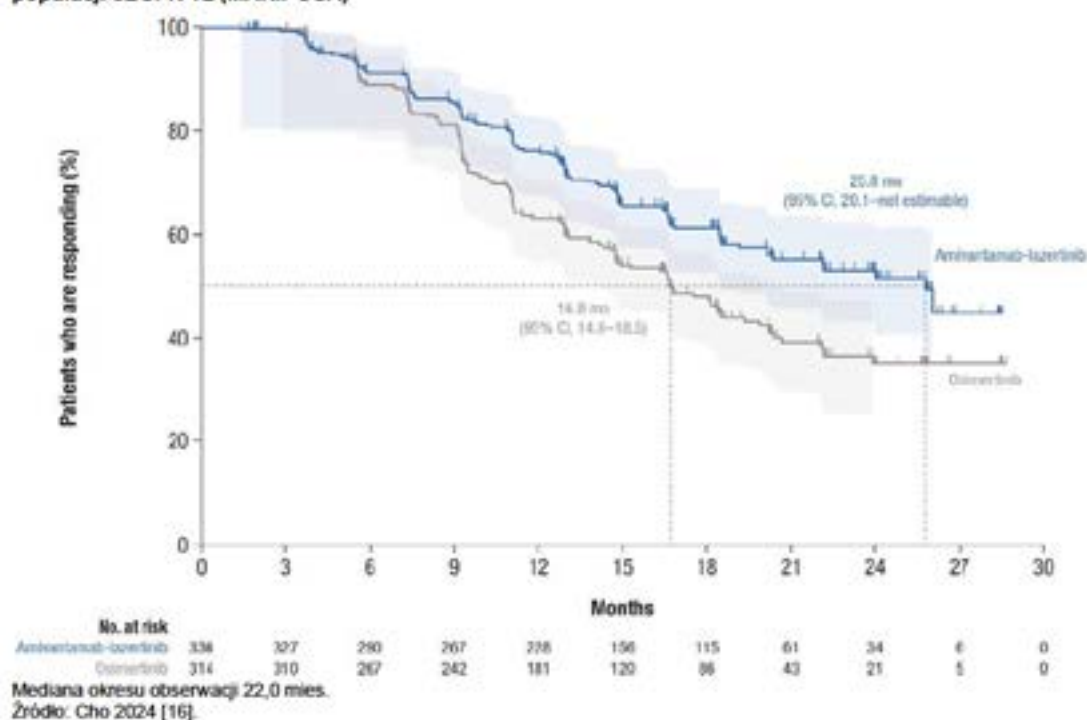
Punkt końcowy	AMI IV + LAZ		OZM		AMI IV + LAZ vs OZM	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
mediana okresu obserwacji 31,3 mies.						
DoR*	336	25,8 mies. [20,3; 33,9]	314	18,1 mies. [14,8; 20,1]	bd	bd
mediana okresu obserwacji 22,0 mies.						
DoR	421	24,0 mies. [18,5; NE]	414	14,9 mies. [12,9; 17,5]	bd	bd
DoR*	336	25,8 mies. [20,1; NE]	314	16,8 mies. [14,8; 18,5]	bd	bd

DoR (ang. duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie.

DoR* (ang. duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią.

NE (ang. not estimable) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania.

Wykres 13.
 Czas trwania odpowiedzi (DoR) u pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)



5.2.4. Dalsze postępowanie terapeutyczne

CZAS DO KOLEJNEJ TERAPII

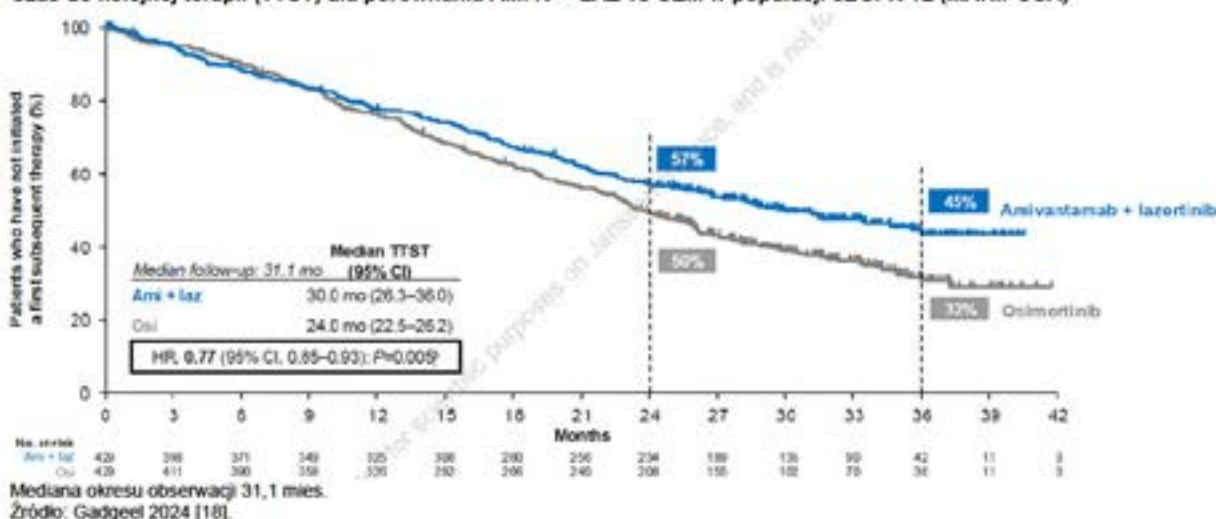
Mediana czasu do konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii była wyższa w ramieniu AMI IV + LAZ, niż w grupie pacjentów leczonych OZM i wyniosła odpowiednio 30,0 mies. oraz 24,0 mies., a różnice między grupami były istotne statystycznie (Tabela 34, Wykres 14).

Tabela 34.
Czas do kolejnej terapii (TTST) dla porównania AMI IV + LAZ vs w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16, 18, 20]

Mediana okresu obserwacji	AMI IV + LAZ		OZM		AMI IV + LAZ vs OZM	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
31,1 mies.	429	30,0 mies. [26,3; 36,0]	429	24,0 mies. [22,5; 26,2]	0,77 [0,65; 0,93]	0,005
22,0 mies.	429	NE mies. [26,8; NE]	429	24,1 mies. [22,0; 29,0]	0,82 [0,66; 1,00]	0,05

NE (ang. not estimable) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania.

Wykres 14.
Czas do kolejnej terapii (TTST) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)



PRZEŻYCIE WOLNE OD KOLEJNEJ PROGRESJI CHOROBY

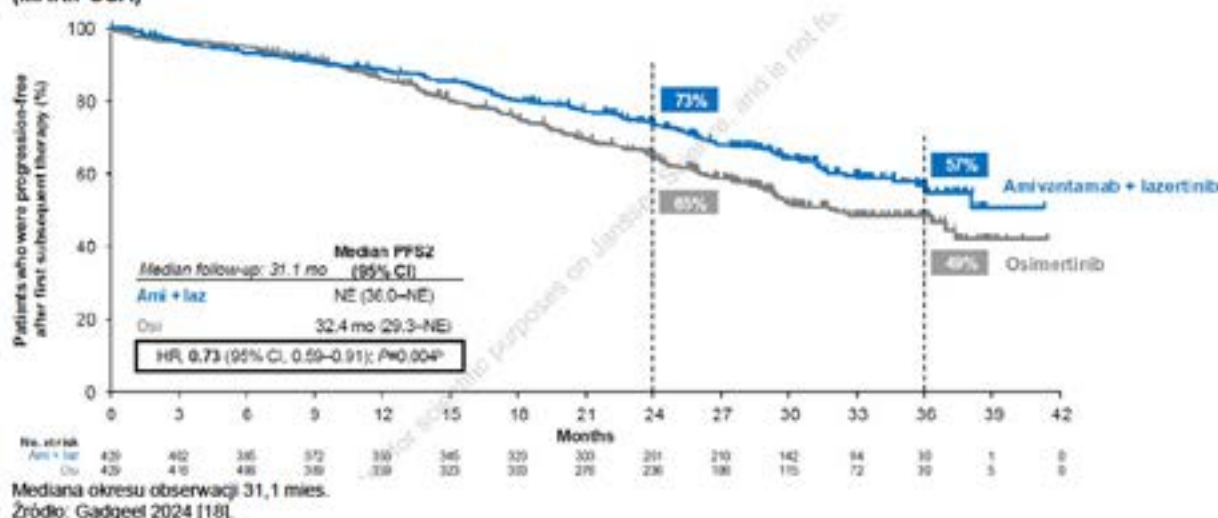
Terapia AMI IV + LAZ w porównaniu z leczeniem OZM, wiązała się z istotną statystycznie 27-procentową redukcją ryzyka wystąpienia ponownej progresji choroby po rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej (Tabela 35, Wykres 15).

Tabela 35.
Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16, 18, 28]

Mediana okresu obserwacji	AMI IV + LAZ		OZM		AMI IV + LAZ vs OZM	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
31,1 mies.	429	NE mies. [36,0; NE]	429	32,4 mies. [29,3; NE]	0,73 [0,59; 0,91]	0,0044
22,0 mies.	429	30,4 mies. [30,4; NE]	429	NE mies. [29,3; NE]	0,75 [0,58; 0,98]	0,0314

NE (ang. not estimable) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania.

Wykres 15.
Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)



5.2.5. Zaprzeszanie terapii

Ryzyko zaprzestania terapii z powodu progresji choroby było niższe w grupie AMI IV + LAZ niż wśród pacjentów leczonych OZM (RR [95% CI] = 0,61 [0,52; 0,71]). Natomiast ryzyko zaprzestania terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych było wyższe w ramieniu AMI IV + LAZ w ramieniu pacjentów otrzymujących OZM (RR [95% CI] = 1,59 [1,19; 2,12]) (Tabela 36).

Tabela 36.
Zaprzeszanie terapii dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [17]

Punkt końcowy	AMI IV + LAZ	OZM	AMI IV + LAZ vs OZM	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH/NNNT [95% CI] ^a
Progresja choroby	140/421 (33%)	234/428 (55%)	0,61 [0,52; 0,71]	NNT = 5 [4; 7]
AE	97/421 (23%)	62/428 (14%)	1,59 [1,19; 2,12]	NNH = 11 [7; 30]
Wycofanie przez pacjenta zgody	19/421 (5%)	13/428 (3%)	nd	nd
Decyzja lekarza	2/421 (0,5%)	1/428 (0,2%)	nd	nd
Niestosowanie się do zaleceń	1/421 (0,2%)	0/428 (0%)	nd	nd
Utrata z okresu obserwacji	1/421 (0,2%)	0/428 (0%)	nd	nd

Mediana okresu obserwacji 37,8 mies.
a) Obliczenia własne.

5.2.6. Zdarzenia niepożądane

Analiza bezpieczeństwa w badaniu MARIPOSA została przeprowadzona dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22 mies. Mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 18,5 mies. w ramieniu AMI IV + LAZ oraz 18,0 mies. w ramieniu OZM. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u wszystkich pacjentów leczonych w ramieniu AMI IV + LAZ oraz u 99% pacjentów leczonych OZM. Wśród chorych

otrzymujących AMI IV + LAZ ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (ogółem ³), zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawkowania (ogółem), zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia (ogółem), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem i ≥ 3 . stopnia), ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem było wyższe niż wśród pacjentów leczonych OZM (Tabela 37).

Dostępne są również dane nt. liczby poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla mediany okresu obserwacji równej 37,8 mies. Mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 27,0 mies. w ramieniu AMI IV + LAZ oraz 22,4 mies. w ramieniu OZM. Terapia AMI IV + LAZ wiązała się z niższym ryzykiem wystąpienia biegunek (ogółem) niż leczenie OZM. Natomiast ryzyko wystąpienia zanokcicy (ogółem i ≥ 3 . stopnia), zdarzeń niepożądanych związanych z dożylnym podaniem leku (ogółem i ≥ 3 . stopnia)⁴, wysypki (ogółem i ≥ 3 . stopnia), hipoalbuminemii (ogółem i ≥ 3 . stopnia), podwyższonego stężenia AlAT (ogółem i ≥ 3 . stopnia), obrzęku kończyn (ogółem i ≥ 3 . stopnia), zaparć (ogółem), zapalenia skóry przypominającego trądzik (ogółem i ≥ 3 . stopnia), zapalenia jamy ustnej (ogółem), podwyższonego stężenia AspAT (ogółem i ≥ 3 . stopnia), obniżonego apetytu (ogółem), świądu (ogółem), nudności (ogółem), hipokalcemii (ogółem i ≥ 3 . stopnia), astenii (ogółem) oraz skurczów mięśni (ogółem) było wyższe w ramieniu AMI IV + LAZ niż u pacjentów leczonych OZM. Dodatkowo, dla mediany okresu obserwacji równej 22 mies., ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej (ogółem i ≥ 3 . stopnia), zmęczenia (ogółem), bólu kończyn (ogółem), duszności (≥ 3 . stopnia) oraz leukopenii (ogółem) było wyższe w ramieniu AMI IV + LAZ niż u pacjentów leczonych OZM (Tabela 38).

Spośród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, w grupie chorych leczonych AMI IV + LAZ w porównaniu z ramieniem OZM, obserwowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia wysypki oraz żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (Tabela 39).

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem było znamienne statystycznie wyższe w ramieniu AMI IV + LAZ niż w ramieniu OZM w przypadku zanokcicy (ogółem i ≥ 3 . stopnia), zdarzeń niepożądanych związanych z dożylnym podaniem leku (ogółem i ≥ 3 . stopnia), wysypki (ogółem i ≥ 3 . stopnia), hipoalbuminemii (ogółem i ≥ 3 . stopnia), podwyższonego stężenia AlAT (ogółem i ≥ 3 . stopnia), zapalenia skóry przypominającego trądzik (ogółem i ≥ 3 . stopnia), zapalenia jamy ustnej (ogółem), obrzęku kończyn (ogółem), biegunki (ogółem), podwyższonego stężenia AspAT (ogółem i ≥ 3 . stopnia), świądu (ogółem), obniżonego apetytu (ogółem) oraz nudności (ogółem) (Tabela 40).

W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów otrzymujących AMI IV + LAZ w porównaniu z ramieniem OZM, występowało istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej, zakrzepicy żył głębokich oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z dożylnym podaniem leku (Tabela 41).

³ Tj. niezależnie od stopnia nasilenia.

⁴ Pamiętać jednak trzeba, że komparator – OZM – jest stosowany doustnie.

Głównie raportowane zdarzenia niepożądane (tj. wysypka, zanokcica, zapalenie skóry przypominające trądzik, zapalenie jamy ustnej, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, świąd, zmęczenie i suchość skóry) występowały przede wszystkim w czasie pierwszych 4 miesięcy od momentu rozpoczęcia leczenia. W dłuższym okresie obserwacji (od 5. miesiąca leczenia) nie pojawiały się nowe sygnały z zakresu bezpieczeństwa stosowania AMI + LAZ, a zdarzenia niepożądane występowały zauważalnie rzadziej (Wykres 16).

Zdarzenia niepożądane specyficzne dla terapii stanowiącej interwencję w analizie klinicznej są znane, a postępowanie profilaktyczne mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego rodzaju zdarzeń zostało szczegółowo opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego Rybrent [51] (por. Rozdz. 7).

Tabela 37.
Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16]

Punkt końcowy		AMI IV + LAZ	OZM	AMI IV + LAZ vs OZM	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*
AE	ogółem	421/421 (100%)	425/428 (99%)	1,01 [1,00; 1,02]	RD = 0,01 [-0,002; 0,02]
	≥3. st.	316/421 (75%)	183/428 (43%)	1,76 [1,55; 1,98]	NNH = 3 [2; 3]
AE prowadzące do przerwania leczenia		350/421 (83%)	165/428 (39%)	2,16 [1,90; 2,45]	NNH = 2 [1; 2]
TRAE prowadzące do przerwania leczenia	AMI	282/421 (67%)	nd	nd	nd
	LAZ	241/421 (57%)	nd	nd	nd
	OZM	nd	81/428 (19%)	nd	nd
AE prowadzące do zmniejszenia dawkowania		249/421 (59%)	23/428 (5%)	11,01 [7,34; 16,51]	NNH = 1 [1; 2]
TRAE prowadzące do zmniejszenia dawkowania	AMI	184/421 (44%)	nd	nd	nd
	LAZ	165/421 (39%)	nd	nd	nd
	OZM	nd	16/428 (4%)	nd	nd
AE prowadzące do zaprzestania leczenia		147/421 (35%)	58/428 (14%)	2,58 [1,96; 3,38]	NNH = 4 [3; 6]
TRAE prowadzące do zaprzestania leczenia	AMI	100/421 (24%)	nd	nd	nd
	LAZ	38/421 (9%)	nd	nd	nd
	OZM	nd	14/428 (3%)	nd	nd
TRAE	ogółem	414/421 (98%)	378/428 (88%)	1,11 [1,07; 1,15]	NNH = 9 [7; 14]
	≥3. st.	252/421 (60%)	59/428 (14%)	4,34 [3,38; 5,57]	NNH = 2 [1; 2]
SAE		205/421 (49%)	143/428 (33%)	1,46 [1,23; 1,72]	NNH = 6 [4; 11]
TRSAE		97/421 (23%)	24/428 (6%)	4,11 [2,68; 6,29]	NNH = 5 [4; 7]
Zgon		34/421 (8%)	31/428 (7%)	1,12 [0,70; 1,78]	RD = 0,01 [-0,03; 0,04]
TRAE prowadzące do zgonu		4/421 (1%)	2/428 (<1%)	2,03 [0,37; 11,04]	RD = 0,005 [-0,01; 0,02]

Mediana okresu obserwacji 22,0 mies.
a) Obliczenia własne.

Tabela 38.
Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16, 17]

Punkt końcowy		AMI IV + LAZ	OZM	AMI IV + LAZ vs OZM	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNT/NNH [95% CI]*
mediana okresu obserwacji 37,8 mies.					
Zanokcica	ogółem	291/421 (69%)	127/428 (30%)	2,33 [1,99; 2,73]	NNH = 2 [2; 3]
	≥ 3 . st.	49/421 (12%)	2/428 (<1%)	24,91 [6,10; 101,76]	NNH = 8 [6; 12]
Wysypka	ogółem	271/421 (64%)	136/428 (32%)	2,03 [1,73; 2,37]	NNH = 3 [2; 3]
	≥ 3 . st.	73/421 (17%)	3/428 (<1%)	24,74 [7,86; 77,87]	NNH = 6 [4; 7]
Biegunka	ogółem	133/421 (32%)	200/428 (47%)	0,68 [0,57; 0,80]	NNT = 7 [5; 12]
	≥ 3 . st.	9/421 (2%)	4/428 (<1%)	2,29 [0,71; 7,37]	RD = 0,01 [-0,005; 0,03]
Zapalenie skóry przypominające trądzik	ogółem	127/421 (30%)	55/428 (13%)	2,35 [1,76; 3,13]	NNH = 5 [4; 8]
	≥ 3 . st.	37/421 (9%)	0/428 (0%)	76,24 [4,70; 1237,60]	NNH = 11 [8; 16]
Zapalenie jamy ustnej	ogółem	126/421 (30%)	92/428 (21%)	1,39 [1,10; 1,76]	NNH = 11 [7; 38]
	≥ 3 . st.	5/421 (1%)	1/428 (<1%)	5,08 [0,60; 43,33]	RD = 0,01 [-0,002; 0,02]
Świąd	ogółem	107/421 (25%)	75/428 (18%)	1,45 [1,12; 1,89]	NNH = 12 [7; 41]
	≥ 3 . st.	2/421 (<1%)	1/428 (<1%)	2,03 [0,19; 22,34]	RD = 0,002 [-0,01; 0,01]
Hipoalbuminemia	ogółem	216/421 (51%)	29/428 (7%)	7,57 [5,26; 10,89]	NNH = 2 [2; 2]
	≥ 3 . st.	26/421 (6%)	0/428 (0%)	53,88 [3,29; 881,26]	NNH = 16 [11; 26]
Obrzęk kończyn	ogółem	162/421 (38%)	29/428 (7%)	5,68 [3,92; 8,23]	NNH = 3 [2; 3]
	≥ 3 . st.	8/421 (2%)	1/428 (<1%)	8,13 [1,02; 64,74]	NNH = 60 [32; 351]
IRR	ogółem	275/421 (65%)	0/428 (0%)	560,14 [35,06; 8948,60]	NNH = 1 [1; 1]
	≥ 3 . st.	27/421 (6%)	0/428 (0%)	55,91 [3,42; 913,65]	NNH = 15 [11; 24]
Zwiększone AlAT	ogółem	170/421 (40%)	66/428 (15%)	2,62 [2,04; 3,36]	NNH = 4 [3; 5]
	≥ 3 . st.	28/421 (7%)	8/428 (2%)	3,56 [1,64; 7,72]	NNH = 20 [13; 48]
Zwiększone AspAT	ogółem	139/421 (33%)	68/428 (16%)	2,08 [1,61; 2,69]	NNH = 5 [4; 8]
	≥ 3 . st.	15/421 (4%)	6/428 (1%)	2,54 [1,00; 6,49]	NNH = 46 [23; 1444]
Zaparcie	ogółem	130/421 (31%)	70/428 (16%)	1,89 [1,46; 2,44]	NNH = 6 [4; 11]
	≥ 3 . st.	0/421 (0%)	0/428 (0%)	nd	nd
COVID-19	ogółem	125/421 (30%)	112/428 (26%)	1,13 [0,91; 1,41]	RD = 0,04 [-0,03; 0,10]
	≥ 3 . st.	8/421 (2%)	9/428 (2%)	0,90 [0,35; 2,32]	RD = -0,002 [-0,02; 0,02]
Niedokrwistość	ogółem	114/421 (27%)	112/428 (26%)	1,03 [0,83; 1,29]	RD = 0,01 [-0,05; 0,07]
	≥ 3 . st.	20/421 (5%)	10/428 (2%)	2,03 [0,96; 4,29]	RD = 0,02 [-0,001; 0,05]
Obniżony apetyt	ogółem	114/421 (27%)	84/428 (20%)	1,38 [1,08; 1,77]	NNH = 13 [7; 56]
	≥ 3 . st.	4/421 (1%)	7/428 (2%)	0,58 [0,17; 1,97]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]
Nudności	ogółem	99/421 (24%)	65/428 (15%)	1,55 [1,17; 2,05]	NNH = 12 [7; 32]
	≥ 3 . st.	5/421 (1%)	1/428 (<1%)	5,08 [0,60; 43,33]	RD = 0,01

Punkt końcowy		AMI IV + LAZ	OZM	AMI IV + LAZ vs OZM	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNT/NNH [95% CI]*
					[-0,002; 0,02]
Hipokalcemia	ogółem	96/421 (23%)	37/428 (9%)	2,64 [1,85; 3,76]	NNH = 7 [5; 10]
	≥3. st.	11/421 (3%)	0/428 (0%)	23,38 [1,38; 395,51]	NNH = 38 [23; 97]
Astenia	ogółem	84/421 (20%)	54/428 (13%)	1,58 [1,15; 2,17]	NNH = 13 [8; 41]
	≥3. st.	13/421 (3%)	7/428 (2%)	1,89 [0,76; 4,69]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Skurcze mięśni	ogółem	84/421 (20%)	36/428 (8%)	2,37 [1,64; 3,42]	NNH = 8 [6; 14]
	≥3. st.	3/421 (<1%)	0/428 (0%)	7,12 [0,37; 137,35]	RD = 0,01 [-0,002; 0,02]
Malo płytkowość	ogółem	74/421 (18%)	92/428 (21%)	0,82 [0,62; 1,08]	RD = -0,04 [-0,09; 0,01]
	≥3. st.	4/421 (1%)	6/428 (1%)	0,68 [0,19; 2,38]	RD = -0,005 [-0,02; 0,01]
mediana okresu obserwacji 22,0 mies.					
Zanokcica	ogółem	288/421 (68%)	121/428 (28%)	2,42 [2,05; 2,85]	NNH = 2 [2; 2]
	≥3. st.	46/421 (11%)	2/428 (<1%)	23,38 [5,71; 95,71]	NNH = 9 [7; 13]
IRR	ogółem	265/421 (63%)	0/428 (0%)	539,81 [33,79; 8624,60]	NNH = 1 [1; 1]
	≥3. st.	27/421 (6%)	0/428 (0%)	55,91 [3,42; 913,65]	NNH = 15 [11; 24]
Wysypka	ogółem	260/421 (62%)	131/428 (31%)	2,02 [1,72; 2,37]	NNH = 3 [2; 4]
	≥3. st.	65/421 (15%)	3/428 (1%)	22,03 [6,98; 69,53]	NNH = 6 [5; 8]
Hipoalbuminemia	ogółem	204/421 (48%)	26/428 (6%)	7,98 [5,43; 11,73]	NNH = 2 [2; 2]
	≥3. st.	22/421 (5%)	0/428 (0%)	45,75 [2,78; 751,69]	NNH = 19 [13; 32]
Zwiększone ALAT	ogółem	152/421 (36%)	57/428 (13%)	2,71 [2,06; 3,56]	NNH = 4 [3; 5]
	≥3. st.	21/421 (5%)	8/428 (2%)	2,67 [1,20; 5,96]	NNH = 32 [17; 148]
Obrzęk kończyn	ogółem	150/421 (36%)	24/428 (6%)	6,35 [4,22; 9,57]	NNH = 3 [2; 4]
	≥3. st.	8/421 (2%)	0/428 (0%)	17,28 [1,00; 298,47]	NNH = 52 [30; 191]
Zaparcie	ogółem	123/421 (29%)	55/428 (13%)	2,27 [1,70; 3,03]	NNH = 6 [4; 9]
	≥3. st.	0/421 (0%)	0/428 (0%)	nd	nd
Biegunka	ogółem	123/421 (29%)	190/428 (44%)	0,66 [0,55; 0,79]	NNT = 7 [5; 12]
	≥3. st.	9/421 (2%)	3/428 (1%)	3,05 [0,83; 11,19]	RD = 0,01 [-0,002; 0,03]
Zapalenie skóry przypominające trądzik	ogółem	122/421 (29%)	55/428 (13%)	2,26 [1,69; 3,01]	NNH = 6 [4; 9]
	≥3. st.	35/421 (8%)	0/428 (0%)	72,18 [4,44; 1172,81]	NNH = 12 [9; 17]
Zapalenie jamy ustnej	ogółem	122/421 (29%)	90/428 (21%)	1,38 [1,09; 1,75]	NNH = 12 [7; 46]
	≥3. st.	5/421 (1%)	1/428 (<1%)	5,08 [0,60; 43,33]	RD = 0,01 [-0,002; 0,02]
Zwiększone AspAT	ogółem	121/421 (29%)	58/428 (14%)	2,12 [1,60; 2,81]	NNH = 6 [4; 10]
	≥3. st.	14/421 (3%)	5/428 (1%)	2,85 [1,03; 7,83]	NNH = 46 [24; 606]
COVID-19	ogółem	111/421 (26%)	103/428 (24%)	1,10 [0,87; 1,38]	RD = 0,02 [-0,04; 0,08]
	≥3. st.	8/421 (2%)	9/428 (2%)	0,90 [0,35; 2,32]	RD = -0,002 [-0,02; 0,02]

Punkt końcowy		AMI IV + LAZ	OZM	AMI IV + LAZ vs OZM	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNT/NNH [95% CI]*
Obniżony apetyt	ogółem	103/421 (24%)	76/428 (18%)	1,38 [1,06; 1,79]	NNH = 14 [8; 81]
	≥3. st.	4/421 (1%)	6/428 (1%)	0,68 [0,19; 2,38]	RD = -0,005 [-0,02; 0,01]
Świąd	ogółem	99/421 (24%)	73/428 (17%)	1,38 [1,05; 1,81]	NNH = 15 [8; 93]
	≥3. st.	2/421 (<1%)	1/428 (<1%)	2,03 [0,19; 22,34]	RD = 0,002 [-0,01; 0,01]
Niedokrwistość	ogółem	96/421 (23%)	91/428 (21%)	1,07 [0,83; 1,38]	RD = 0,02 [-0,04; 0,07]
	≥3. st.	16/421 (4%)	7/428 (2%)	2,32 [0,97; 5,59]	RD = 0,02 [-0,0002; 0,04]
Nudności	ogółem	90/421 (21%)	58/428 (14%)	1,58 [1,17; 2,13]	NNH = 12 [7; 36]
	≥3. st.	5/421 (1%)	1/428 (<1%)	5,08 [0,60; 43,33]	RD = 0,01 [-0,002; 0,02]
Hipokalcemia	ogółem	88/421 (21%)	35/428 (8%)	2,56 [1,77; 3,69]	NNH = 7 [5; 12]
	≥3. st.	9/421 (2%)	0/428 (0%)	19,32 [1,13; 330,80]	NNH = 46 [27; 145]
Astenia	ogółem	78/421 (19%)	46/428 (11%)	1,72 [1,23; 2,42]	NNH = 12 [7; 32]
	≥3. st.	12/421 (3%)	4/428 (1%)	3,05 [0,99; 9,38]	NNH = 52 [26; 1199]
Zatorowość płucna	ogółem	73/421 (17%)	20/428 (5%)	3,71 [2,31; 5,97]	NNH = 7 [5; 11]
	≥3. st.	35/421 (8%)	10/428 (2%)	3,56 [1,79; 7,09]	NNH = 16 [11; 33]
Zmęczenie	ogółem	70/421 (17%)	42/428 (10%)	1,69 [1,18; 2,42]	NNH = 14 [8; 43]
	≥3. st.	6/421 (1%)	4/428 (1%)	1,52 [0,43; 5,37]	RD = 0,005 [-0,01; 0,02]
Skurcze mięśni	ogółem	70/421 (17%)	32/428 (7%)	2,22 [1,50; 3,30]	NNH = 10 [7; 20]
	≥3. st.	2/421 (<1%)	0/428 (0%)	5,08 [0,24; 105,56]	RD = 0,005 [-0,00; 0,01]
Suchość skóry	ogółem	67/421 (16%)	60/428 (14%)	1,14 [0,82; 1,57]	RD = 0,02 [-0,03; 0,07]
	≥3. st.	1/421 (<1%)	1/428 (<1%)	1,02 [0,06; 16,20]	RD = 0,00004 [-0,01; 0,01]
Małopłytkowość	ogółem	66/421 (16%)	84/428 (20%)	0,80 [0,60; 1,07]	RD = -0,04 [-0,09; 0,01]
	≥3. st.	1/421 (<1%)	5/428 (1%)	0,20 [0,02; 1,73]	RD = -0,01 [-0,02; 0,002]
Kaszel	ogółem	65/421 (15%)	88/428 (21%)	0,75 [0,56; 1,00]	RD = -0,05 [-0,10; 0,0003]
	≥3. st.	0/421 (0%)	0/428 (0%)	nd	nd
Ból kończyn	ogółem	64/421 (15%)	22/428 (5%)	2,96 [1,86; 4,71]	NNH = 9 [7; 16]
	≥3. st.	1/421 (<1%)	0/428 (0%)	3,05 [0,12; 74,65]	RD = 0,002 [-0,00; 0,01]
Duszności	ogółem	51/421 (12%)	68/428 (16%)	0,76 [0,54; 1,07]	RD = -0,04 [-0,08; 0,01]
	≥3. st.	6/421 (1%)	17/428 (4%)	0,36 [0,14; 0,90]	NNT = 40 [22; 265]
Leukopenia	ogółem	26/421 (6%)	66/428 (15%)	0,40 [0,26; 0,62]	NNT = 11 [8; 20]
	≥3. st.	1/421 (<1%)	0/428 (0%)	3,05 [0,12; 74,65]	RD = 0,002 [-0,004; 0,01]

IRR (ang. infusion-related reaction) – AE związane z dożylnym podaniem leku.

a) Obliczenia własne.

Tabela 39.
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16]

Punkt końcowy	AMI IV + LAZ	OZM	AMI IV + LAZ vs OZM	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*
Wysypka ^b	373/421 (89%)	210/428 (49%)	1,81 [1,63; 2,00]	NNH = 2 [2; 2]
Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa ^c	157/421 (37%)	39/428 (9%)	4,09 [2,96; 5,66]	NNH = 3 [2; 4]
Śródmiąższowa choroba płuc ^d	13/421 (3%)	13/428 (3%)	1,02 [0,48; 2,17]	RD = 0,001 [-0,02; 0,02]

Mediana okresu obserwacji 22,0 mies.

a) Obliczenia własne.

b) W tym wysypka, zapalenie skóry przypominające trądzik, zapalenie mieszków włosowych, wysypka grudkowo-płamista, zmiany skórne, trądzik, rumień, wysypka kropkowa, zapalenie skóry, wysypka ze świądem, wysypka grudkowa, wysypka rumieniowa, wysypka płamista, zakażone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, grudka, wysypka pęcherzykowa, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa, łuszczenie skóry, oddzielanie się naskórka.

c) W tym zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żylna kończyn, zakrzepica, zakrzepica żylna, zakrzepica żył powierzchownych, zakrzepowe zapalenie żył, zator, zatorowość żylna, zakrzepica żyły szyjnej, zawał płucny, zakrzepica żyły pachowej, zakrzepica żyły wrotnej, zespół pozakrzepowy, zakrzepica zatoki esowej, zakrzepica zatoki strzałkowej górnej, zakrzepica żyły głównej, zakrzepica żył miednicy i zakrzepica płucna.

d) W tym zapalenie tkanki płucnej (pneumonitis) i śródmiąższowa choroba płuc.

Tabela 40.
Poszczególne zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) raportowane u ≥15% pacjentów dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16]

Punkt końcowy		AMI IV + LAZ	OZM	AMI IV + LAZ vs OZM	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH/NNH [95% CI]*
Zanokcica	ogółem	285/421 (68%)	115/428 (27%)	2,52 [2,13; 2,99]	NNH = 2 [2; 2]
	≥3. st.	44/421 (10%)	2/428 (<1%)	22,37 [5,46; 91,67]	NNH = 10 [7; 14]
IRR	ogółem	265/421 (63%)	0/428 (0%)#	539,81 [33,79; 8624,60]	NNH = 1 [1; 1]
	≥3. st.	27/421 (6%)	0/428 (0%)#	55,91 [3,42; 913,65]	NNH = 15 [11; 24]
Wysypka	ogółem	256/421 (61%)	121/428 (28%)	2,15 [1,82; 2,55]	NNH = 3 [2; 3]
	≥3. st.	65/421 (15%)	3/428 (1%)	22,03 [6,98; 69,53]	NNH = 6 [5; 8]
Hipoalbuminemia	ogółem	164/421 (39%)	11/428 (3%)	15,16 [8,36; 27,49]	NNH = 2 [2; 3]
	≥3. st.	17/421 (4%)	0/428 (0%)	35,58 [2,15; 589,76]	NNH = 24 [16; 47]
Zwiększone ALAT	ogółem	122/421 (29%)	38/428 (9%)	3,26 [2,33; 4,58]	NNH = 4 [3; 6]
	≥3. st.	17/421 (4%)	4/428 (1%)	4,32 [1,47; 12,73]	NNH = 32 [19; 98]
Zapalenie skóry przypominające trądzik	ogółem	122/421 (29%)	54/428 (13%)	2,30 [1,72; 3,07]	NNH = 6 [4; 9]
	≥3. st.	34/421 (8%)	0/428 (0%)	70,14 [4,31; 1140,41]	NNH = 12 [9; 18]
Zapalenie jamy ustnej	ogółem	116/421 (28%)	77/428 (18%)	1,53 [1,19; 1,98]	NNH = 10 [6; 25]
	≥3. st.	4/421 (1%)	1/428 (<1%)	4,07 [0,46; 36,23]	RD = 0,01 [-0,003; 0,02]
Obrzęk kończyn	ogółem	112/421 (27%)	10/428 (2%)	11,39 [6,05; 21,44]	NNH = 4 [3; 5]
	≥3. st.	6/421 (1%)	0/428 (0%)	13,22 [0,75; 233,85]	NNH = 70 [37; 490]
Biegunka	ogółem	99/421 (24%)	149/428 (35%)	0,68 [0,54; 0,84]	NNT = 9 [6; 20]
	≥3. st.	8/421 (2%)	2/428 (<1%)	4,07 [0,87; 19,04]	RD = 0,01 [-0,0002; 0,03]
Zwiększone AspAT	ogółem	95/421 (23%)	34/428 (8%)	2,84 [1,97; 4,10]	NNH = 6 [5; 10]
	≥3. st.	9/421 (2%)	1/428 (<1%)	9,15 [1,16; 71,90]	NNH = 52 [29; 222]
Świąd	ogółem	93/421 (22%)	63/428 (15%)	1,50 [1,12; 2,01]	NNH = 13 [7; 45]
	≥3. st.	2/421 (<1%)	1/428 (<1%)	2,03 [0,19; 22,34]	RD = 0,002 [-0,01; 0,01]
Obniżony apetyt	ogółem	73/421 (17%)	40/428 (9%)	1,86 [1,29; 2,66]	NNH = 12 [7; 29]

Punkt końcowy		AMI IV + LAZ	OZM	AMI IV + LAZ vs OZM	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH/NNH [95% CI] ^a
Nudności	≥3. st.	2/421 (<1%)	1/428 (<1%)	2,03 [0,19; 22,34]	RD = 0,002 [-0,01; 0,01]
	ogółem	68/421 (16%)	32/428 (7%)	2,16 [1,45; 3,22]	NNH = 11 [7; 22]
	≥3. st.	2/421 (<1%)	1/428 (<1%)	2,03 [0,19; 22,34]	RD = 0,002 [-0,01; 0,01]
Suchość skóry	ogółem	65/421 (15%)	54/428 (13%)	1,22 [0,88; 1,71]	RD = 0,03 [-0,02; 0,07]
	≥3. st.	1/421 (<1%)	1/428 (<1%)	1,02 [0,06; 16,20]	RD = 0,00004 [-0,01; 0,01]
	ogółem	57/421 (14%)	75/428 (18%)	0,77 [0,56; 1,06]	RD = -0,04 [-0,09; 0,01]
Małopłytkowość	≥3. st.	1/421 (<1%)	3/428 (1%)	0,34 [0,04; 3,24]	RD = -0,005 [-0,01; 0,005]

Mediana okresu obserwacji 22,0 mies.

IRR (ang. infusion-related reaction) – AE związane z dożylnym podaniem leku

a) Obliczenia własne.

Tabela 41.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u ≥1% pacjentów dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16]

Punkt końcowy	AMI IV + LAZ	OZM	AMI IV + LAZ vs OZM	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
Zatorowość płucna	26/421 (6%)	10/428 (2%)	2,64 [1,29; 5,41]	NNH = 26 [15; 88]
Zapalenie płuc (pneumonia)	17/421 (4%)	21/428 (5%)	0,82 [0,44; 1,54]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]
Zakrzepica żył głębokich	12/421 (3%)	2/428 (<1%)	6,10 [1,37; 27,09]	NNH = 41 [24; 149]
COVID-19	10/421 (2%)	10/428 (2%)	1,02 [0,43; 2,42]	RD = 0,0004 [-0,02; 0,02]
Wysięk opłucnowy	9/421 (2%)	17/428 (4%)	0,54 [0,24; 1,19]	RD = -0,02 [-0,04; 0,005]
IRR	9/421 (2%)	0/428 (0%)	19,32 [1,13; 330,80]	NNH = 46 [27; 145]
Zwiększone AlAT	8/421 (2%)	6/428 (1%)	1,36 [0,47; 3,87]	RD = 0,005 [-0,01; 0,02]
Zapalenie tkanki płucnej (pneumonitis)	7/421 (2%)	8/428 (2%)	0,89 [0,33; 2,43]	RD = -0,002 [-0,02; 0,02]
Wysypka	7/421 (2%)	0/428 (0%)	15,25 [0,87; 266,15]	NNH = 60 [33; 279]
Niewydolność oddechowa	6/421 (1%)	2/428 (<1%)	3,05 [0,62; 15,03]	RD = 0,01 [-0,003; 0,02]
Śródmiąższowa choroba płuc	5/421 (1%)	5/428 (1%)	1,02 [0,30; 3,49]	RD = 0,0002 [-0,01; 0,01]
Hiponatremia	5/421 (1%)	4/428 (1%)	1,27 [0,34; 4,70]	RD = 0,003 [-0,01; 0,02]
Hipoalbuminemia	5/421 (1%)	0/428 (0%)	11,18 [0,62; 201,60]	NNH = 84 [43; 1712]
Duszności	4/421 (1%)	11/428 (3%)	0,37 [0,12; 1,15]	RD = -0,02 [-0,03; 0,001]
Wysięk osierdziowy	4/421 (1%)	5/428 (1%)	0,81 [0,22; 3,01]	RD = -0,002 [-0,02; 0,01]
Niewydolność serca	1/421 (<1%)	5/428 (1%)	0,20 [0,02; 1,73]	RD = -0,01 [-0,02; 0,002]

Mediana okresu obserwacji 22,0 mies.

IRR (ang. infusion-related reaction) – AE związane z dożylnym podaniem leku

a) Obliczenia własne.

Wykres 16.
Czas do wystąpienia głównych zdarzeń niepożądanych w ramieniu AMI IV + LAZ w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)



5.2.7. Jakość życia pacjentów

Ryzyko wystąpienia objawowej progresji choroby było niższe w grupie badanej w porównaniu z kontrolną (Tabela 42, Wykres 17). Wyższy odsetek pacjentów z ramienia AMI IV + LAZ, niż z grupy leczonej OZM odczuwało poprawę lub zgłaszało stabilną ocenę funkcjonowania emocjonalnego i poznawczego w 18. miesiącu obserwacji (Tabela 43). Jakość życia chorych leczonych AMI IV + LAZ oraz OZM pozostawała na stabilnym poziomie (Tabela 44, Wykres 18, Wykres 19, Wykres 20, Wykres 21).

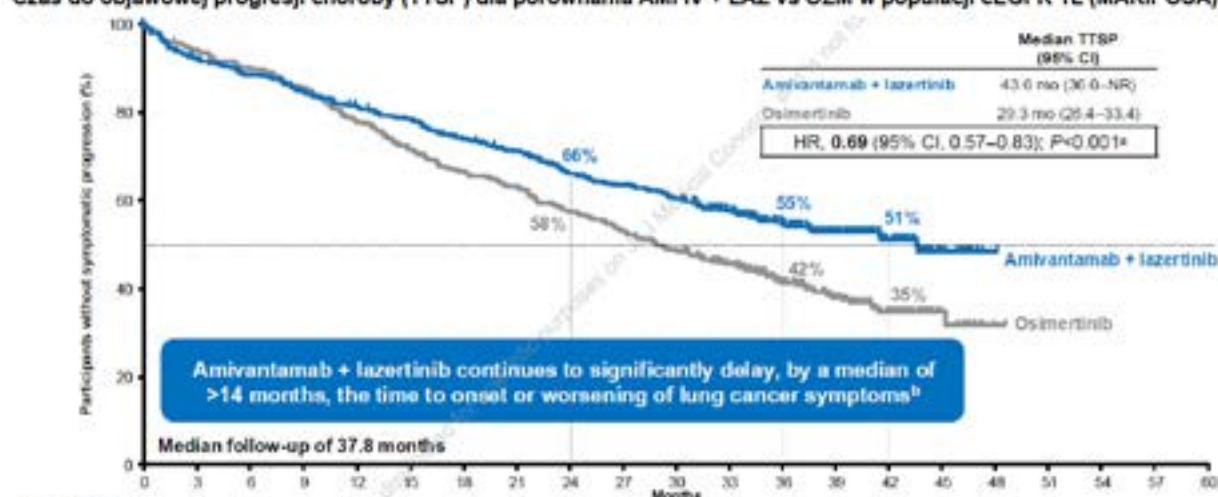
Tabela 42.
Czas do objawowej progresji choroby (TTSP) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [17, 19]

Punkt końcowy	AMI IV + LAZ		OZM		AMI IV + LAZ vs OZM	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
Mediana okresu obserwacji 37,8 mies.						
TTSP	429	43,6 mies. [36,0; NE]	429	29,3 mies. [26,4; 33,4]	0,69 [0,57; 0,83]	<0,001
Mediana okresu obserwacji 22,0 mies.						
TTSP	429	NE [NE; NE]	429	29,3 mies. [25,3; NE]	0,72 [0,57; 0,91]	0,005

NE (ang. not estimable) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania.

Wykres 17.

Czas do objawowej progresji choroby (TTSP) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)



Mediana okresu obserwacji 37,8 mies.
Źródło: Yang 2025 [17].

Tabela 43.

Odsetek pacjentów z poprawą lub stabilną oceną jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [19]

Domena	Okres obserwacji	AMI IV + LAZ	OZM	AMI IV + LAZ vs OZM		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNT [95% CI] ^a	wartość p
Funkcjonowanie emocjonalne	18 mies.	140/369 (38%) ^b	124/399 (31%) ^b	1,22 [1,00; 1,49]	NNT = 15 [8; 693]	<0,05
Funkcjonowanie poznawcze	18 mies.	140/369 (38%) ^b	124/399 (31%) ^b	1,22 [1,00; 1,49]	NNT = 15 [8; 693]	<0,05
Skala objawowa (brak objawów)						
Duszności	18 mies.	125/369 (34%) ^b	124/399 (31%) ^b	1,09 [0,89; 1,34]	RD = 0,03 [-0,04; 0,09]	bd
Ból	18 mies.	100/369 (27%) ^b	104/399 (26%) ^b	1,04 [0,82; 1,32]	RD = 0,01 [-0,05; 0,07]	bd
Zmęczenie	18 mies.	55/369 (15%) ^b	64/399 (16%) ^b	0,93 [0,67; 1,29]	RD = -0,01 [-0,06; 0,04]	bd

a) Obliczenia własne.

b) W doniesieniu konferencyjnym Nguyen 2024 [19] podano wyłącznie odsetek pacjentów z ramienia AMI IV + LAZ vs OZM.

Tabela 44.

Średnie najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany względem baseline wyników oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 oraz NSCLC-SAQ dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [19]

Domena	AMI IV + LAZ		OZM		AMI IV + LAZ vs OZM	
	N	LSM [95% CI] ^a	N	LSM [95% CI] ^a	MD [95% CI]	wartość p
kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 ^b						
Globalna ocena stanu zdrowia	369	1,6 [bd]	399	4,2 [bd]	bd	bd
Funkcjonowanie poznawcze	369	-2,7 [bd]	399	-5,3 [bd]	bd	bd
kwestionariusz NSCLC-SAQ ^a						
Duszności	371	-0,2 [bd]	397	-0,3 [bd]	bd	bd
Ból	371	-0,3 [bd]	397	-0,4 [bd]	bd	bd
Kaszel	371	-0,6 [bd]	397	-0,4 [bd]	bd	bd

Domena	AMI IV + LAZ		OZM		AMI IV + LAZ vs OZM	
	N	LSM [95% CI]*	N	LSM [95% CI]*	MD [95% CI]	wartość p
Ogólna ocena	371	-0,2 [bd]	397	-0,6 [bd]	bd	bd

Mediana okresu obserwacji 22,0 mies.

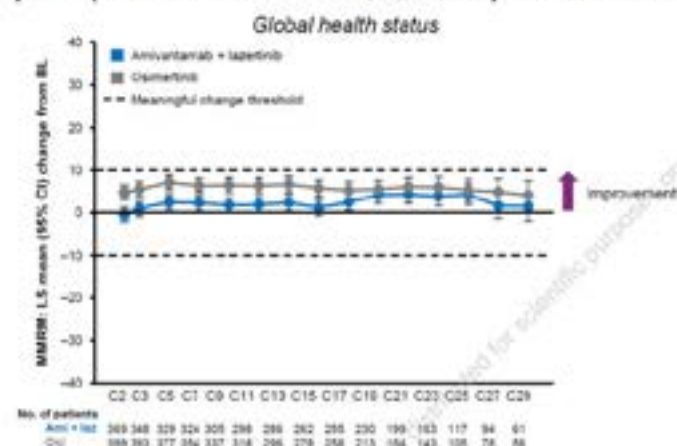
a) Wartości odczytane z wykresów zamieszczonych w publikacji Nguyen 2024 [19] (slajd 4 i 5), brak możliwości odczytania zakresu przedziałów ufności.

b) Punkt odcięcia dla znaczącej zmiany wyniku uzyskanego z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 był równy 10 punktów. (gdzie zwiększenie wartości oznacza poprawę wyniku).

c) Punkt odcięcia dla znaczącej zmiany wyniku uzyskanego z wykorzystaniem kwestionariusza NSCLC-SAQ był równy 1 pkt dla poszczególnych objawów oraz 2,5 pkt dla ogólnej oceny (gdzie obniżenie wartości oznacza poprawę wyniku).

Wykres 18.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany względem baseline globalnej oceny stanu zdrowia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)

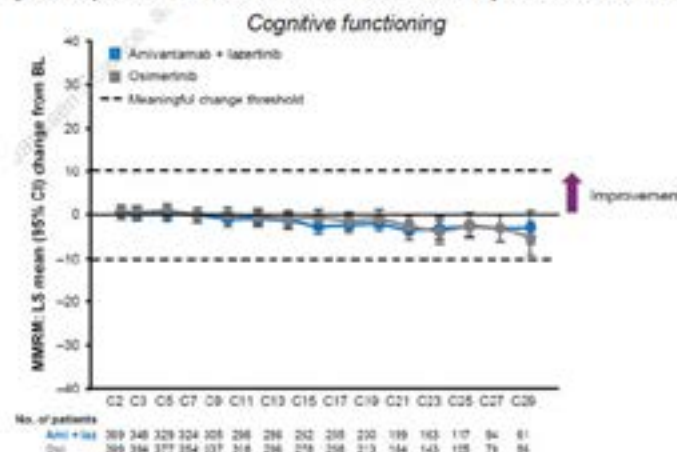


Mediana okresu obserwacji 22,0 mies.

Źródło: Nguyen 2024 [19].

Wykres 19.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany względem baseline funkcjonowania poznawczego mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)

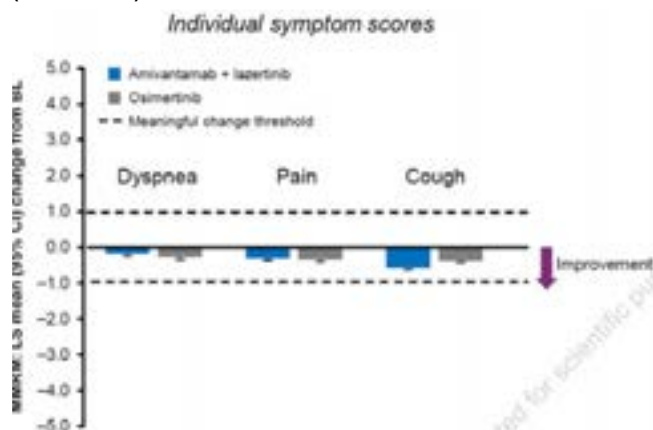


Mediana okresu obserwacji 22,0 mies.

Źródło: Nguyen 2024 [19].

Wykres 20.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany względem baseline odczuwania objawów (duszności, bólu i kaszlu) mierzonej za pomocą kwestionariusza NSCLC-SAQ dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)

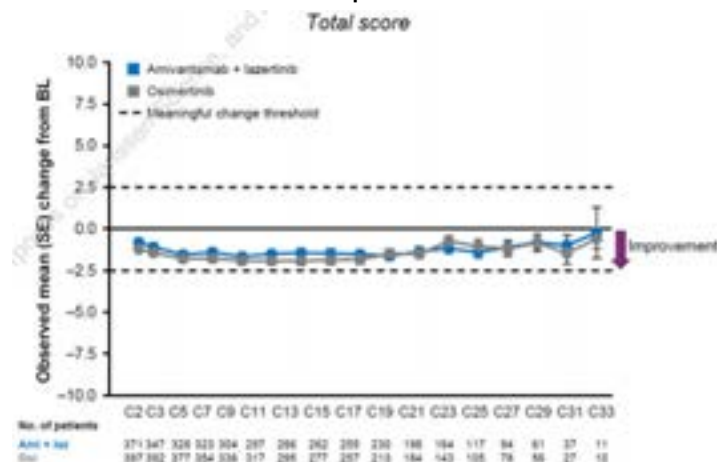


Mediana okresu obserwacji 22,0 mies.

Źródło: Nguyen 2024 [19].

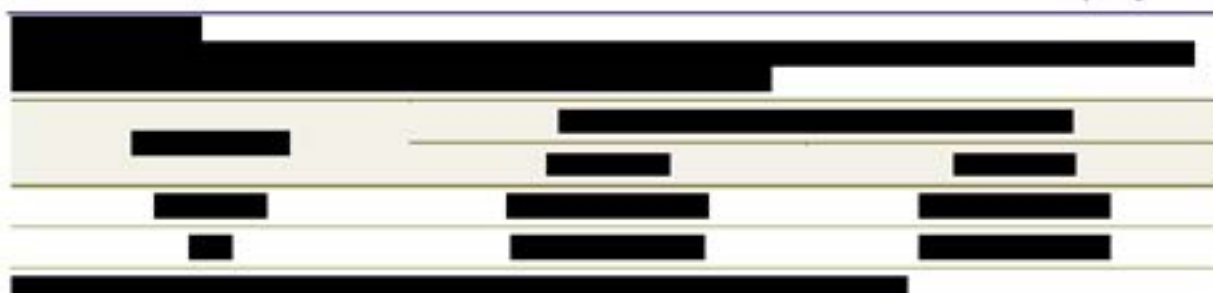
Wykres 21.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany względem baseline ogólnej oceny mierzonej za pomocą kwestionariusza NSCLC-SAQ dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)



Mediana okresu obserwacji 22,0 mies.

Źródło: Nguyen 2024 [19].



5.4.AMI IV + KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)

5.4.1. Progresja choroby

Ocena pod kątem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) przez niezależną, zaślepioną komisję wskazuje na istotną statystycznie, 52-procentową redukcję ryzyka wystąpienia progresji w grupie leczonej AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX (Tabela 49, Wykres 22). Estymowany odsetek pacjentów z raportowanym przeżyciem wolnym od progresji choroby w 12 mies. wyniósł 22% w grupie AMI IV + KAR + PMX oraz 13% wśród leczonych KAR + PMX (Tabela 50).

Tabela 49.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30, 37]

Mediana okresu obserwacji	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
PFS w ocenie BICR*						
8,7 mies.	131	6,3 mies. [5,6; 8,4]	263	4,2 mies. [4,0; 4,4]	0,48 [0,36; 0,64]	<0,001
PFS w ocenie badacza						
8,7 mies.	131	8,2 mies. [6,8; 10,9]	263	4,2 mies. [4,0; 4,5]	0,41 [0,30; 0,54]	<0,0001

a) Mimo wyższej utraty pacjentów z ramienia kontrolnego KAR + PMX, niż z ramienia AMI IV + KAR + PMX, w analizie wrażliwości, przy przyjęciu założenia o braku zdarzeń u nieleczonych pacjentów z ramienia kontrolnego KAR + PMX w momencie punktu odcięcia zbierania danych, wynik pozostawał istotny statystycznie (HR [95% CI] = 0,65 [0,49; 0,85], p = 0,0017).

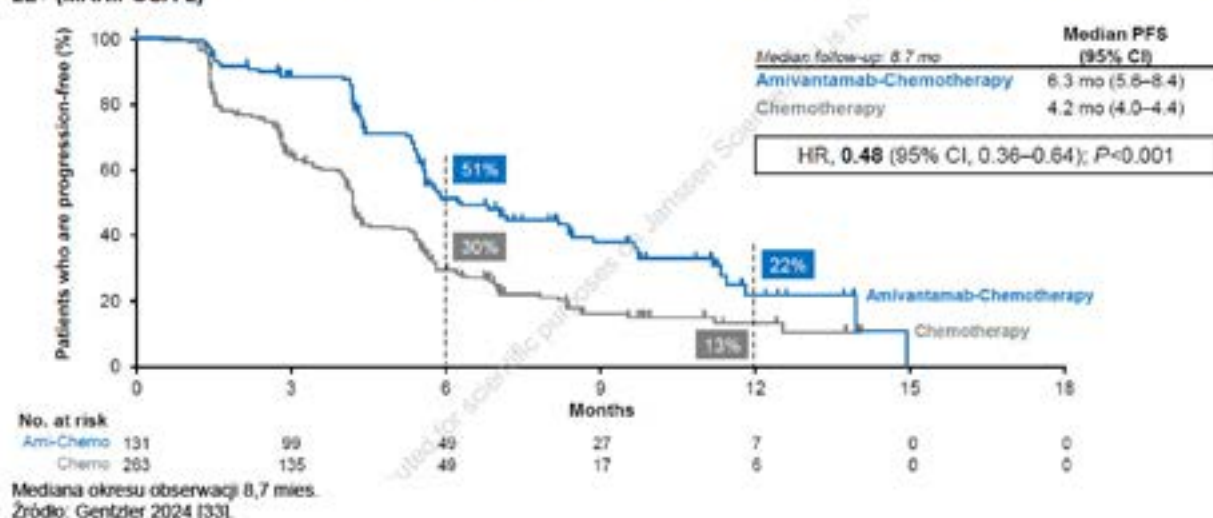
Tabela 50.
Estymowany odsetek pacjentów z raportowanym przeżyciem wolnym od progresji (PFS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30, 37]

Okres obserwacji	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX	
	N	odsetek pacjentów [95% CI]	N	odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.	131	51% [41; 60]	263	30% [23; 36]
9 mies.	131	38% [28; 48]	263	16% [11; 23]
12 mies.	131	22% [12; 34]	263	13% [8; 20]

Mediana okresu obserwacji 8,7 mies.

Wykres 22.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BICR dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)



5.4.2. Przeżycie całkowite

Badanie MARIPOSA-2 nie zostało zakończone, planowana data uzyskania wyników dla końcowej oceny przeżycia całkowitego to połowa 2025 roku. Dostępne wyniki analizy cząstkowej dla mediany okresu obserwacji równej 18,1 mies. wskazują na korzystny trend ze stosowania AMI w skojarzeniu z KAR + PMX w porównaniu z terapią KAR + PMX i poprawę przeżycia całkowitego pacjentów (Tabela 51, Wykres 23). Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 18 mies. badania wynosiło 50% w grupie pacjentów leczonych AMI + KAR + PMX oraz 40% w grupie kontrolnej (Tabela 52).

Tabela 51.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30, 31, 37]

Mediana okresu obserwacji	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
18,1 mies.	131	17,7 mies. [16,0; 22,4]	263	15,3 mies. [13,7; 16,8]	0,73 [0,54; 0,99]	0,0386*
8,7 mies.	131	bd	263	bd	0,77 [0,49; 1,21]	0,25

a) Wyniki końcowej analizy OS mają zostać opublikowane w połowie 2025 roku. Predefiniowany poziom istotności statystycznej dla wartości p wynosi 0,0142.

Tabela 52.

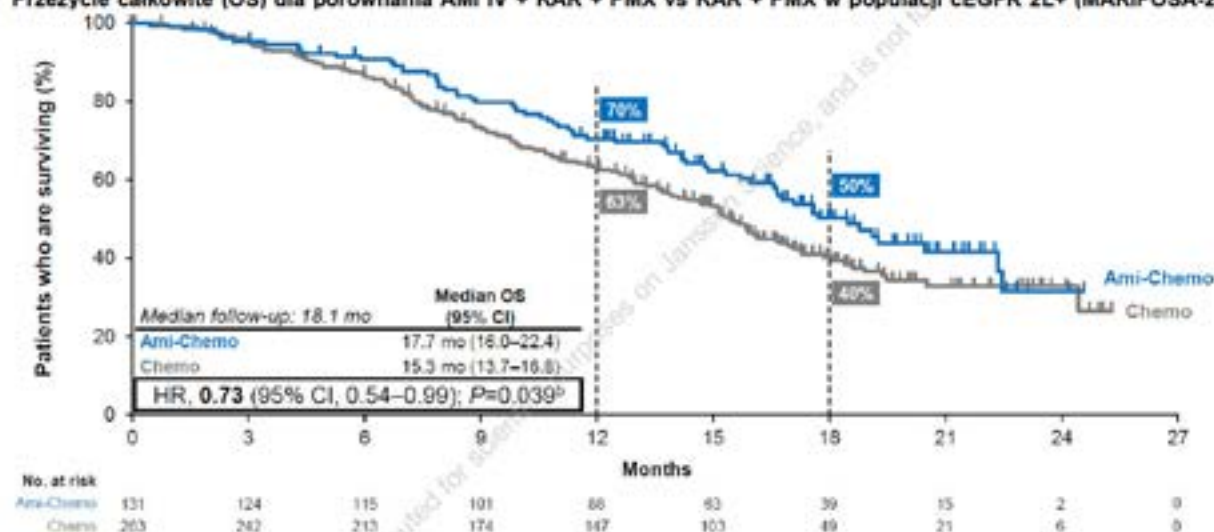
Estymowany odsetek pacjentów z raportowanym przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [31, 37]

Okres obserwacji	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX	
	N	odsetek pacjentów [95% CI]	N	odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.	131	91% [84; 95]	263	87% [82; 90]
9 mies.	131	80% [72; 86]	263	73% [67; 78]
12 mies.	131	70% [61; 77]	263	63% [57; 69]
18 mies.	131	50% [40; 59]	263	40% [33; 46]

Mediana okresu obserwacji 18,1 mies.

Wykres 23.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)



Mediana okresu obserwacji 18,1 mies.
Źródło: Popat 2024 [31].

5.4.3. Odpowiedź na leczenie

Ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 64% pacjentów z ramienia AMI IV + KAR + PMX oraz 36% chorych z ramienia KAR + PMX a różnica między grupami była znamienna statystycznie. Mediana czasu trwania odpowiedzi była równa 5,6 mies. w grupie AMI IV + KAR + PMX oraz 4,2 mies. wśród leczonych KAR + PMX (Tabela 53, Tabela 54).

Tabela 53.

Odpowiedź na leczenie dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30, 37]

Punkt końcowy	AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNT [95% CI] ^a	wartość p
Odpowiedź na leczenie w ocenie BICR					
ORR	83/131 (64%) ^b	94/263 (36%) ^c	1,77 [1,44; 2,18]	NNT = 4 [3; 6]	<0,001
ORR*	69/130 (53%) ^d	76/260 (29%) ^e	1,82 [1,42; 2,33]	NNT = 5 [3; 8]	bd
CR	2/131 (2%)	1/263 (<1%)	4,02 [0,37; 43,88]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	bd
PR	81/131 (62%)	93/263 (36%)	1,75 [1,42; 2,16]	NNT = 4 [3; 7]	bd
SD	30/131 (23%)	82/263 (32%)	0,73 [0,51; 1,05]	RD = -0,08 [-0,17; 0,01]	bd
PD	10/131 (8%)	52/263 (20%)	0,39 [0,20; 0,73]	NNT = 9 [6; 19]	bd
NE	7/131 (5%)	32/263 (12%)	ND	ND	bd
Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza					
ORR	68/131 (52%) ^f	74/263 (28%) ^g	1,84 [1,43; 2,38]	NNT = 5 [3; 8]	bd
ORR*	58/130 (44%) ^h	53/260 (20%) ⁱ	2,19 [1,61; 2,98]	NNT = 5 [3; 7]	bd
CR	1/131 (1%)	0/263 (0%)	6,00 [0,25; 146,28]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	bd
PR	67/131 (51%)	73/263 (28%)	1,84 [1,43; 2,38]	NNT = 5 [3; 8]	bd
SD	45/131 (34%)	94/263 (36%)	0,96 [0,72; 1,28]	RD = -0,01 [-0,11; 0,09]	bd
PD	11/131 (8%)	63/263 (24%)	0,35 [0,19; 0,64]	NNT = 7 [5; 12]	bd
NE	7/131 (5%)	33/263 (13%)	ND	ND	bd

Mediana okresu obserwacji 8,7 mies.

ORR (ang. *objective response rate*) – odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie, tj. pełną poprawą (CR, ang. *complete response*) lub częściową poprawą (PR, ang. *partial response*).

ORR* (ang. *objective response rate*) – odsetek pacjentów z potwierdzoną ogólną odpowiedzią na leczenie, tj. pełną poprawą (CR, ang. *complete response*) lub częściową poprawą (PR, ang. *partial response*).

SD (ang. *stable disease*) – stabilna choroba.

PD (ang. *progressive disease*) – progresja choroby.

NE (ang. *not evaluable*) – brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie.

a) Obliczenia własne.

b) 95% CI = [55; 72].

c) 95% CI = [30; 42].

d) 95% CI = [44; 62].

e) 95% CI = [23; 35].

f) 95% CI = [43; 61]. W publikacji podano także OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans [95% CI] = 2,81 [1,82; 4,35].

g) 95% CI = [22; 34].

h) 95% CI = [36; 53].

i) 95% CI = [15; 26].

j) OR [95% CI] = 3,10 [2,00; 4,80], wartość $p < 0,0001$.

Tabela 54.

Czas trwania odpowiedzi (DoR) w ocenie BICR dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30, 37]

Punkt końcowy	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
DoR	131	5,6 mies. [4,1; 9,6]	263	4,2 mies. [3,0; 6,2]	bd	bd
DoR*	130	6,9 mies. [5,5; NE]	260	5,6 mies. [4,2; 9,6]	bd	bd

Mediana okresu obserwacji 8,7 mies.

DoR (ang. *duration of response*) – czas trwania odpowiedzi na leczenie.

DoR* (ang. *duration of response*) – czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią.

NE (ang. *not estimable*) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania.

5.4.4. Dalsze postępowanie terapeutyczne

CZAS DO KOLEJNEJ TERAPII

Mediana czasu od randomizacji do momentu rozpoczęcia kolejnej terapii była istotnie statystycznie, blisko dwukrotnie dłuższa wśród pacjentów leczonych AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z grupą chorych otrzymujących KAR + PMX (Tabela 55, Wykres 24).

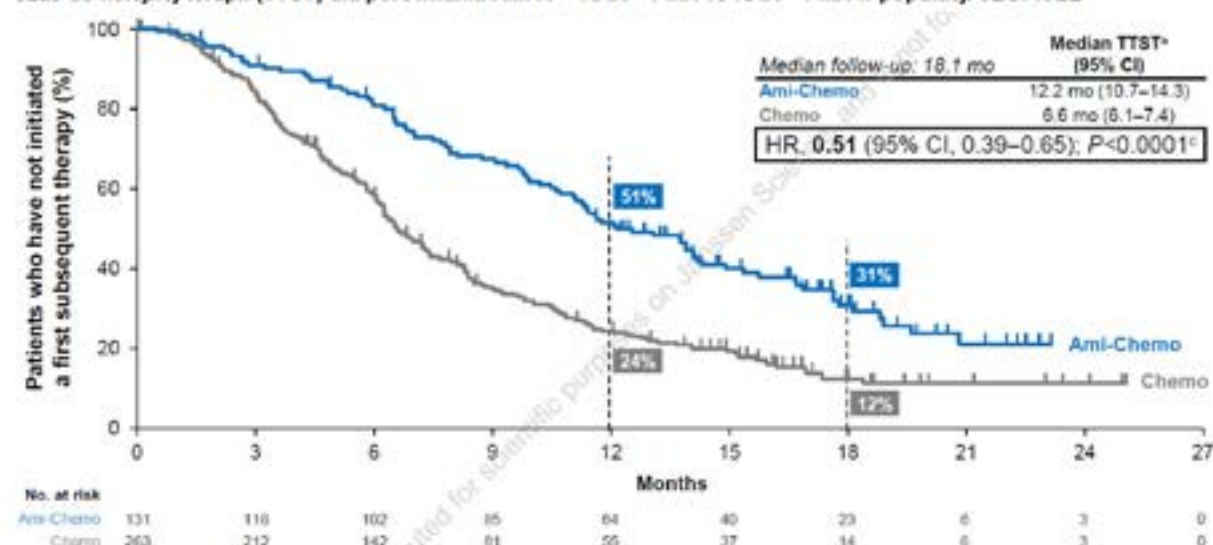
Tabela 55.

Czas do kolejnej terapii (TTST) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [31, 37]

Mediana okresu obserwacji	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
18,1 mies.	131	12,2 mies. [10,7; 14,3]	263	6,6 mies. [6,1; 7,4]	0,51 [0,39; 0,65]	<0,0001
8,7 mies.	131	12,1 mies. [11,0; 14,9]	263	6,6 mies. [6,2; 8,1]	0,42 [0,30; 0,59]	<0,0001

Wykres 24.

Czas do kolejnej terapii (TTST) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+



PRZEŻYCIE WOLNE OD KOLEJNEJ PROGRESJI CHOROBY

W ramieniu AMI IV + KAR + PMX ryzyko wystąpienia ponownej progresji choroby, po rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej, było w sposób istotny statystycznie zredukowane w porównaniu z ramieniem kontrolnym (Tabela 56, Wykres 25).

Tabela 56.

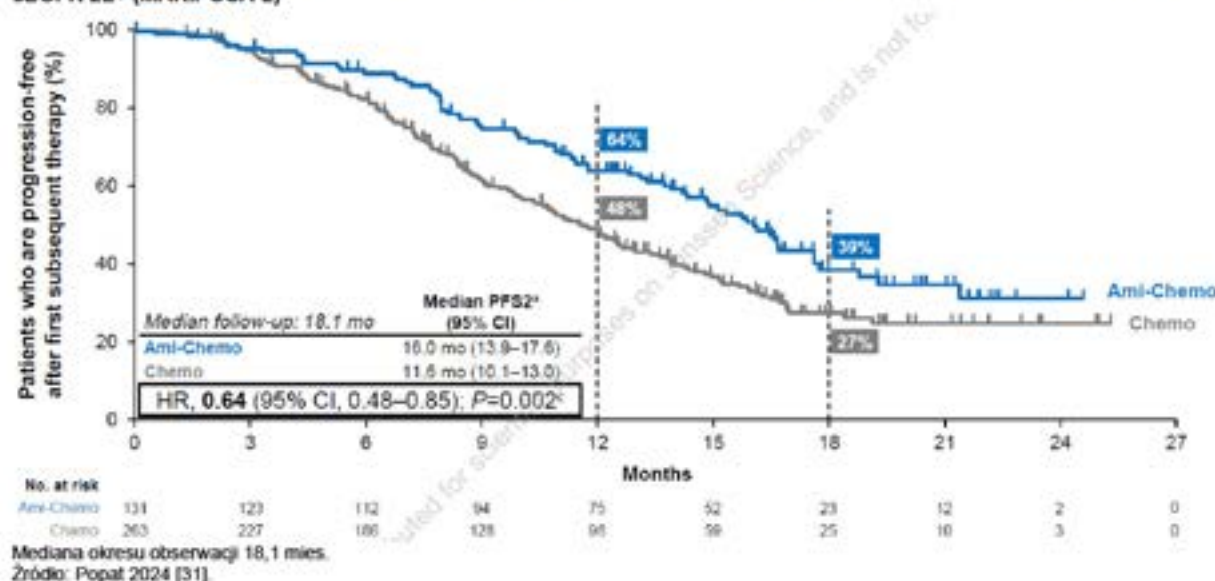
Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [31, 33]

Mediana okresu obserwacji	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
18,1 mies.	131	16,0 mies. [13,9; 17,6]	263	11,6 mies. [10,1; 13,0]	0,64 [0,48; 0,85]	0,002
8,7 mies.	131	13,9 mies. [11,4; NE]	263	11,3 mies. [9,1; 13,8]	0,60 [0,40; 0,92]	0,017

NE (ang. not estimable) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania.

Wykres 25.

Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)



5.4.5. Zaprzeszanie terapii

Ryzyko zaprzestania terapii z powodu progresji choroby było niższe w ramieniu AMI IV + KAR + PMX niż grupie kontrolnej. Natomiast ryzyko zaprzestania terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych było wyższe w grupie pacjentów leczonych AMI IV + KAR + PMX, niż wśród otrzymujących terapię KAR + PMX (Tabela 57).

Tabela 57.

Zaprzeszanie terapii dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30, 37]

Punkt końcowy	AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH/NNI [95% CI] ^a
Progresja choroby	41/130 (32%)	152/243 (63%)	0,50 [0,38; 0,66]	NNT = 4 [3; 5]
AE	14/130 (11%)	10/243 (4%)	2,62 [1,20; 5,73]	NNH = 15 [7; 130]
Zgon	0/130 (0%)	0/243 (0%)	nd	nd
Wycofanie przez pacjenta zgody	3/130 (2%)	21/243 (9%)	nd	nd
Niestosowanie się do zaleceń	0/130 (0%)	0/243 (0%)	nd	nd
Decyzja lekarza	5/130 (4%)	5/243 (2%)	nd	nd
Inne przyczyny	0/130 (0%)	0/243 (0%)	nd	nd

Mediana okresu obserwacji 8,7 mies.

a) Obliczenia własne.

5.4.6. Zdarzenia niepożądane

W badaniu MARIPOSA-2 mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 6,3 mies. w ramieniu AMI IV + KAR + PMX oraz 3,7 mies. w ramieniu KAR + PMX. Zdarzenia niepożądane ogółem⁵ wystąpiły u wszystkich pacjentów leczonych w ramieniu AMI IV + KAR + PMX oraz u 93% pacjentów leczonych KAR + PMX. W grupie pacjentów leczonych AMI IV + KAR + PMX ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ogółem i ≥ 3 . stopnia), zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (ogółem i PMX), zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawkowania (ogółem, KAR i PMX, a także związanych z leczeniem KAR i PMX), zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia (ogółem, KAR i PMX), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem i ≥ 3 . stopnia), ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, było wyższe niż wśród pacjentów leczonych KAR + PMX (Tabela 58).

W ocenie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, terapia AMI IV + KAR + PMX wiązała się ze zwiększonym ryzykiem neutropenii (ogółem i ≥ 3 . stopnia), małopłytkowości (ogółem), zdarzeń niepożądanych związanych z dożylnym podaniem leku (ogółem i ≥ 3 . stopnia), zanieczyszczenia (ogółem), wysypki (ogółem i ≥ 3 . stopnia), zapalenia jamy ustnej (ogółem), leukopenii (≥ 3 . stopnia), hipoalbuminemii (ogółem), obniżonego apetytu (ogółem), obrzęku kończyn (ogółem), biegunki (ogółem), astenii (ogółem), zapalenia skóry przypominającego trądzik (ogółem i ≥ 3 . stopnia), hipokaliemii (ogółem), zachorowania na COVID-19 (ogółem), hipokalcemii (ogółem), podwyższonego stężenia AspAT (ogółem) oraz świądu (ogółem), w porównaniu z leczeniem KAR + PMX (Tabela 59).

Ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania wskazuje na istnienie zwiększonego ryzyka wystąpienia wysypki (ogółem i ≥ 3 . stopnia), a także żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ogółem dla oceny parametrów względnych) przy stosowaniu AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z leczeniem KAR + PMX (Tabela 60).

Spośród zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, ryzyko wystąpienia neutropenii (ogółem i ≥ 3 . stopnia), małopłytkowości (ogółem), zdarzeń niepożądanych związanych z dożylnym podaniem leku (ogółem i ≥ 3 . stopnia), zanieczyszczenia (ogółem), wysypki (ogółem i ≥ 3 . stopnia), zapalenia jamy ustnej (ogółem), leukopenii (≥ 3 . stopnia), obniżonego apetytu (ogółem), hipoalbuminemii (ogółem), zapalenia skóry przypominającego trądzik (ogółem i ≥ 3 . stopnia), obrzęku kończyn (ogółem), zaparcia (ogółem), biegunki (ogółem) oraz podwyższonego stężenia AspAT (ogółem) było wyższe w grupie pacjentów leczonych AMI IV + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX (Tabela 61).

Nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, AMI IV + KAR + PMX oraz KAR + PMX, w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (Tabela 62).

⁵ Tj. niezależnie od stopnia nasilenia.

Ryzyko wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych (tj. neutropenii, małopłytkowości, niedokrwistości i leukopenii) było największe przy pierwszym cyklu leczenia i malało przy kolejnych cyklach terapii. Od drugiego cyklu leczenia, liczba zdarzeń w obu ramionach badania była podobna i zmniejszała się wraz z czasem trwania leczenia (Wykres 26).

Zdarzenia niepożądane specyficzne dla terapii stanowiącej interwencję w analizie klinicznej są znane, a postępowanie profilaktyczne mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego rodzaju zdarzeń zostało szczegółowo opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego Rybrevant [51] (por. Rozdz. 7).

Tabela 58.
Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30]

Punkt końcowy		AMI IV + KAR + PMX n/N (%)	KAR + PMX n/N (%)	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
				RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*
AE	ogółem	130/130 (100%)	227/243 (93%)	1,07 [1,03; 1,11]	NNH = 15 [10; 30]
	≥3. st.	94/130 (72%)	117/243 (48%)	1,50 [1,27; 1,78]	NNH = 4 [2; 7]
AE prowadzące do przerwania leczenia	ogółem	84/130 (65%)	81/243 (33%)	1,94 [1,56; 2,41]	NNH = 3 [2; 4]
	AMI	78/130 (60%)	nd	nd	nd
	KAR	40/130 (31%)	57/243 (23%)	1,31 [0,93; 1,85]	RD = 0,07 [-0,02; 0,17]
	PMX	64/130 (49%)	81/243 (33%)	1,48 [1,15; 1,89]	NNH = 6 [3; 18]
	związane z leczeniem AMI	48/130 (37%)	nd	nd	nd
	związane z leczeniem KAR	23/130 (18%)	40/243 (16%)	1,07 [0,67; 1,71]	RD = 0,01 [-0,07; 0,09]
	związane z leczeniem PMX	37/130 (28%)	52/243 (21%)	1,33 [0,92; 1,91]	RD = 0,07 [-0,02; 0,16]
	ogółem	53/130 (41%)	37/243 (15%)	2,68 [1,86; 3,84]	NNH = 3 [2; 6]
AE prowadzące do zmniejszenia dawkowania	AMI	22/130 (17%)	nd	nd	nd
	KAR	36/130 (28%)	31/243 (13%)	2,17 [1,41; 3,34]	NNH = 6 [4; 16]
	PMX	36/130 (28%)	31/243 (13%)	2,17 [1,41; 3,34]	NNH = 6 [4; 16]
	związane z leczeniem AMI	20/130 (15%)	nd	nd	nd
	związane z leczeniem KAR	32/130 (25%)	29/243 (12%)	2,06 [1,31; 3,25]	NNH = 7 [4; 23]
	związane z leczeniem PMX	31/130 (24%)	30/243 (12%)	1,93 [1,23; 3,04]	NNH = 8 [5; 32]
	ogółem	24/130 (18%)	9/243 (4%)	4,98 [2,39; 10,40]	NNH = 6 [4; 13]
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	AMI	20/130 (15%)	nd	nd	nd
	KAR	9/130 (7%)	4/243 (2%)	4,21 [1,32; 13,39]	NNH = 18 [10; 158]
	PMX	14/130 (11%)	8/243 (3%)	3,27 [1,41; 7,59]	NNH = 13 [7; 58]
	związane z leczeniem AMI	15/130 (12%)	nd	nd	nd
	związane z leczeniem KAR	6/130 (5%)	3/243 (1%)	3,74 [0,95; 14,70]	RD = 0,03 [-0,005; 0,07]
	związane z leczeniem PMX	7/130 (5%)	5/243 (2%)	2,62 [0,85; 8,08]	RD = 0,03 [-0,01; 0,08]
	ogółem	129/130 (99%)	210/243 (86%)	1,15 [1,09; 1,21]	NNH = 7 [5; 12]
TRAE	≥3. st.	87/130 (67%)	86/243 (35%)	1,89 [1,54; 2,33]	NNH = 3 [2; 4]
	SAE	42/130 (32%)	49/243 (20%)	1,60 [1,13; 2,28]	NNH = 8 [4; 37]

Punkt końcowy	AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
TRSAE	30/130 (23%)	21/243 (9%)	2,67 [1,69; 4,47]	NNH = 6 [4; 15]
Zgon	3/130 (2%)	3/243 (1%)	1,87 [0,38; 9,13]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]
TRAE prowadzące do zgonu	2/130 (2%)	1/243 (<1%)	3,74 [0,34; 40,84]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]

Mediana okresu obserwacji 8,7 mies.

a) Obliczenia własne.

Tabela 59.
Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane u ≥15% pacjentów dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30]

Punkt końcowy		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
Neutropenia	ogółem	74/130 (57%)	101/243 (42%)	1,37 [1,11; 1,69]	NNH = 6 [3; 20]
	≥3. st.	59/130 (45%)	52/243 (21%)	2,12 [1,56; 2,88]	NNH = 4 [2; 7]
Malopłytkowość	ogółem	57/130 (44%)	72/243 (30%)	1,48 [1,12; 1,95]	NNH = 7 [4; 25]
	≥3. st.	19/130 (15%)	22/243 (9%)	1,61 [0,91; 2,87]	RD = 0,06 [-0,02; 0,13]
IRR	ogółem	76/130 (58%)	1/243 (<1%)	142,06 [19,98; 1009,84]	NNH = 1 [1; 2]
	≥3. st.	7/130 (5%)	0/243 (0%)	27,94 [1,61; 485,34]	NNH = 18 [10; 73]
Niedokrwistość	ogółem	51/130 (39%)	97/243 (40%)	0,98 [0,75; 1,28]	RD = -0,01 [-0,11; 0,10]
	≥3. st.	15/130 (12%)	23/243 (9%)	1,22 [0,66; 2,25]	RD = 0,02 [-0,05; 0,09]
Zanokcica	ogółem	48/130 (37%)	1/243 (<1%)	89,72 [12,53; 642,60]	NNH = 2 [2; 3]
	≥3. st.	3/130 (2%)	0/243 (0%)	13,04 [0,68; 250,50]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]
Nudności	ogółem	58/130 (45%)	90/243 (37%)	1,20 [0,94; 1,55]	RD = 0,08 [-0,03; 0,18]
	≥3. st.	1/130 (1%)	2/243 (1%)	0,93 [0,09; 10,21]	RD = -0,001 [-0,02; 0,02]
Wysypka	ogółem	56/130 (43%)	12/243 (5%)	8,72 [4,85; 15,67]	NNH = 2 [2; 3]
	≥3. st.	8/130 (6%)	0/243 (0%)	31,66 [1,84; 544,27]	NNH = 16 [9; 52]
Zapalenie jamy ustnej	ogółem	41/130 (32%)	21/243 (9%)	3,65 [2,26; 5,90]	NNH = 4 [3; 7]
	≥3. st.	1/130 (1%)	0/243 (0%)	5,59 [0,23; 136,20]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Leukopenia	ogółem	37/130 (28%)	68/243 (28%)	1,02 [0,72; 1,43]	RD = 0,005 [-0,09; 0,10]
	≥3. st.	26/130 (20%)	23/243 (9%)	2,11 [1,26; 3,55]	NNH = 9 [5; 36]
Hipoalbuminemia	ogółem	29/130 (22%)	21/243 (9%)	2,58 [1,54; 4,34]	NNH = 7 [4; 17]
	≥3. st.	3/130 (2%)	1/243 (<1%)	5,61 [0,59; 53,37]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]
Zaparcie	ogółem	50/130 (38%)	72/243 (30%)	1,30 [0,97; 1,74]	RD = 0,09 [-0,01; 0,19]
	≥3. st.	1/130 (1%)	0/243 (0%)	5,59 [0,23; 136,20]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Obniżony apetyt	ogółem	40/130 (31%)	51/243 (21%)	1,47 [1,03; 2,09]	NNH = 10 [5; 294]
	≥3. st.	0/130 (0%)	3/243 (1%)	0,27 [0,01; 5,11]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]
Obrzęk kończyn	ogółem	42/130 (32%)	15/243 (6%)	5,23 [3,02; 9,07]	NNH = 3 [2; 5]

Punkt końcowy		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
Wymioty	≥3. st.	2/130 (2%)	0/243 (0%)	9,31 [0,45; 192,55]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]
	ogółem	32/130 (25%)	42/243 (17%)	1,42 [0,95; 2,14]	RD = 0,07 [-0,01; 0,16]
	≥3. st.	1/130 (1%)	1/243 (<1%)	1,87 [0,12; 29,64]	RD = 0,004 [-0,01; 0,02]
Zmęczenie	ogółem	36/130 (28%)	47/243 (19%)	1,43 [0,98; 2,09]	RD = 0,08 [-0,01; 0,18]
	≥3. st.	4/130 (3%)	4/243 (2%)	1,87 [0,48; 7,35]	RD = 0,01 [-0,02; 0,05]
Biegunka	ogółem	18/130 (14%)	16/243 (7%)	2,10 [1,11; 3,98]	NNH = 13 [7; 179]
	≥3. st.	1/130 (1%)	1/243 (<1%)	1,87 [0,12; 29,64]	RD = 0,004 [-0,01; 0,02]
Astenia	ogółem	34/130 (26%)	40/243 (16%)	1,59 [1,06; 2,38]	NNH = 10 [5; 122]
	≥3. st.	1/130 (1%)	5/243 (2%)	0,37 [0,04; 3,17]	RD = -0,01 [-0,04; 0,01]
Zapalenie skóry przypominające trądzik	ogółem	26/130 (20%)	7/243 (3%)	6,94 [3,10; 15,56]	NNH = 5 [4; 10]
	≥3. st.	5/130 (4%)	0/243 (0%)	20,49 [1,14; 367,65]	NNH = 26 [13; 273]
Zwiększone AlAT	ogółem	26/130 (20%)	67/243 (28%)	0,73 [0,49; 1,08]	RD = -0,08 [-0,16; 0,01]
	≥3. st.	7/130 (5%)	10/243 (4%)	1,31 [0,51; 3,36]	RD = 0,01 [-0,03; 0,06]
Hipokaliemia	ogółem	24/130 (18%)	15/243 (6%)	2,99 [1,63; 5,50]	NNH = 8 [5; 20]
	≥3. st.	6/130 (5%)	6/243 (2%)	1,87 [0,62; 5,68]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]
COVID-19	ogółem	27/130 (21%)	25/243 (10%)	2,02 [1,22; 3,33]	NNH = 9 [5; 39]
	≥3. st.	2/130 (2%)	0/243 (0%)	9,31 [0,45; 192,55]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]
Hipokalcemia	ogółem	16/130 (12%)	9/243 (4%)	3,32 [1,51; 7,31]	NNH = 11 [6; 40]
	≥3. st.	1/130 (1%)	0/243 (0%)	5,59 [0,23; 136,20]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Zwiększone AspAT	ogółem	19/130 (15%)	57/243 (23%)	0,62 [0,39; 1,00]	NNT = 12 [6; 132]
	≥3. st.	1/130 (1%)	0/243 (0%)	5,59 [0,23; 136,20]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Hiponatremia	ogółem	13/130 (10%)	16/243 (7%)	1,52 [0,75; 3,06]	RD = 0,03 [-0,03; 0,09]
	≥3. st.	5/130 (4%)	2/243 (1%)	4,67 [0,92; 23,75]	RD = 0,03 [-0,005; 0,07]
Świąd	ogółem	20/130 (15%)	17/243 (7%)	2,20 [1,19; 4,05]	NNH = 11 [6; 71]
	≥3. st.	0/130 (0%)	0/243 (0%)	nd	nd

Mediana okresu obserwacji 8,7 mies.

IRR (ang. infusion-related reaction) – AE związane z dożylnym podaniem leku.

a) Obliczenia własne.

Tabela 60.
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30]

Punkt końcowy		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
Wysypka	ogółem	92/130 (71%)	30/243 (12%)	5,73 [4,03; 8,16]	NNH = 1 [1; 2]
	≥3. st.	13/130 (10%)	0/243 (0%)	50,29 [3,01; 839,23]	NNH = 10 [6; 21]
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	ogółem	13/130 (10%)	11/243 (5%)	2,21 [1,02; 4,79]	RD = 0,05 [-0,003; 0,11]
	≥3. st.	3/130 (2%)	7/243 (3%)	0,80 [0,21; 3,05]	RD = -0,01 [-0,04; 0,03]
Śródmiąższowa choroba płuc	ogółem	2/130 (2%)	0/243 (0%)	9,31 [0,45; 192,55]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]
	≥3. st.	1/130 (1%)	0/243 (0%)	5,59 [0,23; 136,20]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]

Mediana okresu obserwacji 8,7 mies.

a) Obliczenia własne.

Tabela 61.
Poszczególne zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) raportowane u ≥15% pacjentów dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30]

Punkt końcowy		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
Neutropenia	ogółem	71/130 (55%)	99/243 (41%)	1,34 [1,08; 1,67]	NNH = 7 [4; 30]
	≥3. st.	56/130 (43%)	51/243 (21%)	2,05 [1,50; 2,81]	NNH = 4 [3; 8]
Malopłytkowość	ogółem	57/130 (44%)	66/243 (27%)	1,61 [1,22; 2,14]	NNH = 5 [3; 15]
	≥3. st.	19/130 (15%)	20/243 (8%)	1,78 [0,98; 3,21]	RD = 0,06 [-0,01; 0,13]
IRR	ogółem	76/130 (58%)	1/243 (<1%)	142,06 [19,98; 1009,84]	NNH = 1 [1; 2]
	≥3. st.	7/130 (5%)	0/243 (0%)	27,94 [1,61; 485,34]	NNH = 18 [10; 73]
Niedokrwistość	ogółem	45/130 (35%)	89/243 (37%)	0,95 [0,71; 1,26]	RD = -0,02 [-0,12; 0,08]
	≥3. st.	14/130 (11%)	20/243 (8%)	1,31 [0,68; 2,50]	RD = 0,03 [-0,04; 0,09]
Zanokcica	ogółem	47/130 (36%)	0/243 (0%)	176,95 [11,00; 2847,24]	NNH = 2 [2; 3]
	≥3. st.	3/130 (2%)	0/243 (0%)	13,04 [0,68; 250,50]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]
Nudności	ogółem	54/130 (42%)	86/243 (35%)	1,17 [0,90; 1,53]	RD = 0,06 [-0,04; 0,17]
	≥3. st.	1/130 (1%)	1/243 (<1%)	1,87 [0,12; 29,64]	RD = 0,004 [-0,01; 0,02]
Wysypka	ogółem	56/130 (43%)	10/243 (4%)	10,47 [5,53; 19,82]	NNH = 2 [2; 3]
	≥3. st.	8/130 (6%)	0/243 (0%)	31,66 [1,84; 544,27]	NNH = 16 [9; 52]
Zapalenie jamy ustnej	ogółem	40/130 (31%)	20/243 (8%)	3,74 [2,28; 6,12]	NNH = 4 [3; 7]
	≥3. st.	1/130 (1%)	0/243 (0%)	5,59 [0,23; 136,20]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Leukopenia	ogółem	37/130 (28%)	67/243 (28%)	1,03 [0,73; 1,45]	RD = 0,01 [-0,09; 0,10]
	≥3. st.	26/130 (20%)	22/243 (9%)	2,21 [1,31; 3,74]	NNH = 9 [5; 31]
Obniżony apetyt	ogółem	35/130 (27%)	39/243 (16%)	1,68 [1,12; 2,51]	NNH = 9 [5; 51]

Punkt końcowy		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
Hipoalbuminemia	≥3. st.	0/130 (0%)	2/243 (1%)	0,37 [0,02; 7,70]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]
	ogółem	23/130 (18%)	11/243 (5%)	3,91 [1,97; 7,76]	NNH = 7 [4; 16]
	≥3. st.	3/130 (2%)	0/243 (0%)	13,04 [0,68; 250,50]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]
Wymioty	ogółem	27/130 (21%)	33/243 (14%)	1,53 [0,96; 2,43]	RD = 0,07 [-0,01; 0,15]
	≥3. st.	1/130 (1%)	0/243 (0%)	5,59 [0,23; 136,20]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
	ogółem	32/130 (25%)	42/243 (17%)	1,42 [0,95; 2,14]	RD = 0,07 [-0,01; 0,16]
Zmęczenie	≥3. st.	4/130 (3%)	3/243 (1%)	2,49 [0,57; 10,97]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]
	ogółem	26/130 (20%)	5/243 (2%)	9,72 [3,82; 24,71]	NNH = 5 [3; 9]
	≥3. st.	5/130 (4%)	0/243 (0%)	20,49 [1,14; 367,65]	NNH = 26 [13; 273]
Zapalenie skóry przypominające trądzik	ogółem	29/130 (22%)	11/243 (5%)	4,93 [2,55; 9,54]	NNH = 5 [3; 9]
	≥3. st.	2/130 (2%)	0/243 (0%)	9,31 [0,45; 192,55]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]
	ogółem	28/130 (22%)	35/243 (14%)	1,50 [0,95; 2,34]	RD = 0,07 [-0,01; 0,15]
Astenia	≥3. st.	1/130 (1%)	5/243 (2%)	0,37 [0,04; 3,17]	RD = -0,01 [-0,04; 0,01]
	ogółem	30/130 (23%)	31/243 (13%)	1,81 [1,15; 2,85]	NNH = 9 [5; 51]
	≥3. st.	1/130 (1%)	0/243 (0%)	5,59 [0,23; 136,20]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Zaparcie	ogółem	13/130 (10%)	9/243 (4%)	2,70 [1,19; 6,15]	NNH = 15 [8; 161]
	≥3. st.	1/130 (1%)	1/243 (<1%)	1,87 [0,12; 29,64]	RD = 0,004 [-0,01; 0,02]
	ogółem	21/130 (16%)	58/243 (24%)	0,68 [0,43; 1,06]	RD = -0,08 [-0,16; 0,01]
Zwiększone AlAT	≥3. st.	5/130 (4%)	7/243 (3%)	1,34 [0,43; 4,12]	RD = 0,01 [-0,03; 0,05]
	ogółem	16/130 (12%)	49/243 (20%)	0,61 [0,36; 1,03]	NNT = 13 [7; 352]
	≥3. st.	0/130 (0%)	0/243 (0%)	nd	nd

Mediana okresu obserwacji 8,7 mies.

a) Obliczenia własne.

Tabela 62.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u ≥2 pacjentów dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30]

Punkt końcowy	AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a
Małopłytkowość	4/130 (3%)	5/243 (2%)	1,50 [0,41; 5,47]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]
Neutropenia	2/130 (2%)	6/243 (2%)	0,62 [0,13; 3,04]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]
Gorączka neutropeniczna	2/130 (2%)	5/243 (2%)	0,75 [0,15; 3,80]	RD = -0,01 [-0,03; 0,02]
IRR	2/130 (2%)	0/243 (0%)	9,31 [0,45; 192,55]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]
Niedokrwistość	2/130 (2%)	2/243 (1%)	1,87 [0,27; 13,12]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]
Zapalenie płuc (pneumonia)	0/130 (0%)	5/243 (2%)	0,17 [0,01; 3,04]	RD = -0,02 [-0,04; 0,00]

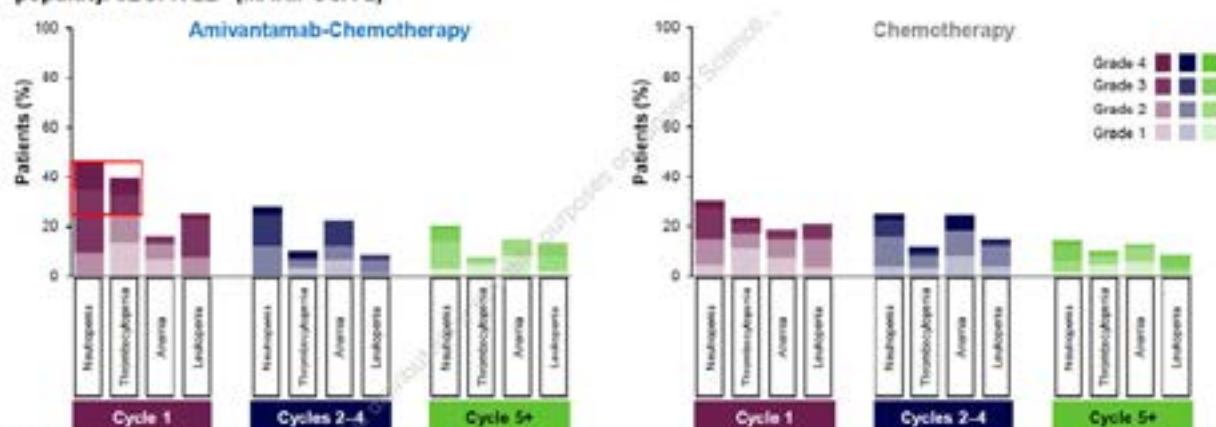
Punkt końcowy	AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a
COVID-19	2/130 (2%)	0/243 (0%)	9,31 [0,45; 192,55]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]
Sepsa	3/130 (2%)	1/243 (<1%)	5,61 [0,59; 53,37]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]
Zakrzepica żył głębokich	2/130 (2%)	1/243 (<1%)	3,74 [0,34; 40,84]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Zatorowość płucna	3/130 (2%)	3/243 (1%)	1,87 [0,38; 9,13]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]
Gorączka	2/130 (2%)	3/243 (1%)	1,25 [0,21; 7,36]	RD = 0,003 [-0,02; 0,03]
Duszności	4/130 (3%)	2/243 (1%)	3,74 [0,69; 20,14]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]
Zahamowanie czynności szpiku	2/130 (2%)	0/243 (0%)	9,31 [0,45; 192,55]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]
Nieprawidłowa funkcja wątroby	0/130 (0%)	2/243 (1%)	0,37 [0,02; 7,70]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]
Astenia	0/130 (0%)	2/243 (1%)	0,37 [0,02; 7,70]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]
Infekcja dróg oddechowych	0/130 (0%)	2/243 (1%)	0,37 [0,02; 7,70]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]
Zakażenie skóry	2/130 (2%)	0/243 (0%)	9,31 [0,45; 192,55]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]
Tachykardia nadkomorowa	2/130 (2%)	0/243 (0%)	9,31 [0,45; 192,55]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]
Wysięk opłucnowy	1/130 (1%)	3/243 (1%)	0,62 [0,07; 5,93]	RD = -0,005 [-0,03; 0,02]

Mediana okresu obserwacji 8,7 mies.

a) Obliczenia własne.

Wykres 26.

Stopień nasilenia i czas wystąpienia zdarzeń hematologicznych dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)



Źródło: Gentzler 2024 [33].

5.4.7. Jakość życia pacjentów

W badaniu MARIPOSA-2, dla mediany okresu obserwacji równej 18,1 mies., terapia AMI IV + KAR + PMX, w porównaniu z KAR + PMX, prowadziła do statystycznie, 27% redukcji ryzyka wystąpienia objawowej progresji choroby (Tabela 63, Wykres 27). Dodatkowo, wyższy odsetek pacjentów z ramienia AMI IV + KAR + PMX, niż z grupy leczonej KAR + PMX odczuwało poprawę lub zgłaszało stabilną globalną ocenę stanu zdrowia oraz funkcjonowania fizycznego w 6 miesiącu obserwacji. Co istotne, brak odczuwania głównych objawów choroby (utrata apetytu, zaparcia, biegunki, duszności, zmęczenia, bezsenności, nudności, wymiotów i bólu) był częstszy w grupie AMI IV + KAR + PMX niż KAR + PMX (Tabela 64). Terapia AMI IV + KAR + PMX, w porównaniu z KAR + PMX, wiązała się z wydłużeniem czasu do pojawienia się utrzymującego się pogorszenia objawów (HR [95% CI] =

0,62 [0,43; 0,88] (Tabela 65, Wykres 28). Mediana czasu do wystąpienia utrzymującego się pogorszenia funkcjonowania fizycznego była wyższa w ramieniu AMI IV + KAR + PMX, niż w grupie kontrolnej i wyniosła odpowiednio 11,6 mies. oraz 9,4 mies., jednak różnica nie była istotna statystycznie (Tabela 66, Wykres 29).

Tabela 63.

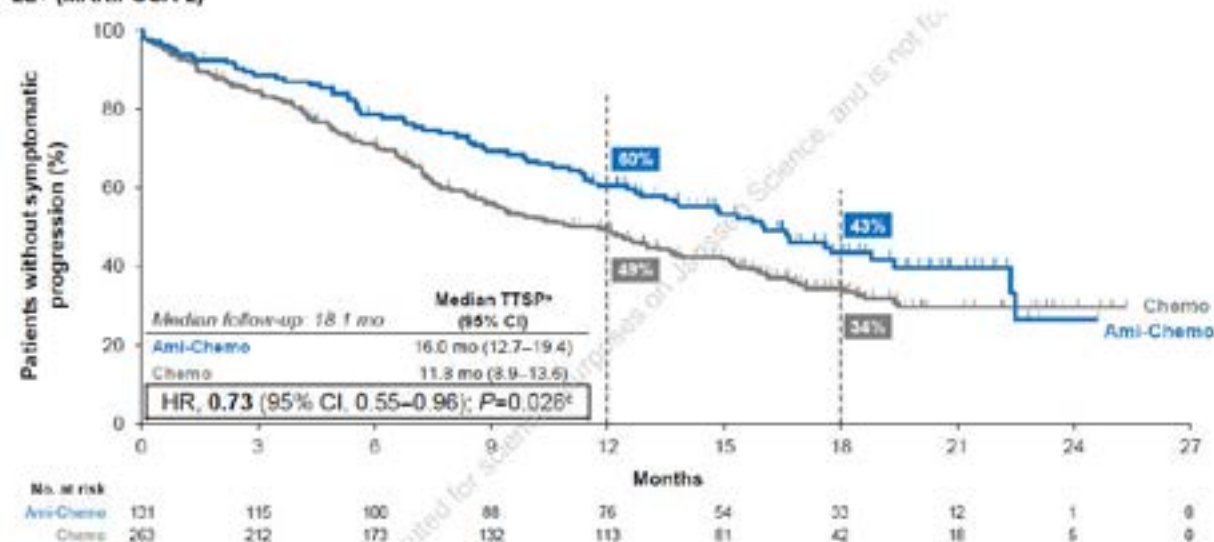
Czas do objawowej progresji choroby (TTSP) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [31, 32, 37]

Punkt końcowy	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
Mediana okresu obserwacji 18,1 mies.						
TTSP	131	16,0 mies. [12,7; 19,4]	263	11,8 mies. [8,9; 13,6]	0,73 [0,55; 0,96]	0,026
Mediana okresu obserwacji 8,7 mies.						
TTSP	131	14,9 mies. [11,3; NE]	263	13,0 mies. [9,2; NE]	0,74 [0,51; 1,07]	0,10

NE (ang. not estimable) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania.

Wykres 27.

Czas do objawowej progresji choroby (TTSP) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)



Mediana okresu obserwacji 18,1 mies.

Źródło: Popat 2024 [31].

Tabela 64.

Odsetek pacjentów z poprawą lub stabilną oceną jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [32]

Domena	Okres obserwacji	AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX		wartość p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNT [95% CI]*	
Globalna ocena stanu zdrowia	6 mies.	64/131 (49%)	68/263 (26%)	1,89 [1,44; 2,47]	NNT = 5 [4; 8]	0,0001
Funkcjonowanie fizyczne ^b	6 mies.	59/131 (45%)	48/263 (29%)	2,58 [1,86; 3,56]	NNT = 4 [3; 6]	0,006
Skala objawowa (brak objawów) ^a						
Utrata apetytu	6 mies.	47/131 (36%)	63/263 (24%)	1,50 [1,09; 2,05]	NNT = 9 [5; 45]	bd
Zaparcie	6 mies.	50/131 (38%)	63/263 (24%)	1,59 [1,17; 2,16]	NNT = 8 [5; 23]	bd
Biegunka	6 mies.	79/131 (60%)	76/263 (29%)	2,09 [1,65; 2,64]	NNT = 4 [3; 5]	bd

Domena	Okres obserwacji	AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNT [95% CI]*	wartość p
Duszności	6 mies.	46/131 (35%)	47/263 (18%)	1,96 [1,39; 2,78]	NNT = 6 [4; 13]	bd
Zmęczenie	6 mies.	16/131 (12%)	21/263 (8%)	1,53 [0,83; 2,83]	RD = 0,04 [-0,02; 0,11]	bd
Bezsenna	6 mies.	42/131 (32%)	53/263 (20%)	1,59 [1,13; 2,25]	NNT = 9 [5; 40]	bd
Nudności i wymioty	6 mies.	64/131 (49%)	68/263 (26%)	1,89 [1,44; 2,47]	NNT = 5 [4; 8]	bd
Ból	6 mies.	37/131 (28%)	55/263 (21%)	1,35 [0,94; 1,94]	RD = 0,07 [-0,02; 0,16]	bd

Mediana okresu obserwacji 8,7 mies.

a) Obliczenia własne.

b) Przedstawione w tabeli dane pochodzą z prezentacji i posteru konferencyjnego Tomasini 2024 [32]. W abstrakcie konferencyjnym Tomasini 2024 [32] podano odsetki pacjentów z populacji ITT, którzy pozostawali w leczeniu i mieli poprawę względem baseline lub stabilną ocenę funkcjonowania fizycznego (37% w ramieniu AMI IV + KAR + PMX vs 21% w ramieniu KAR + PMX, $p < 0,01$). Dodatkowo, wyższego odsetka pacjentów z ramienia AMI IV + KAR + PMX, niż KAR + PMX dotyczyła poprawa względem baseline lub stabilna ocena funkcjonowania emocjonalnego (38% vs 21%, $p < 0,01$), poznawczego (38% vs 20%, $p < 0,01$), w rolach społecznych (30% vs 19%, $p = 0,2$) i globalna ocena stanu zdrowia (40% vs 19%, $p < 0,01$). c) W abstrakcie konferencyjnym Tomasini 2024 [32], brak objawów duszności stwierdzono w przypadku 28% pacjentów z ramienia AMI IV + KAR + PMX vs 13% pacjentów z ramienia KAR + PMX ($p < 0,01$), brak bólu dotyczył odpowiednio 23% vs 15% pacjentów, $p < 0,05$, a brak zmęczenia – odpowiednio 10% vs 5% pacjentów ($p > 0,05$).

Tabela 65.

Czas do utrzymującego się pogorszenia objawów (ocena z wykorzystaniem kwestionariusza NSCLC-SAQ) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [32]

Punkt końcowy	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	wartość p
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	
Czas do utrzymującego się pogorszenia objawów ^a	131	11,6 mies. [10,2; 14,9]	263	8,5 mies. [7,2; 10,1]	0,62 [0,43; 0,88]	0,0057

Mediana okresu obserwacji 8,7 mies.

a) Zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszego, znaczącego klinicznie pogorszenia objawów (np. zmniejszenie względem baseline $\geq 2,5$ pkt wyniku oceny z wykorzystaniem kwestionariusza NSCLC-SAQ) lub zgonu (o ile po istotnym klinicznie pogorszeniu objawów nie wystąpiło uzyskanie sumarycznego wyniku przekraczającego próg znaczącego pogorszenia podczas oceny prowadzonej w ramach kolejnych wizyt).

Wykres 28.

Czas do utrzymującego się pogorszenia objawów (ocena z wykorzystaniem kwestionariusza NSCLC-SAQ) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)

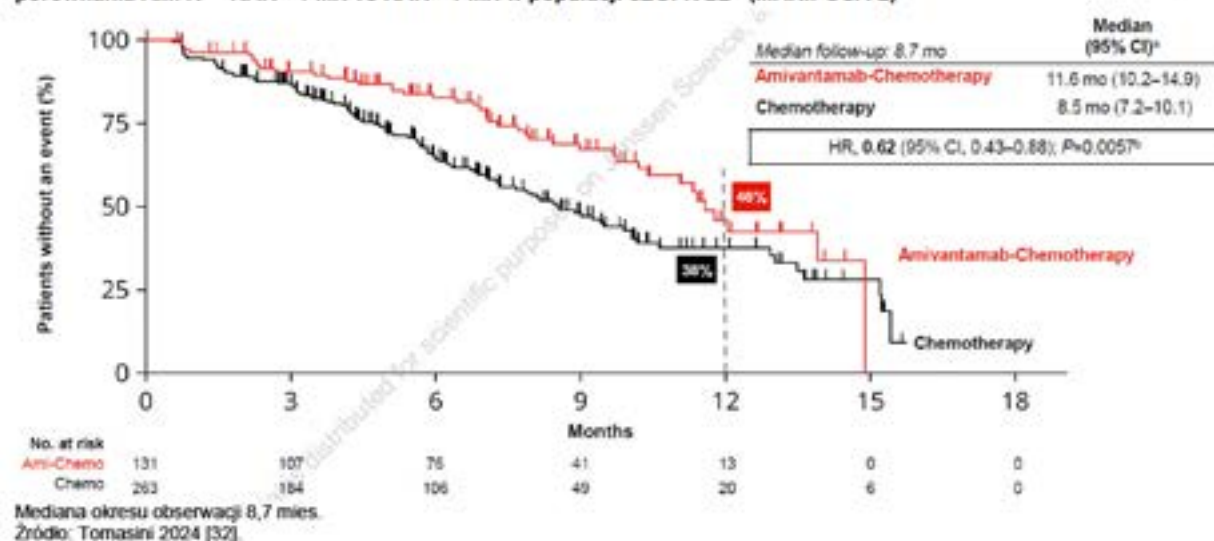


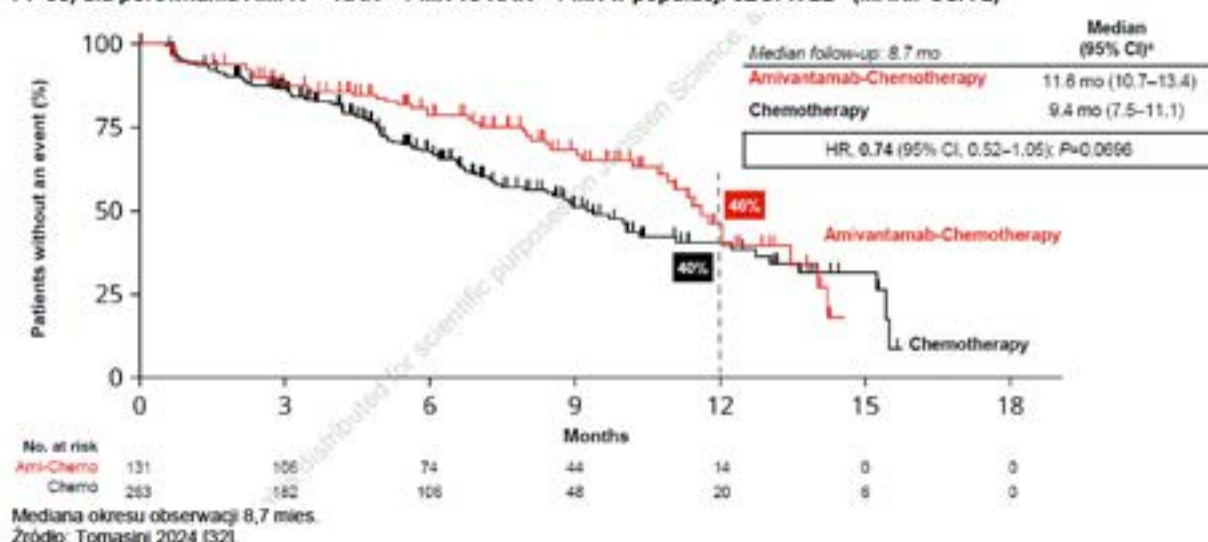
Tabela 66.
Czas do utrzymującego się pogorszenia funkcjonowania fizycznego (ocena z wykorzystaniem kwestionariusza PROMIS-PF 8c) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [32]

Punkt końcowy	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
Czas do utrzymującego się pogorszenia funkcjonowania fizycznego ^a	131	11,6 mies. [10,7; 13,4]	263	9,4 mies. [7,5; 11,1]	0,74 [0,52; 1,05]	0,0696

Mediana okresu obserwacji 8,7 mies.

a) Zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszego, znaczącego klinicznie pogorszenia funkcjonowania fizycznego (np. zmniejszenie względem baseline $\geq 6,5$ pkt wyniku oceny z wykorzystaniem kwestionariusza PROMIS-PF 8c) lub zgonu (o ile po istotnym klinicznie pogorszeniu funkcjonowania fizycznego nie wystąpiło uzyskanie sumarycznego wyniku przekraczającego próg znaczącego pogorszenia podczas oceny prowadzonej w ramach kolejnych wizyt).

Wykres 29.
Czas do utrzymującego się pogorszenia funkcjonowania fizycznego (ocena z wykorzystaniem kwestionariusza PROMIS-PF 8c) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)



6. Podanie podskórne amiwantamabu

6.1. AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ (PALOMA-3)

Badanie PALOMA-3 jest badaniem rejestracyjnym postaci AMI do podania podskórnego (SC). EMA zarejestrowała schemat AMI SC + LAZ w oparciu o badanie PALOMA-3 w populacji docelowej analizy klinicznej odpowiadającej badaniu MARIPOSA tj. 1. linia leczenia zaawansowanego NDRP z najczęstszymi mutacjami EGFR.

6.1.1. Farmakokinetyka

Badanie PALOMA-3 wykazało, że postać podskórna (SC) jest nie gorsza niż postać dożylna (IV) amiwantamabu. W badaniu osiągnięto oba pierwszorzędowe punkty końcowe obejmujące parametry farmakokinetyczne⁶.

W badaniu PALOMA-3, stężenie AMI w osoczu/surowicy obserwowane przed kolejnym podaniem leku w 1. dniu drugiego cyklu leczenia wyniosło 365 µg/ml w ramieniu AMI SC + LAZ oraz 314 µg/ml w ramieniu AMI IV + LAZ. Iloraz średniej geometrycznej dla oceny pola pod krzywą zależności stężenia od czasu od 1. do 15. dnia drugiego cyklu leczenia wyniósł GMR [90% CI] = 1,03 [0,98; 1,09] co wskazuje na spełnienie przyjętych kryteriów oceny (Tabela 67, Wykres 30, Wykres 31, Wykres 32).

Tabela 67.
Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41]

Punkt końcowy	AMI SC + LAZ		AMI IV + LAZ		AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ
	N	wartość (%CV)	N	wartość (%CV)	GMR [90% CI]
C_{trough} przed przyjęciem dawki w 1. dniu drugiego cyklu leczenia	160	365 µg/ml (33%)	142	314 µg/ml (32%)	1,15 [1,04; 1,26]
C_{trough} w stanie stabilnym w 1. dniu czwartego cyklu leczenia	98	224 µg/ml (39%)	98	162 µg/ml (42%)	1,43 [1,27; 1,61]
AUC₀₋₁₅	140	142 236 µg*h/ml (31%)	132	135 552 µg*h/ml (24%)	1,03 [0,98; 1,09]

Mediana okresu obserwacji 7,0 mies.

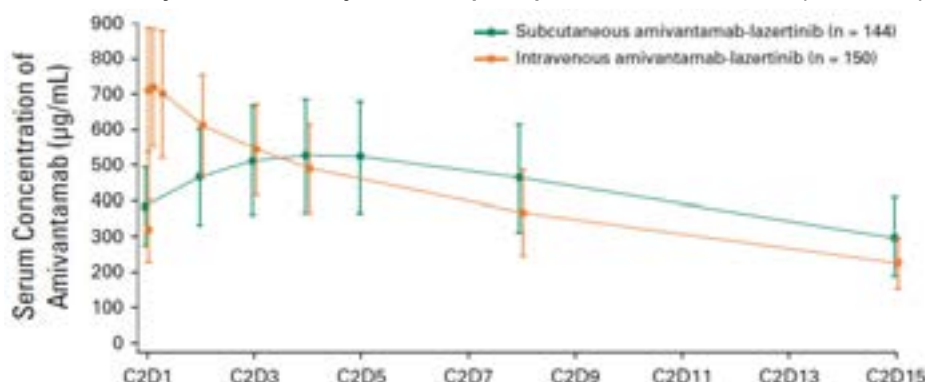
AUC₀₋₁₅ (ang. area under the curve from cycle-2 day-1 to day-15) – pole pod krzywą zależności stężenia od czasu od 1. do 15. dnia drugiego cyklu leczenia; CV (ang. coefficient of variation) – współczynnik zmienności; GMR (ang. geometric mean ratio) – iloraz średniej geometrycznej.

a) C_{trough} definiowane jako stężenie w osoczu/surowicy obserwowane bezpośrednio przed kolejnym podaniem leku w 1. dniu drugiego cyklu leczenia w krajach Unii Europejskiej i innych właściwych lub w 1. dniu czwartego cyklu leczenia w krajach poza obszarem Unii Europejskiej.

⁶ Pierwszorzędowy punkt końcowy z zakresu farmakokinetyki został zdefiniowany jako stężenie w osoczu/surowicy obserwowane bezpośrednio przed kolejnym podaniem leku w 1. dniu drugiego cyklu leczenia w krajach Unii Europejskiej i innych właściwych lub w 1. dniu czwartego cyklu leczenia w krajach poza obszarem Unii Europejskiej. Równorzędny punkt końcowy z zakresu farmakokinetyki było pole pod krzywą zależności stężenia od czasu od 1. do 15. dnia drugiego cyklu leczenia.

Wykres 30.

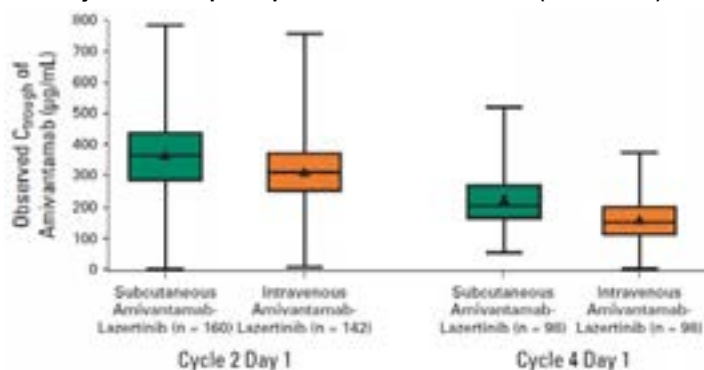
Krzywe zależności stężenia od czasu dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3)



Mediana okresu obserwacji 7,0 mies.
Źródło: Leigh 2024a [41].

Wykres 31.

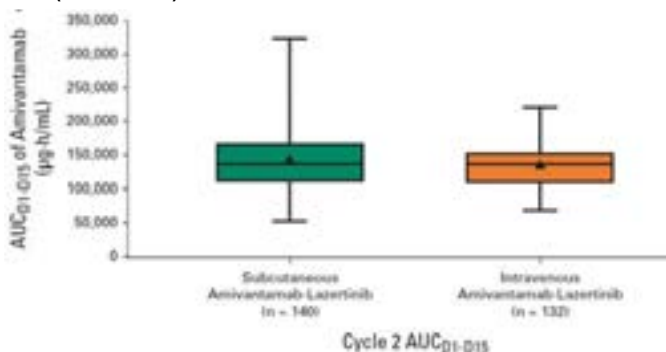
Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki (stężenie AMI w osoczu/surowicy obserwowane bezpośrednio przed kolejnym podaniem leku) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3)



Mediana okresu obserwacji 7,0 mies.
Źródło: Leigh 2024a [41].

Wykres 32.

Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki (pole pod krzywą zależności stężenia od czasu) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3)



Mediana okresu obserwacji 7,0 mies.
Źródło: Leigh 2024a [41].

Wystąpienie przeciwciał przeciwko AMI podczas leczenia stwierdzono u 1 pacjenta leczonego w ramieniu AMI SC + LAZ oraz nie stwierdzono u żadnego z pacjentów leczonych AMI IV + LAZ. Z kolei wystąpienie przeciwciał przeciwko rHuPH20, dotyczyło 8% pacjentów leczonych AMI SC + LAZ.

Tabela 68.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły przeciwciała powstałe podczas leczenia dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41]

Punkt końcowy	AMI SC + LAZ	AMI IV + LAZ	AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a
Występowanie przeciwciał przeciwko AMI	1/206 (1%)	0/210 (0%)	3,06 [0,13; 74,64]	RD = 0,005 [-0,01; 0,02]
Występowanie przeciwciał przeciwko rHuPH20	15/206 (8%)	nd	nd	nd

Mediana okresu obserwacji 7,0 mies.

a) Obliczenia własne.

6.1.2. Skuteczność terapii

PROGRESJA CHOROBY

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 6,1 mies. w grupie pacjentów leczonych AMI SC + LAZ oraz 4,3 mies. wśród chorych otrzymujących AMI IV + LAZ, a różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (HR [95% CI] = 0,84 [0,64; 1,10]) (Tabela 69, Wykres 33).

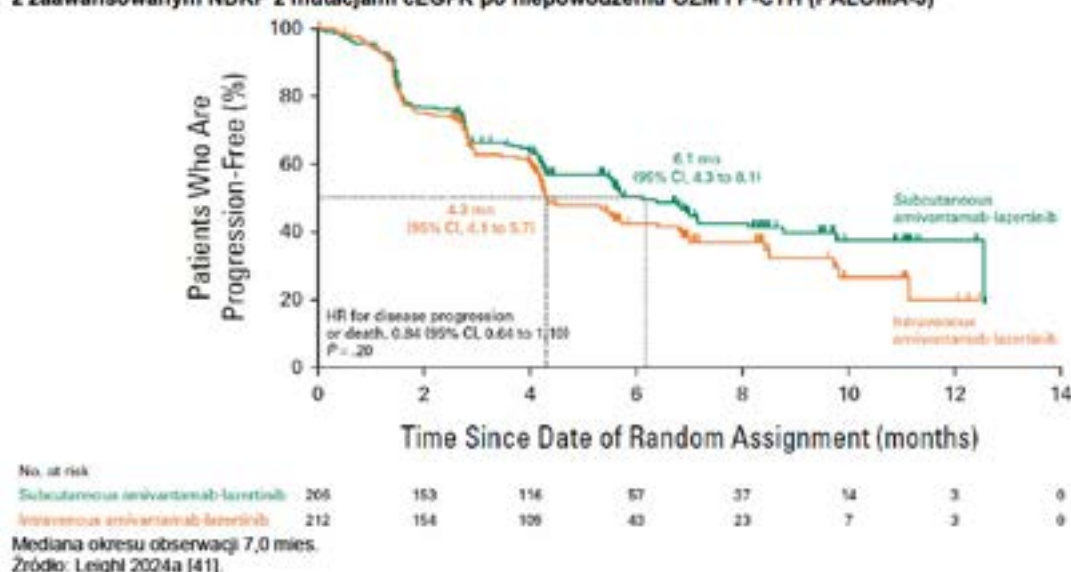
Tabela 69.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41]

Mediana okresu obserwacji	AMI SC + LAZ		AMI IV + LAZ		AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
7,0 mies.	206	6,1 mies. [4,3; 8,1]	212	4,3 mies. [4,1; 5,7]	0,84 [0,64; 1,10]	0,20

Wykres 33.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3)



ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 30% pacjentów z ramienia AMI SC + LAZ oraz 33% chorych z ramienia AMI IV + LAZ. Mediana czasu trwania odpowiedzi była równa 11,2 mies. w grupie AMI SC + LAZ oraz 7,1 mies. wśród leczonych AMI IV + LAZ ogółem i 8,3 mies. w grupie pacjentów leczonych AMI IV + LAZ z potwierdzoną odpowiedzią (Tabela 70, Tabela 71, Wykres 34, Wykres 35).

W podgrupach wyszczególnionych ze względu na wiek, płeć, rasę, masę ciała, stan sprawności wg ECOG, palenie tytoniu, typ mutacji EGFR, obecność przerzutów do mózgu oraz ostatnio przyjmowaną terapię nie stwierdzono występowania interakcji, ani istotnych statystycznie różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ (Tabela 72, Wykres 36).

Tabela 70.
Odpowiedź na leczenie dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41, 42]

Punkt końcowy	AMI SC + LAZ	AMI IV + LAZ	AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	wartość p
Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza					
ORR	62/206 (30%) ^b	69/212 (33%) ^c	0,92 [0,70; 1,23] ^d	RD = -0,02 [-0,11; 0,06]	0,52
ORR*	bd (27%) ^e	bd (27%) ^f	0,99 [0,72; 1,36]	bd	<0,001
CR	1/206 (<1%)	1/212 (<1%)	1,03 [0,06; 16,34]	RD = 0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
PR	61/206 (30%)	68/212 (32%)	0,92 [0,69; 1,23]	RD = -0,02 [-0,11; 0,06]	bd
SD	93/206 (45%)	81/212 (38%)	1,18 [0,94; 1,48]	RD = 0,07 [-0,02; 0,16]	bd
PD	37/206 (18%)	42/212 (20%)	0,91 [0,61; 1,35]	RD = -0,02 [-0,09; 0,06]	bd
NE	14/206 (7%)	20/212 (9%)	ND	ND	bd

Mediana okresu obserwacji 7,0 mies.

ORR (ang. objective response rate) – odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie, tj. pełną poprawą (CR, ang. complete response) lub częściową poprawą (PR, ang. partial response).

ORR* (ang. objective response rate) – odsetek pacjentów z potwierdzoną ogólną odpowiedzią na leczenie, tj. pełną poprawą (CR, ang. complete response) lub częściową poprawą (PR, ang. partial response).

SD (ang. stable disease) – stabilna choroba.

PD (ang. progressive disease) – progresja choroby.

NE (ang. not evaluable) – brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie.

a) Obliczenia własne.

b) 95% CI = [24; 37].

c) 95% CI = [26; 39].

d) W publikacji podano także OR (ang. odds ratio) – iloraz szans [95% CI] = 0,87 [0,56; 1,32]. Dolna granica 95% przedziału ufności dla oceny ORR $\geq 60\%$ zatem spełnia przyjęte kryterium dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ.

e) 95% CI = [21; 33].

f) 95% CI = [21; 33].

Tabela 71.
Czas trwania odpowiedzi (DoR) i czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41]

Punkt końcowy	AMI SC + LAZ		AMI IV + LAZ		AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
DoR	62	11,2 mies. [6,1; NE]	69	7,1 mies. [5,3; NE]	bd	bd
DoR*	55	11,2 mies. [6,1; NE]	57	8,3 mies. [5,4; NE]	bd	bd
TTR	62	1,5 mies. [1,2; 6,9]	69	1,5 mies. [1,2; 9,9]	bd	bd

Mediana okresu obserwacji 7,0 mies.

DoR (ang. duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie.

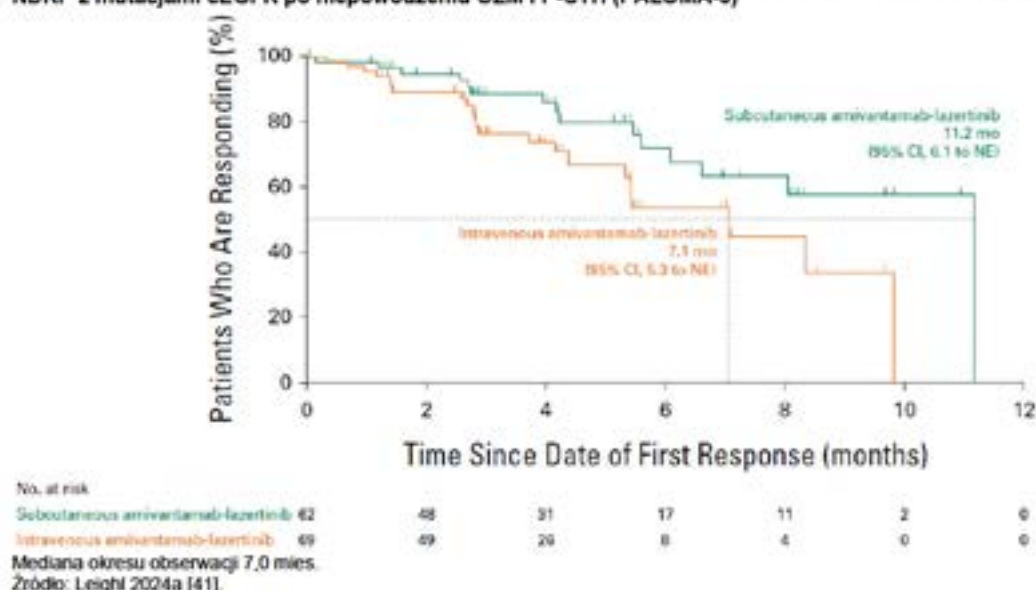
DoR* (ang. duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią.

TTR (ang. time to response) – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

NE (ang. not estimable) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania.

Wykres 34.

Czas trwania odpowiedzi (DoR) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3)



Wykres 35.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (DoR*) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3)

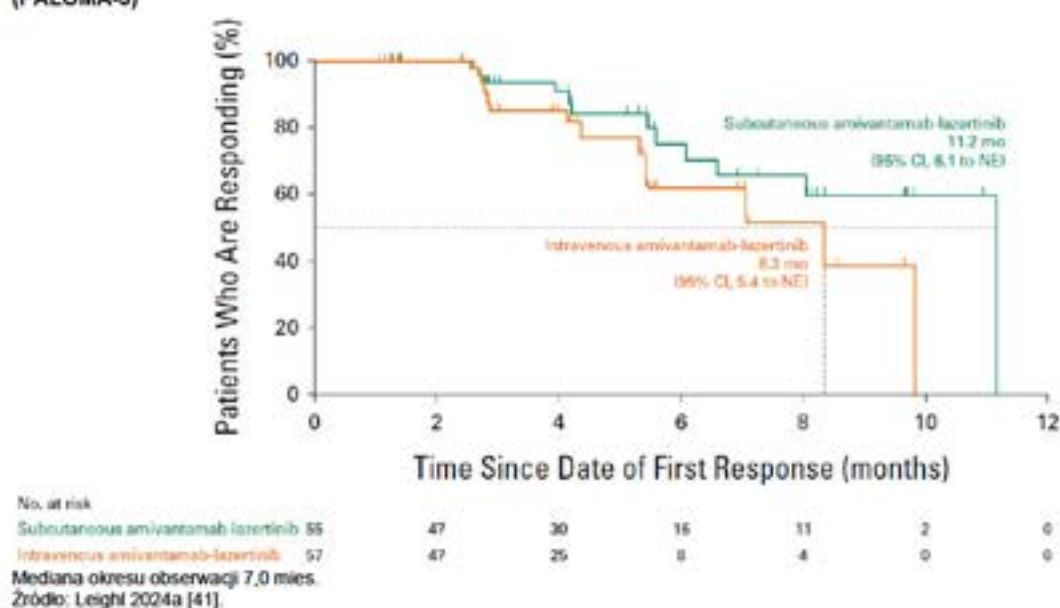


Tabela 72.

Odpowiedź na leczenie dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH – analiza w podgrupach (PALOMA-3) [41]

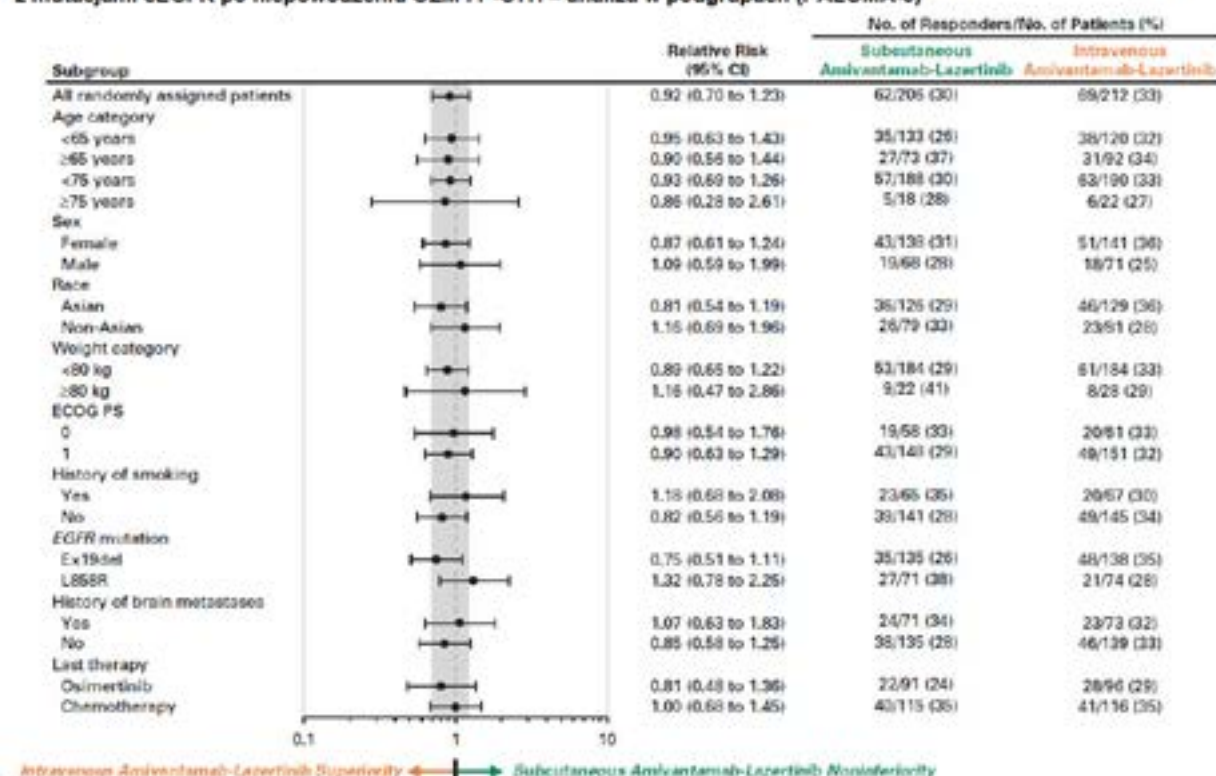
Populacja		AMI SC + LAZ	AMI IV + LAZ	AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	p dla interakcji ^a
ORR w ocenie badacza					
Wiek	<65 r.ż.	35/133 (26%)	38/120 (32%)	0,95 [0,63; 1,43]	0,865
	≥65 r.ż.	27/73 (37%)	31/92 (34%)	0,90 [0,56; 1,44]	
	<75 r.ż.	57/188 (30%)	63/190 (33%)	0,93 [0,69; 1,26]	0,894
	≥75 r.ż.	5/18 (28%)	6/22 (27%)	0,86 [0,28; 2,61]	

Populacja		AMI SC + LAZ	AMI IV + LAZ	AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	p dla interakcji*
Płeć	żeńską	43/138 (31%)	51/141 (36%)	0,87 [0,61; 1,24]	0,527
	męską	19/68 (28%)	18/71 (25%)	1,09 [0,59; 1,99]	
Rasa	azjatycka	36/126 (29%)	46/129 (36%)	0,81 [0,54; 1,19]	0,279
	inna niż azjatycka	26/79 (33%)	23/81 (28%)	1,16 [0,69; 1,96]	
Masa ciała	<80 kg	53/184 (29%)	61/184 (33%)	0,89 [0,65; 1,22]	0,587
	≥80 kg	9/22 (41%)	8/28 (29%)	1,16 [0,47; 2,86]	
Stan sprawności wg ECOG	0	19/58 (33%)	20/61 (33%)	0,98 [0,54; 1,76]	0,808
	1	43/148 (29%)	49/151 (32%)	0,90 [0,63; 1,29]	
Palenie tytoniu	TAK	23/65 (35%)	20/67 (30%)	1,18 [0,68; 2,08]	0,293
	NIE	39/141 (28%)	49/145 (34%)	0,82 [0,56; 1,19]	
Mutacje EGFR	delecje w eksonie 19.	35/135 (26%)	48/138 (35%)	0,75 [0,51; 1,11]	0,094
	substytucja L858R w eksonie 21.	27/71 (38%)	21/74 (28%)	1,32 [0,78; 2,25]	
Przerzuty do mózgu	obecne	24/71 (34%)	23/73 (32%)	1,07 [0,63; 1,83]	0,495
	brak	38/135 (28%)	46/139 (33%)	0,85 [0,58; 1,25]	
Ostatnio przyjmowana terapia	OZM	22/91 (24%)	28/96 (29%)	0,81 [0,48; 1,36]	0,517
	P-CTH	40/115 (35%)	41/116 (35%)	1,00 [0,68; 1,45]	

a) Obliczenia własne.

Wykres 36.

Odpowiedź na leczenie dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH – analiza w podgrupach (PALOMA-3)



PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

Przeżycie całkowite pacjentów stanowiło dodatkowy, eksploracyjny punkt końcowy. Oznacza to, że badanie PALOMA-3 nie było ukierunkowane na wnioskowanie odnośnie do skuteczności obu metod podania AMI w zakresie wpływu na przeżycie chorych (Tabela 73, Wykres 37). Mediana OS w grupie stosującej AMI podskórną wyniosła 12,9 mies., natomiast w grupie IV nie została osiągnięta.

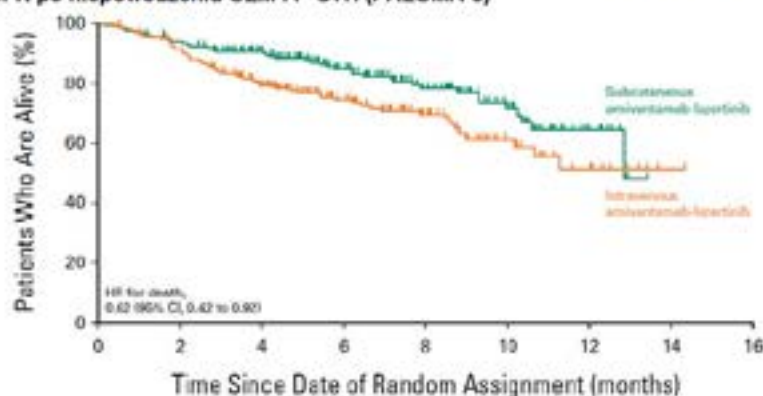
Tabela 73.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41]

Mediana okresu obserwacji	AMI SC + LAZ		AMI IV + LAZ		AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
7,0 mies.	206	12,9 mies. [12,9; NE]	212	NE [10,2; NE]	0,62 [0,42; 0,92]	0,02

Wykres 37.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3)



No. at risk

Subcutaneous amivantamab-lazertinib	206	191	183	169	151	136	121	106	91
Intravenous amivantamab-lazertinib	212	191	164	144	124	104	84	64	44

Mediana okresu obserwacji 7,0 mies.

Źródło: Leigh 2024a [41].

6.1.3. Zaprzeszczenie terapii

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla porównania terapii AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w zakresie ryzyka zaprzestania terapii (Tabela 74).

Tabela 74.

Zaprzeszczenie terapii dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41]

Punkt końcowy	AMI SC + LAZ	AMI IV + LAZ	AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH/NNI [95% CI]*
Progresja choroby	85/206 (41%)	83/210 (40%)	1,04 [0,83; 1,32]	RD = 0,02 [-0,08; 0,11]
AE	23/206 (11%)	25/210 (12%)	0,94 [0,55; 1,60]	RD = -0,01 [-0,07; 0,05]
Wycofanie przez pacjenta zgody	4/206 (2%)	5/210 (2%)	nd	nd
Decyzja lekarza	2/206 (1%)	1/210 (<1%)	nd	nd

Mediana okresu obserwacji 7,0 mies.

a) Obliczenia własne.

6.1.4. Zdarzenia niepożądane

W badaniu PALOMA-3, mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 4,7 mies. w ramieniu AMI SC + LAZ oraz 4,1 mies. w ramieniu AMI IV + LAZ. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 99% pacjentów w obu grupach (Tabela 75).

Poszczególne zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością wśród pacjentów leczonych AMI SC + LAZ oraz AMI IV + LAZ. Istotną statystycznie różnicę zaobserwowano dla hipalbuminemii (ogółem) oraz bólu mięśni (ogółem), których ryzyko wystąpienia było wyższe w ramieniu AMI SC + LAZ, niż w grupie pacjentów leczonych AMI IV + LAZ. Natomiast ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku (ogółem i ≥ 3 . stopnia), było istotnie statystycznie niższe dla podskórnej, niż dla dożyłnej formy podania AMI (Tabela 76).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wyniósł 9% w ramieniu AMI SC + LAZ oraz 14% w ramieniu AMI IV + LAZ, do najczęściej raportowanych zdarzeń należały przypadki zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich (Tabela 77).

Większość zdarzeń zakrzepowo-zatorowych miało miejsce w czasie pierwszych 4 miesięcy leczenia (74% zdarzeń w grupie AMI SC + LAZ oraz 67% zdarzeń w grupie AMI IV + LAZ). Ogółem, 80% pacjentów z ramienia AMI SC + LAZ oraz 81% chorych otrzymujących AMI IV + LAZ przyjęło profilaktykę przeciwzakrzepową. Zestawienie częstości zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w zależności od stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 78).

Poszczególne zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem występowały z podobną częstością w obu grupach, z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku (ogółem i ≥ 3 . stopnia), których ryzyko wystąpienia było znamienne niższe dla podskórnej, niż dla dożyłnej formy podania AMI (Tabela 79).

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 29% i 30% pacjentów leczonych odpowiednio AMI SC + LAZ oraz AMI IV + LAZ. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły podobnego odsetka pacjentów w obu grupach (Tabela 80).

Tabela 75.

Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41]

Punkt końcowy		AMI SC + LAZ	AMI IV + LAZ	AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD [95% CI]*
AE	ogółem	204/206 (99%)	209/210 (99%)	1,00 [0,98; 1,01]	RD = -0,005 [-0,02; 0,01]
	≥ 3 . st.	107/206 (52%)	118/210 (56%)	0,92 [0,77; 1,10]	RD = -0,04 [-0,14; 0,05]
	ogółem	127/206 (62%)	127/210 (61%)	1,02 [0,87; 1,19]	RD = 0,01 [-0,08; 0,11]

Punkt końcowy		AMI SC + LAZ	AMI IV + LAZ	AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD [95% CI]*
AE prowadzące do przerwania leczenia	≥3. st.	73/206 (35%)	76/210 (36%)	0,98 [0,76; 1,27]	RD = -0,01 [-0,10; 0,08]
	ogółem	63/206 (31%)	52/210 (25%)	1,24 [0,90; 1,69]	RD = 0,06 [-0,03; 0,14]
AE prowadzące do zmniejszenia dawkowania	≥3. st.	6/206 (3%)	8/210 (4%)	0,76 [0,27; 2,17]	RD = -0,01 [-0,04; 0,03]
	ogółem	26/206 (13%)	29/210 (14%)	0,91 [0,56; 1,50]	RD = -0,01 [-0,08; 0,05]
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	≥3. st.	20/206 (10%)	21/210 (10%)	0,97 [0,54; 1,74]	RD = -0,003 [-0,06; 0,05]
	ogółem	196/206 (95%)	206/210 (98%)	0,97 [0,94; 1,01]	RD = -0,03 [-0,06; 0,01]
TRAE	≥3. st.	79/206 (38%)	82/210 (39%)	0,98 [0,77; 1,25]	RD = -0,01 [-0,10; 0,09]
	ogółem	59/206 (29%)	64/210 (30%)	0,94 [0,70; 1,26]	RD = -0,02 [-0,11; 0,07]
TRSAE		33/206 (16%)	34/210 (16%)	0,99 [0,64; 1,53]	RD = -0,002 [-0,07; 0,07]
Zgon		7/206 (3%)	10/210 (5%)	0,71 [0,28; 1,84]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]
TRAE prowadzące do zgonu		3/206 (1%)	4/210 (2%)	0,76 [0,17; 3,37]	RD = -0,004 [-0,03; 0,02]

Mediana okresu obserwacji 7,0 mies.

a) Obliczenia własne.

Tabela 76.

Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane u ≥15% pacjentów dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41]

Punkt końcowy		AMI SC + LAZ	AMI IV + LAZ	AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH/NNH [95% CI]*
Zanokcica	ogółem	111/206 (54%)	108/210 (51%)	1,05 [0,87; 1,26]	RD = 0,02 [-0,07; 0,12]
	≥3. st.	8/206 (4%)	3/210 (1%)	2,72 [0,73; 10,10]	RD = 0,02 [-0,01; 0,06]
Hipoalbuminemia	ogółem	96/206 (47%)	77/210 (37%)	1,27 [1,01; 1,60]	NNH = 10 [5; 197]
	≥3. st.	9/206 (4%)	8/210 (4%)	1,15 [0,45; 2,91]	RD = 0,01 [-0,03; 0,04]
Wysypka	ogółem	95/206 (46%)	91/210 (43%)	1,06 [0,86; 1,32]	RD = 0,03 [-0,07; 0,12]
	≥3. st.	8/206 (4%)	8/210 (4%)	1,02 [0,39; 2,66]	RD = 0,001 [-0,04; 0,04]
Zapalenie skóry przypominające trądzik	ogółem	64/206 (31%)	69/210 (33%)	0,95 [0,71; 1,25]	RD = -0,02 [-0,11; 0,07]
	≥3. st.	18/206 (9%)	12/210 (6%)	1,53 [0,76; 3,09]	RD = 0,03 [-0,02; 0,08]
Nudności	ogółem	60/206 (29%)	52/210 (25%)	1,18 [0,86; 1,62]	RD = 0,04 [-0,04; 0,13]
	≥3. st.	1/206 (<1%)	3/210 (1%)	0,34 [0,04; 3,24]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]
Zapalenie jamy ustnej	ogółem	57/206 (28%)	69/210 (33%)	0,84 [0,63; 1,13]	RD = -0,05 [-0,14; 0,04]
	≥3. st.	1/206 (<1%)	5/210 (2%)	0,20 [0,02; 1,73]	RD = -0,02 [-0,04; 0,004]
Obrzęk kończyn	ogółem	52/206 (25%)	58/210 (28%)	0,91 [0,66; 1,26]	RD = -0,02 [-0,11; 0,06]
	≥3. st.	6/206 (3%)	1/210 (<1%)	6,12 [0,74; 50,36]	RD = 0,02 [-0,0004; 0,05]
Zwiększone ALAT	ogółem	46/206 (22%)	56/210 (27%)	0,84 [0,60; 1,18]	RD = -0,04 [-0,13; 0,04]
	≥3. st.	6/206 (3%)	8/210 (4%)	0,76 [0,27; 2,17]	RD = -0,01 [-0,04; 0,03]
Obniżony apetyt	ogółem	45/206 (22%)	52/210 (25%)	0,88 [0,62; 1,25]	RD = -0,03 [-0,11; 0,05]
	≥3. st.	1/206 (<1%)	3/210 (1%)	0,34 [0,04; 3,24]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]
Zmęczenie	ogółem	44/206 (21%)	43/210 (20%)	1,04 [0,72; 1,52]	RD = 0,01 [-0,07; 0,09]
	≥3. st.	3/206 (1%)	5/210 (2%)	0,61 [0,15; 2,53]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]
Wymioty	ogółem	44/206 (21%)	41/210 (20%)	1,09 [0,75; 1,60]	RD = 0,02 [-0,06; 0,10]
	≥3. st.	2/206 (1%)	1/210 (<1%)	2,04 [0,19; 22,31]	RD = 0,005 [-0,01; 0,02]

Punkt końcowy		AMI SC + LAZ	AMI IV + LAZ	AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNT/NNH [95% CI]*
Biegunka	ogółem	43/206 (21%)	39/210 (19%)	1,12 [0,76; 1,66]	RD = 0,02 [-0,05; 0,10]
	≥3. st.	3/206 (1%)	2/210 (1%)	1,53 [0,26; 9,06]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]
Zaparcie	ogółem	42/206 (20%)	42/210 (20%)	1,02 [0,70; 1,49]	RD = 0,004 [-0,07; 0,08]
	≥3. st.	0/206 (0%)	1/210 (<1%)	0,34 [0,01; 8,29]	RD = -0,005 [-0,02; 0,01]
Ból głowy	ogółem	42/206 (20%)	36/210 (17%)	1,19 [0,80; 1,78]	RD = 0,03 [-0,04; 0,11]
	≥3. st.	1/206 (<1%)	1/210 (<1%)	1,02 [0,06; 16,19]	RD = 0,0001 [-0,01; 0,01]
Zwiększone AspAT	ogółem	42/206 (20%)	45/210 (21%)	0,95 [0,65; 1,38]	RD = -0,01 [-0,09; 0,07]
	≥3. st.	2/206 (1%)	3/210 (1%)	0,68 [0,11; 4,03]	RD = -0,005 [-0,03; 0,02]
Niedokrwistość	ogółem	39/206 (19%)	40/210 (19%)	0,99 [0,67; 1,48]	RD = -0,001 [-0,08; 0,07]
	≥3. st.	4/206 (2%)	5/210 (2%)	0,82 [0,22; 2,99]	RD = -0,004 [-0,03; 0,02]
Świąd	ogółem	33/206 (16%)	25/210 (12%)	1,35 [0,83; 2,18]	RD = 0,04 [-0,03; 0,11]
	≥3. st.	0/206 (0%)	0/210 (0%)	nd	nd
Hipokalcemia	ogółem	33/206 (16%)	27/210 (13%)	1,25 [0,78; 2,00]	RD = 0,03 [-0,04; 0,10]
	≥3. st.	0/206 (0%)	0/210 (0%)	nd	nd
Ból mięśni	ogółem	32/206 (16%)	13/210 (6%)	2,51 [1,36; 4,64]	NNH = 10 [6; 29]
	≥3. st.	0/206 (0%)	0/210 (0%)	nd	nd
Astenia	ogółem	31/206 (15%)	23/210 (11%)	1,37 [0,83; 2,27]	RD = 0,04 [-0,02; 0,11]
	≥3. st.	4/206 (2%)	2/210 (1%)	2,04 [0,38; 11,01]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Małopłytkowość	ogółem	29/206 (14%)	33/210 (16%)	0,90 [0,57; 1,42]	RD = -0,02 [-0,08; 0,05]
	≥3. st.	4/206 (2%)	2/210 (1%)	2,04 [0,38; 11,01]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
IRR	ogółem	27/206 (13%)	138/210 (66%)	0,20 [0,14; 0,29]	NNT = 2 [2; 3]
	≥3. st.	1/206 (<1%)	8/210 (4%)	0,13 [0,02; 1,01]	NNT = 31 [17; 177]

Mediana okresu obserwacji 7,0 mies. IRR (ang. infusion-related reaction) – AE związane z dożylnym podaniem leku.

a) Obliczenia własne.

Tabela 77.
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41]

Punkt końcowy		AMI SC + LAZ	AMI IV + LAZ	AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD [95% CI]*
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	ogółem	19/206 (9%)	30/210 (14%)	0,65 [0,38; 1,11]	RD = -0,05 [-0,11; 0,01]
	1 st.	1/206 (<1%)	7/210 (3%)	0,15 [0,02; 1,17]	NNT = 36 [19; 415]
	2 st.	16/206 (8%)	16/210 (8%)	1,02 [0,52; 1,98]	RD = 0,001 [-0,05; 0,05]
	3 st.	2/206 (1%)	6/210 (3%)	0,34 [0,07; 1,66]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]
	4 st.	0/206 (0%)	1/210 (<1%)	0,34 [0,01; 8,29]	RD = -0,005 [-0,02; 0,01]
	5 st.	0/206 (0%)	0/210 (0%)	nd	nd
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe prowadzące do zgonu		0/206 (0%)	0/210 (0%)	nd	nd
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe prowadzące do zaprzestania leczenia		0/206 (0%)	2/210 (1%)	0,20 [0,01; 4,22]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]
Zatorowość płucna		6/206 (3%)	9/210 (4%)	0,68 [0,25; 1,88]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]
Zakrzepica żył głębokich		5/206 (2%)	11/210 (5%)	0,46 [0,16; 1,31]	RD = -0,03 [-0,06; 0,01]
Zator żylny		3/206 (1%)	3/210 (1%)	1,02 [0,21; 4,99]	RD = 0,0003 [-0,02; 0,02]
Zakrzepica żylna kończyn		3/206 (1%)	3/210 (1%)	1,02 [0,21; 4,99]	RD = 0,0003 [-0,02; 0,02]
Zator		2/206 (1%)	3/210 (1%)	0,68 [0,11; 4,03]	RD = -0,005 [-0,03; 0,02]

Punkt końcowy	AMI SC + LAZ	AMI IV + LAZ	AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD [95% CI]*
Zakrzepica	2/206 (1%)	1/210 (<1%)	2,04 [0,19; 22,31]	RD = 0,005 [-0,01; 0,02]
Zakrzepica żyły podobojczykowej	1/206 (<1%)	0/210 (0%)	3,06 [0,13; 74,64]	RD = 0,005 [-0,01; 0,02]
Zakrzepica żył powierzchownych	1/206 (<1%)	0/210 (0%)	3,06 [0,13; 74,64]	RD = 0,005 [-0,01; 0,02]
Zawał płuca	0/206 (0%)	1/210 (<1%)	0,34 [0,01; 8,29]	RD = -0,005 [-0,02; 0,01]
Zakrzepica żylna	0/206 (0%)	3/210 (1%)	0,15 [0,01; 2,80]	RD = -0,01 [-0,03; 0,004]

Mediana okresu obserwacji 7,0 mies. a) Obliczenia własne.

Tabela 78.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i krwawienia dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH – w zależności od stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej (PALOMA-3) [41]

Punkt końcowy		AMI SC + LAZ		AMI IV + LAZ	
		Profilaktyka przeciwzakrzepowa	Bez profilaktyki przeciwzakrzepowej	Profilaktyka przeciwzakrzepowa	Bez profilaktyki przeciwzakrzepowej
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	ogółem	12/164 (7%)	7/42 (17%)	20/171 (12%)	10/39 (26%)
	1 st.	0/164 (0%)	1/42 (2%)	5/171 (3%)	2/39 (5%)
	2 st.	10/164 (6%)	6/42 (14%)	13/171 (8%)	3/39 (8%)
	3–4 st.	2/164 (1%)	0/42 (0%)	2/171 (1%)	5/39 (13%)
	5 st.	0/164 (0%)	0/42 (0%)	0/171 (0%)	0/39 (0%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe prowadzące do zgonu		0/164 (0%)	0/42 (0%)	0/171 (0%)	0/39 (0%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe prowadzące do zaprzestania leczenia		0/164 (0%)	0/42 (0%)	0/171 (0%)	2/39 (5%)
Zatorowość płucna		4/164 (2%)	2/42 (5%)	6/171 (4%)	3/39 (8%)
Zakrzepica żył głębokich		3/164 (2%)	2/42 (5%)	8/171 (5%)	3/39 (8%)
Zator żylny		2/164 (1%)	1/42 (2%)	2/171 (1%)	1/39 (3%)
Zakrzepica żylna kończyn		3/164 (2%)	0/42 (0%)	1/171 (1%)	2/39 (5%)
Zator		1/164 (1%)	1/42 (2%)	2/171 (1%)	1/39 (3%)
Zakrzepica		1/164 (1%)	1/42 (2%)	1/171 (1%)	0/39 (0%)
Zakrzepica żyły podobojczykowej		1/164 (1%)	0/42 (0%)	0/171 (0%)	0/39 (0%)
Zakrzepica żył powierzchownych		0/164 (0%)	1/42 (2%)	0/171 (0%)	0/39 (0%)
Zakrzepica żylna		0/164 (0%)	0/42 (0%)	2/171 (1%)	1/39 (3%)
Zawał płuca		0/164 (0%)	0/42 (0%)	0/171 (0%)	1/39 (3%)
Krwawienia	ogółem	44/164 (27%)	5/42 (12%)	48/171 (28%)	5/39 (13%)
	3–4 st.	3/164 (2%)	1/42 (2%)	1/171 (1%)	0/39 (0%)
	5 st.	0/164 (0%)	0/42 (0%)	0/171 (0%)	0/39 (0%)
Krwawienia prowadzące do zgonu		0/164 (0%)	0/42 (0%)	0/171 (0%)	0/39 (0%)
Krwawienia prowadzące do zaprzestania leczenia		1/164 (1%)	0/42 (0%)	0/171 (0%)	0/39 (0%)

Mediana okresu obserwacji 7,0 mies.

Tabela 79.

Poszczególne zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41]

Punkt końcowy		AMI SC + LAZ	AMI IV + LAZ	AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNT/NNH [95% CI] ^a
Zanokcica	ogółem	110/206 (53%)	108/210 (51%)	1,04 [0,86; 1,25]	RD = 0,02 [-0,08; 0,12]
	≥ 3 . st.	8/206 (4%)	3/210 (1%)	2,72 [0,73; 10,10]	RD = 0,02 [-0,01; 0,06]
Wysypka	ogółem	90/206 (44%)	91/210 (43%)	1,01 [0,81; 1,26]	RD = 0,004 [-0,09; 0,10]
	≥ 3 . st.	8/206 (4%)	8/210 (4%)	1,02 [0,39; 2,66]	RD = 0,001 [-0,04; 0,04]
Hipoalbuminemia	ogółem	79/206 (38%)	66/210 (31%)	1,22 [0,94; 1,59]	RD = 0,07 [-0,02; 0,16]
	≥ 3 . st.	5/206 (2%)	7/210 (3%)	0,73 [0,23; 2,26]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]
Zapalenie skóry przypominające trądzik	ogółem	64/206 (31%)	69/210 (33%)	0,95 [0,71; 1,25]	RD = -0,02 [-0,11; 0,07]
	≥ 3 . st.	18/206 (9%)	12/210 (6%)	1,53 [0,76; 3,09]	RD = 0,03 [-0,02; 0,08]
Zapalenie jamy ustnej	ogółem	54/206 (26%)	67/210 (32%)	0,82 [0,61; 1,11]	RD = -0,06 [-0,14; 0,03]
	≥ 3 . st.	1/206 (<1%)	5/210 (2%)	0,20 [0,02; 1,73]	RD = -0,02 [-0,04; 0,004]
Obrzęk kończyn	ogółem	48/206 (22%)	43/210 (20%)	1,09 [0,75; 1,58]	RD = 0,02 [-0,06; 0,10]
	≥ 3 . st.	4/206 (2%)	1/210 (<1%)	4,08 [0,46; 36,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
Nudności	ogółem	43/206 (21%)	40/210 (19%)	1,10 [0,75; 1,61]	RD = 0,02 [-0,06; 0,10]
	≥ 3 . st.	1/206 (<1%)	3/210 (1%)	0,34 [0,04; 3,24]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]
Zwiększone AIAT	ogółem	40/206 (19%)	49/210 (23%)	0,83 [0,57; 1,21]	RD = -0,04 [-0,12; 0,04]
	≥ 3 . st.	6/206 (3%)	6/210 (3%)	1,02 [0,33; 3,11]	RD = 0,001 [-0,03; 0,03]
Obniżony apetyt	ogółem	37/206 (18%)	44/210 (21%)	0,86 [0,58; 1,27]	RD = -0,03 [-0,11; 0,05]
	≥ 3 . st.	1/206 (<1%)	2/210 (1%)	0,51 [0,05; 5,58]	RD = -0,005 [-0,02; 0,01]
Biegunka	ogółem	36/206 (17%)	31/210 (15%)	1,18 [0,76; 1,84]	RD = 0,03 [-0,04; 0,10]
	≥ 3 . st.	3/206 (1%)	2/210 (1%)	1,53 [0,26; 9,06]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]
Zwiększone AspAT	ogółem	35/206 (17%)	37/210 (18%)	0,96 [0,63; 1,47]	RD = -0,01 [-0,08; 0,07]
	≥ 3 . st.	2/206 (1%)	2/210 (1%)	1,02 [0,14; 7,17]	RD = 0,0002 [-0,02; 0,02]
Wymioty	ogółem	33/206 (16%)	29/210 (14%)	1,16 [0,73; 1,84]	RD = 0,02 [-0,05; 0,09]
	≥ 3 . st.	2/206 (1%)	1/210 (<1%)	2,04 [0,19; 22,31]	RD = 0,005 [-0,01; 0,02]
Zmęczenie	ogółem	30/206 (15%)	30/210 (14%)	1,02 [0,64; 1,63]	RD = 0,003 [-0,06; 0,07]
	≥ 3 . st.	2/206 (1%)	4/210 (2%)	0,51 [0,09; 2,75]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]
IRR	ogółem	27/206 (13%)	136/210 (65%)	0,20 [0,14; 0,29]	NNT = 2 [2; 3]
	≥ 3 . st.	1/206 (<1%)	8/210 (4%)	0,13 [0,02; 1,01]	NNT = 31 [17; 177]

Mediana okresu obserwacji 7,0 mies. IRR (ang. infusion-related reaction) – AE związane z dożylnym podaniem leku

a) Obliczenia własne.

Tabela 80.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u ≥ 2 pacjentów dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41]

Punkt końcowy		AMI SC + LAZ	AMI IV + LAZ	AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a
Zapalenie tkanki płucnej (pneumonitis)		9/206 (4%)	6/210 (3%)	1,53 [0,55; 4,22]	RD = 0,02 [-0,02; 0,05]
COVID-19		4/206 (2%)	4/210 (2%)	1,02 [0,26; 4,02]	RD = 0,0004 [-0,03; 0,03]
Zwiększone AIAT		4/206 (2%)	3/210 (1%)	1,36 [0,31; 6,00]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]
Zapalenie płuc (pneumonia)		3/206 (1%)	7/210 (3%)	0,44 [0,11; 1,67]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]
Śródmiąższowa choroba płuc		3/206 (1%)	1/210 (<1%)	3,06 [0,32; 29,16]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Zmęczenie		3/206 (1%)	1/210 (<1%)	3,06 [0,32; 29,16]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]

Punkt końcowy	AMI SC + LAZ	AMI IV + LAZ	AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD [95% CI]*
Zakrzepica żył głębokich	2/206 (1%)	4/210 (2%)	0,51 [0,09; 2,75]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]
Astenia	2/206 (1%)	2/210 (1%)	1,02 [0,14; 7,17]	RD = 0,0002 [-0,02; 0,02]
Niewydolność oddechowa	2/206 (1%)	1/210 (<1%)	2,04 [0,19; 22,31]	RD = 0,005 [-0,01; 0,02]
Wymioty	2/206 (1%)	0/210 (0%)	5,10 [0,25; 105,52]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Złamanie kości udowej	2/206 (1%)	0/210 (0%)	5,10 [0,25; 105,52]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Duszności	1/206 (<1%)	2/210 (1%)	0,51 [0,05; 5,58]	RD = -0,005 [-0,02; 0,01]
Zatorowość płucna	1/206 (<1%)	2/210 (1%)	0,51 [0,05; 5,58]	RD = -0,005 [-0,02; 0,01]
Zakażenie skóry	1/206 (<1%)	2/210 (1%)	0,51 [0,05; 5,58]	RD = -0,005 [-0,02; 0,01]
Zwiększone AspAT	1/206 (<1%)	2/210 (1%)	0,51 [0,05; 5,58]	RD = -0,005 [-0,02; 0,01]
Ból pleców	1/206 (<1%)	2/210 (1%)	0,51 [0,05; 5,58]	RD = -0,005 [-0,02; 0,01]
Zawał mózgu	0/206 (0%)	3/210 (1%)	0,15 [0,01; 2,80]	RD = -0,01 [-0,03; 0,004]
Nudności	0/206 (0%)	3/210 (1%)	0,15 [0,01; 2,80]	RD = -0,01 [-0,03; 0,004]
IRR	0/206 (0%)	2/210 (1%)	0,20 [0,01; 4,22]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]
Hipoalbuminemia	0/206 (0%)	2/210 (1%)	0,20 [0,01; 4,22]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]
Wysypka	0/206 (0%)	2/210 (1%)	0,20 [0,01; 4,22]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]

Mediana okresu obserwacji 7,0 mies. a) Obliczenia własne.

6.1.5. Jakość życia pacjentów i czas trwania podania terapii

Podanie AMI w postaci podskórnej, w porównaniu z infuzją dożylną, pozwala na znaczące skrócenie czasu trwania podania leku (w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia mediana czasu podania AMI SC wyniosła 0,4 godz., a mediana czasu podania AMI IV wyniosła 6,5 godz.; Tabela 81).

Wyniki raportowane przez pacjentów uzyskano za pomocą zmodyfikowanego kwestionariusza TASQ do oceny satysfakcji pacjenta z formy podania leku. Kwestionariusz składał się z 11 zagadnień zgrupowanych w 5 domen (wpływ na aspekty fizyczne, wpływ na aspekty psychologiczne, wpływ na aspekty związane z aktywnościami dnia codziennego, wygoda stosowania i satysfakcja pacjenta). Wyższy wynik oznaczał większą satysfakcję z ocenianej formy podaży leku. Pacjenci udzielali odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu po podaniu leku w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia, w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia oraz w momencie zakończenia leczenia. W ocenie pacjentów, wygoda stosowania leku była znacząco wyższa dla podskórnej niż dla dożylniej formy podania leku (Tabela 82).

Satysfakcję lub silną satysfakcję z podskórnej formy podania leku deklarowało 86% pacjentów w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia oraz 90% pacjentów w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia (Tabela 83).

Tabela 81.
Czas trwania podania leku i wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [43]

Punkt końcowy	AMI SC + LAZ		AMI IV + LAZ	
	N	mediana	N	mediana
w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	198	0,4 godz. ^a	198	6,5 godz.

	Punkt końcowy	AMI SC + LAZ		AMI IV + LAZ	
		N	mediana	N	mediana
Czas trwania podania leku ^a	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	163	0,6 godz.*	147	3,4 godz.
Czas pracownika opieki zdrowotnej ^d	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	202	5,6 godz.*	203	7,6 godz.
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	163	2,3 godz.	147	4,4 godz.
Czas pacjenta spędzony w miejscu podania leku ^f	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	201	4,7 godz.*	201	7,0 godz.
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	162	1,5 godz.	148	3,9 godz.

Pacjenci z ramienia IV otrzymywali 1 dawkę AMI podzieloną na 350 mg w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia i pozostałą część dawki w 2. dniu pierwszego cyklu leczenia, z tego powodu ocenę przeprowadzano w 2. dniu pierwszego cyklu leczenia.

a) Zdefiniowany jako czas od momentu zajęcia do momentu opuszczenia krzesła.

b) 24 min.

c) 36 min.

d) Zdefiniowany jako czas przygotowania leku do podania pacjentowi, czas podania leku oraz czas monitorowania pacjenta po podaniu leku.

e) W ramach badania PALOMA-3, przy pierwszym podaniu AMI SC wymagana była obserwacja pacjenta przez 4 godz.

f) Zdefiniowany jako czas od momentu wejścia do momentu opuszczenia miejsca podania leku.

Tabela 82.

Wyniki oceny satysfakcji pacjenta z formy podania leku (zmodyfikowany kwestionariusz TASQ) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41–43]

Punkt końcowy		AMI SC + LAZ	AMI IV + LAZ	AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNT [95% CI] ^a	wartość p
Wygoda stosowania leku						
Odpowiedź „brak odczucia ograniczenia” w momencie podania leku	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	127/193 (66%)	57/195 (29%)	2,25 [1,77; 2,86]	NNT = 3 [3; 4]	<0,001
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	88/146 (60%)	53/125 (42%)	1,42 [1,11; 1,81]	NNT = 6 [4; 17]	0,004
Odpowiedź „brak odczucia niepokoju” związanego z czasem trwania podania leku	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	133/193 (69%)	59/195 (30%)	2,28 [1,80; 2,88]	NNT = 3 [3; 4]	<0,001
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	104/146 (71%)	56/125 (45%)	1,59 [1,28; 1,98]	NNT = 4 [3; 7]	<0,001
Duża wygoda lub wygoda stosowania leku	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	164/193 (85%)	101/195 (52%)	1,64 [1,42; 1,90]	NNT = 4 [3; 5]	<0,001
	w momencie zakończenia leczenia	52/61 (85%)	18/51 (35%)	2,42 [1,64; 3,55]	NNT = 2 [2; 3]	<0,001
Duża wygoda stosowania leku	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	69/193 (36%)	25/195 (13%)	2,79 [1,85; 4,21]	NNT = 5 [4; 7]	bd
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	54/146 (37%)	19/125 (15%)	2,43 [1,53; 3,87]	NNT = 5 [4; 9]	bd
Wygoda stosowania leku	w momencie zakończenia leczenia	19/61 (31%)	6/55 (11%)	2,86 [1,23; 6,63]	NNT = 5 [3; 17]	bd
	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	95/193 (49%)	76/195 (39%)	1,26 [1,01; 1,58]	NNT = 10 [5; 239]	bd
Wygoda stosowania leku	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	70/146 (48%)	50/125 (40%)	1,20 [0,91; 1,58]	RD = 0,08 [-0,04; 0,20]	bd
	w momencie zakończenia leczenia	33/61 (54%)	13/55 (24%)	2,29 [1,35; 3,88]	NNT = 4 [3; 8]	bd
Brak wygody lub niedogodności związanych z formą podania leku	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	23/193 (12%)	57/195 (29%)	0,41 [0,26; 0,63]	NNT = 6 [4; 11]	bd
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	19/146 (13%)	41/125 (33%)	0,40 [0,24; 0,65]	NNT = 6 [4; 11]	bd
	w momencie zakończenia leczenia	4/61 (7%)	25/55 (46%)	0,14 [0,05; 0,39]	NNT = 3 [2; 5]	bd

Punkt końcowy		AMI SC + LAZ	AMI IV + LAZ	AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNT [95% CI] ^a	wartość p
Niedogodności związane z formą podania leku	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	6/193 (3%)	29/195 (15%)	0,21 [0,09; 0,49]	NNT = 9 [6; 17]	bd
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	3/146 (2%)	14/125 (11%)	0,18 [0,05; 0,62]	NNT = 11 [7; 32]	bd
	w momencie zakończenia leczenia	4/61 (7%)	10/55 (18%)	0,36 [0,12; 1,08]	RD = -0,12 [-0,24; 0,003]	bd
Duże niedogodności związane z formą podania leku	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	0/193 (0%)	8/195 (4%)	0,06 [0,003; 1,02]	NNT = 25 [15; 86]	bd
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	0/146 (0%)	1/125 (1%)	0,29 [0,01; 6,95]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	w momencie zakończenia leczenia	1/61 (1%)	1/55 (1%)	0,90 [0,06; 14,07]	RD = -0,002 [-0,05; 0,05]	bd

Pacjenci z ramienia IV otrzymywali 1 dawkę AMI podzieloną na 350 mg w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia i pozostałą część dawki w 2. dniu pierwszego cyklu leczenia, z tego powodu ocenę przeprowadzano w 2. dniu pierwszego cyklu leczenia.

a) Obliczenia własne.

Tabela 83.

Wyniki oceny satysfakcji pacjenta z formy podania AMI SC pacjentom z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [43]

Punkt końcowy		AMI SC + LAZ
		n/N (%)
Umiarkowany do bardzo silnego bólu w miejscu podania	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	27/193 (14%)
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	23/146 (16%)
Umiarkowana do bardzo nasilonej opuchlizna w miejscu podania	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	10/193 (5%)
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	9/146 (6%)
Umiarkowane do bardzo nasilonego zaczerwienienia w miejscu podania	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	10/193 (5%)
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	9/146 (6%)
Satysfakcja lub silna satysfakcja z podskórnej formy podania leku	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	166/193 (86%)
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	131/146 (90%)
Brak satysfakcji ani niezadowolenia z podskórnej formy podania leku	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	27/193 (14%)
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	12/146 (8%)
Niezdrowienie lub silne niezadowolenie z podskórnej formy podania leku	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	2/193 (1%)
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	1/146 (1%)
Preferowana podskórna forma podania leku	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	149/193 (77%)
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	118/146 (81%)
Brak preferencji względem podskórnej ani dożylniej formy podania leku	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	37/193 (19%)
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	20/146 (14%)
Preferowana dożylna forma podania leku	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	10/193 (5%)
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	7/146 (5%)
Skłonność do polecenia podskórnej formy podania leku innym pacjentom	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	151/193 (78%)
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	118/146 (81%)

Punkt końcowy	AMI SC + LAZ	
		n/N (%)
Niezdeterminowanie co do polecenia podskórnej formy podania leku innym pacjentom	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	39/193 (20%)
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	26/146 (18%)
Zdecydowany lub prawdopodobny brak skłonności do polecenia podskórnej formy podania leku innym pacjentom	w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia	6/193 (3%)
	w 1. dniu trzeciego cyklu leczenia	1/146 (1%)

Pacjenci z ramienia IV otrzymywali 1 dawkę AMI podzieloną na 350 mg w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia i pozostałą część dawki w 2. dniu pierwszego cyklu leczenia, z tego powodu ocenę przeprowadzano w 2. dniu pierwszego cyklu leczenia. W publikacji Alexander 2024 [43] podano odsetek zaokrąglony do całości oraz liczbę N pacjentów. Liczba n (obliczenia własne) może odbiegać o 1 od wartości faktycznej.

6.2.AMI SC + LAZ w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2)

W badaniu PALOMA-2 oceniano terapię AMI SC + LAZ w populacji docelowej analizy klinicznej odpowiadającej badaniu MARIPOSA tj. 1. linia leczenia zaawansowanego NDRP z najczęstszymi mutacjami EGFR.

6.2.1. Farmakokinetyka

W badaniu PALOMA-2, stężenie AMI w osoczu/surowicy obserwowane przed kolejnym podaniem leku w 1. dniu drugiego cyklu leczenia wyniosło 328 µg/ml w kohorcie 1. oraz 373 µg/ml w kohorcie 6. (Tabela 84).

Tabela 84.
Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki w I linii leczenia AMI SC + LAZ w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) [38]

Punkt końcowy	AMI SC + LAZ (kohorta 1)		AMI SC + LAZ (kohorta 6)	
	N	średnia (%CV)	N	średnia (%CV)
C _{trough} przed przyjęciem dawki w 1. dniu drugiego cyklu leczenia	50	328 µg/ml (32%)	42	373 µg/ml (27%)

6.2.2. Skuteczność terapii

PROGRESJA CHOROBY

W badaniu PALOMA-2, dla mediany okresu obserwacji równej 10,0 mies. w kohorcie 1. oraz 6,1 mies. w kohorcie 6. mediany PFS nie zostały osiągnięte (Tabela 85).

Tabela 85.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w I linii leczenia AMI SC + LAZ w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) [38]

Mediana okresu obserwacji	AMI SC + LAZ (kohorta 1)		AMI SC + LAZ (kohorta 6)		Ogółem	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]
8,6 mies.	68	NE [NE; NE]	58	NE [NE; NE]	126	NE [NE; NE]

Mediana okresu obserwacji wyniosła 10,0 mies. w kohorcie 1. (w której profilaktyka przeciwzakrzepowa była rekomendowana przez pierwsze 4 mies. leczenia), 6,1 mies. w kohorcie 6. (w której profilaktyka przeciwzakrzepowa była wymagana przez pierwsze 4 mies. leczenia) oraz 8,6 mies. ogółem. NE (ang. not estimable) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania.

PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

W badaniu PALOMA-2, dla mediany okresu obserwacji równej 10,0 mies. w kohorcie 1. oraz 6,1 mies. w kohorcie 6. nie osiągnięto median przeżycia całkowitego w żadnej z ww. grup (Tabela 86).

Tabela 86.

Przeżycie całkowite (OS) w I linii leczenia AMI SC + LAZ w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) [38]

Mediana okresu obserwacji	AMI SC + LAZ (kohorta 1)		AMI SC + LAZ (kohorta 6)		Ogółem	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]
8,6 mies.	68	NE [NE; NE]	58	NE [NE; NE]	126	NE [NE; NE]

Mediana okresu obserwacji wyniosła 10,0 mies. w kohorcie 1. (w której profilaktyka przeciwzakrzepowa była rekomendowana przez pierwsze 4 mies. leczenia), 6,1 mies. w kohorcie 6. (w której profilaktyka przeciwzakrzepowa była wymagana przez pierwsze 4 mies. leczenia) oraz 8,6 mies. ogółem. NE (ang. not estimable) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania.

ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Ogólną odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnego, centralnego komitetu uzyskało 79% pacjentów. Podobnie, w ocenie badacza, ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 77% pacjentów, co jest spójne z wynikami badania MARIPOSA. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi w I linii leczenia AMI SC + LAZ pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR wyniosła 1,9 mies., a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta (Tabela 87, Tabela 88).

Tabela 87.

Odpowiedź na leczenie I linii AMI SC + LAZ w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) [38]

Punkt końcowy	AMI SC + LAZ (kohorta 1)	AMI SC + LAZ (kohorta 6)	Ogółem
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Odpowiedź na leczenie w ocenie ICR			
ORR	55/68 (81%) ^a	34/45 ^a (76%) ^a	89/113 (79%) ^a
ORR*	bd (72%) ^a	bd (73%) ^a	bd
Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza			
ORR*	51/68 (75%) ^a	36/45 ^a (80%) ^a	87/113 (77%) ^a
ORR	bd (68%) ^a	bd (64%) ^a	bd

Mediana okresu obserwacji wyniosła 10,0 mies. w kohorcie 1. (w której profilaktyka przeciwzakrzepowa była rekomendowana przez pierwsze 4 mies. leczenia), 6,1 mies. w kohorcie 6. (w której profilaktyka przeciwzakrzepowa była wymagana przez pierwsze 4 mies. leczenia) oraz 8,6 mies. ogółem. ORR (ang. objective response rate) – odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie, tj. pełną poprawą (CR, ang. complete response) lub częściową poprawą (PR, ang. partial response).

ORR* (ang. objective response rate) – odsetek pacjentów z potwierdzoną ogólną odpowiedzią na leczenie, tj. pełną poprawą (CR, ang. complete response) lub częściową poprawą (PR, ang. partial response).

ICR – niezależny centralny komitet do oceny punktów końcowych.

a) Analizy skuteczności w kohorcie 6, dotyczyły pacjentów włączonych do badania do 20.07.2023 r.

b) 95% CI = [70; 89]. c) 95% CI = [61; 7]. d) 95% CI = [70; 86]. e) 95% CI = [60; 82]. f) 95% CI = [58; 85]. g) 95% CI = [63; 85]. h) 95% CI = [65; 90].

i) 95% CI = [68; 84]. j) 95% CI = [55; 79]. k) 95% CI = [49; 78].

Tabela 88.
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi (DoR) w I linii leczenia AMI SC + LAZ w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) [38]

Punkt końcowy	AMI SC + LAZ	
	N	mediana [95% CI]
TTR*	75	1,9 mies. [1,4; 5,3]
DoR*	75	NE [NE; NE]

Mediana okresu obserwacji wyniosła 10,0 mies. w kohorcie 1. (w której profilaktyka przeciwzakrzepowa była rekomendowana przez pierwsze 4 mies. leczenia), 6,1 mies. w kohorcie 6. (w której profilaktyka przeciwzakrzepowa była wymagana przez pierwsze 4 mies. leczenia) oraz 8,6 mies. ogółem. TTR* (ang. time to response) – czas do uzyskania odpowiedzi u pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią. DoR* (ang. duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią. NE (ang. not estimable) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania.

6.2.3. Zaprzeszczenie terapii

W badaniu PALOMA-2 terapii z powodu wystąpienia AE zaprzestano 9% chorych z kohort 1. i 6. (Tabela 89).

Tabela 89.
Zaprzeszczenie terapii dla porównania AMI SC + LAZ w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) [38]

Punkt końcowy	AMI SC + LAZ (kohorta 1)	AMI SC + LAZ (kohorta 6)	Ogółem
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
AE	bd	bd	11/125 (9%)

Mediana okresu obserwacji wyniosła 10,0 mies. w kohorcie 1. (w której profilaktyka przeciwzakrzepowa była rekomendowana przez pierwsze 4 mies. leczenia), 6,1 mies. w kohorcie 6. (w której profilaktyka przeciwzakrzepowa była wymagana przez pierwsze 4 mies. leczenia) oraz 8,6 mies. ogółem.

6.2.4. Zdarzenia niepożądane

W badaniu PALOMA-2 nie raportowano nowych sygnałów z zakresu bezpieczeństwa stosowania AMI, a profil bezpieczeństwa AMI SC + LAZ był podobny do profilu bezpieczeństwa AMI IV + LAZ przedstawionego w badaniu MARIPOSA. Reakcje w miejscu podania wystąpiły u 15% pacjentów, wszystkie w stopniu nasilenia 1–2. Profilaktyka przeciwzakrzepowa była skuteczną strategią w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (Tabela 90, Tabela 91, Tabela 92).

Tabela 90.
Zdarzenia niepożądane w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) [38]

Punkt końcowy	AMI SC + LAZ (kohorta 1)	AMI SC + LAZ (kohorta 6)	Ogółem
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	bd	bd	11/125 (9%)
Reakcje w miejscu podania	13/68 (19%)	6/57 (11%)	19/125 (15%)

Mediana okresu obserwacji wyniosła 10,0 mies. w kohorcie 1. (w której profilaktyka przeciwzakrzepowa była rekomendowana przez pierwsze 4 mies. leczenia), 6,1 mies. w kohorcie 6. (w której profilaktyka przeciwzakrzepowa była wymagana przez pierwsze 4 mies. leczenia) oraz 8,6 mies. ogółem.

Tabela 91.
Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane u ≥20% pacjentów w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) [38]

Punkt końcowy		AMI SC + LAZ (kohorta 1)	AMI SC + LAZ (kohorta 6)	Ogółem
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Zanokcica	ogółem	49/68 (72%)	40/57 (70%)	89/125 (71%)
	≥3. st.	2/68 (3%)	2/57 (4%)	4/125 (3%)
Wysypka	ogółem	48/68 (71%)	28/57 (49%)	76/125 (61%)
	≥3. st.	9/68 (13%)	3/57 (5%)	12/125 (10%)
Zapalenie skóry przypominające trądzik	ogółem	31/68 (46%)	18/57 (32%)	49/125 (39%)
	≥3. st.	10/68 (15%)	1/57 (2%)	11/125 (9%)
Świąd	ogółem	22/68 (32%)	15/57 (26%)	37/125 (30%)
	≥3. st.	0/68 (0%)	0/57 (0%)	0/125 (0%)
Zapalenie jamy ustnej	ogółem	20/68 (29%)	31/57 (54%)	51/125 (41%)
	≥3. st.	3/68 (4%)	1/57 (2%)	4/125 (3%)
Biegunka	ogółem	16/68 (24%)	12/57 (21%)	28/125 (22%)
	≥3. st.	0/68 (0%)	1/57 (2%)	1/125 (1%)
Hipoalbuminemia	ogółem	37/68 (54%)	23/57 (40%)	60/125 (48%)
	≥3. st.	3/68 (4%)	0/57 (0%)	3/125 (2%)
Obrzęk kończyn	ogółem	26/68 (38%)	14/57 (25%)	40/125 (32%)
	≥3. st.	1/68 (1%)	1/57 (2%)	2/125 (2%)
Zwiększone ALAT	ogółem	26/68 (38%)	21/57 (37%)	47/125 (38%)
	≥3. st.	0/68 (0%)	3/57 (5%)	3/125 (2%)
Zwiększone AspAT	ogółem	22/68 (32%)	19/57 (33%)	41/125 (33%)
	≥3. st.	1/68 (1%)	2/57 (4%)	3/125 (2%)
Nudności	ogółem	16/68 (24%)	16/57 (28%)	32/125 (26%)
	≥3. st.	0/68 (0%)	0/57 (0%)	0/125 (0%)
Obniżony apetyt	ogółem	18/68 (26%)	13/57 (23%)	31/125 (25%)
	≥3. st.	0/68 (0%)	0/57 (0%)	0/125 (0%)
Ból mięśni	ogółem	18/68 (26%)	12/57 (21%)	30/125 (24%)
	≥3. st.	1/68 (1%)	0/57 (0%)	1/125 (1%)
Zaparcie	ogółem	18/68 (26%)	14/57 (25%)	32/125 (26%)
	≥3. st.	0/68 (0%)	0/57 (0%)	0/125 (0%)
Parestezja	ogółem	14/68 (21%)	6/57 (11%)	20/125 (16%)
	≥3. st.	0/68 (0%)	0/57 (0%)	0/125 (0%)

Mediana okresu obserwacji wyniosła 10,0 mies. w kohorcie 1. (w której profilaktyka przeciwzakrzepowa była rekomendowana przez pierwsze 4 mies. leczenia), 6,1 mies. w kohorcie 6. (w której profilaktyka przeciwzakrzepowa była wymagana przez pierwsze 4 mies. leczenia) oraz 8,6 mies. ogółem.

Tabela 92.
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania raportowane u pacjentów w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) [38]

Punkt końcowy		AMI SC + LAZ Profilaktyka przeciwzakrzepowa	AMI SC + LAZ Brak profilaktyki przeciwzakrzepowej	Ogółem
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	ogółem	12/105 (11%)	4/20 (20%)	16/125 (13%)
	≥3. st.	0/105 (0%)	1/20 (5%)	1/125 (1%)
	5. st.	0/105 (0%)	0/20 (0%)	0/125 (0%)

Punkt końcowy	AMI SC + LAZ Profilaktyka przeciwwzakrzepowa	AMI SC + LAZ Brak profilaktyki przeciwwzakrzepowej	Ogółem
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe prowadzące do zgonu	0/105 (0%)	0/20 (0%)	0/125 (0%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe prowadzące do zaprzestania leczenia	0/105 (0%)	0/20 (0%)	0/125 (0%)
Krwawienie ≥ 3 . st.	2/105 (2%)	0/20 (0%)	2/125 (2%)

Mediana okresu obserwacji 8,6 mies.

7. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przeprowadzonym przeszukaniu źródeł informacji medycznej zidentyfikowano 5 przeglądów systematyczne, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. Ocenę wiarygodności przeglądów systematycznych z wykorzystaniem narzędzia AMSTAR II zamieszczono w aneksie (Aneks D.7).

Tabela 93.
Charakterystyka i wnioski z włączonych przeglądów systematycznych

Badanie	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla AMI + P-CTH lub AMI + LAZ / N pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski
Mei 2025 [52]	Populacja docelowa: pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnymi mutacjami EGFR leczeni w I linii, z obecnością lub nie przerzutów do mózgu Przeszukane bazy i rejestry: EMBASE, Web of Science, Cochrane Library, Medline (PubMed) oraz abstrakty konferencyjne do 12.2023 roku Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: ilościowa Ocena w skali AMSTAR II: niska	EGFR-TKI w I linii stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami	1/1074	• PFS; • OS; • Przeżycie w zależności od obecności przerzutów do mózgu; • Profil bezpieczeństwa.	W oparciu o wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stwierdzono, że optymalnym sposobem postępowania terapeutycznego w I linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi mutacjami EGFR, pod względem poprawy PFS i OS było zastosowanie AMI + LAZ i OZM + CTH. W zakresie poprawy PFS, terapia AMI + LAZ przynosiła większe korzyści kliniczne niż aumolertynib, furmonertynib, zorifertynib oraz OZM + bewacyzumab, jednak różnica nie była istotna statystycznie. Natomiast, pod względem poprawy OS, terapia AMI + LAZ była znacząco statystycznie lepsza niż furmonertynib (HR [95% CI] = 0,54 [0,30; 0,95]) oraz befotertynib (HR [95% CI] = 0,43 [0,24; 0,77]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic dla porównania OZM, OZM + bewacyzumab, OZM + CTH oraz AMI + LAZ pod względem wpływu na OS. W ocenie ryzyka wystąpienia AE ogółem ≥ 3 st., wyższe odsetki zdarzeń stwierdzono dla OZM + CTH oraz zorifertynibu.
Liu 2024 [53]	Populacja docelowa: pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnymi mutacjami EGFR leczeni w I linii Przeszukane bazy i rejestry: Medline (PubMed), Embase, CENTRAL do 10.07.2024 roku oraz abstrakty konferencyjne (ASCO, ESMO, WCLC) od 2023 do 2024 roku Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: ilościowa Ocena w skali AMSTAR II: niska	EGFR-TKI w I linii stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami	1/1074	• PFS; • OS; • ORR; • Profil bezpieczeństwa.	Zgodnie z wynikami przeglądu, OZM + CTH oraz AMI + LAZ wykazują najwyższą skuteczność w poprawie PFS pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi mutacjami EGFR leczonych w I linii, jednak wiążą się również ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych.
Papassotiropoulou 2024 [48]	Populacja docelowa: pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z obecnymi mutacjami EGFR w I i kolejnych liniach leczenia Przeszukane bazy i rejestry: Medline (PubMed), Cochrane, ClinicalTrials.gov do 30.06.2024 roku Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, NRSI	AMI w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami	3/1383	• PFS; • OS; • ORR; • Profil bezpieczeństwa.	Analiza jakościowa badań włączonych do przeglądu systematycznego wskazuje na możliwość wydłużenia przeżycia pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami EGFR dzięki terapii skojarzonej z AMI w pierwszej i kolejnych liniach leczenia. Mediana PFS pacjentów leczonych AMI wynosiła od 4,3 mies. do 8,3 mies. Wśród pacjentów leczonych AMI IV, IRR dotyczyły od 42% do 78%. Terapia AMI SC wiązała się z IRR w 13% przypadków. Autorzy przeglądu wskazują, iż AMI stanowi

Badanie	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla AMI + P-CTH lub AMI + LAZ / N pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski
	Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska				skuteczną opcję terapeutyczną w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi mutacjami EGFR.
Zhang 2024 [54]	Populacja docelowa: pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnymi mutacjami EGFR leczeni w I linii Przeszukane bazy i rejestry: Medline (PubMed), Embase, Cochrane do 02.04.2024 roku oraz abstrakty konferencyjne (ASCO, ESMO, WCLC) od 2014 do 2023 roku Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: ilościowa Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska	EGFR-TKI w I linii	1/1074	• PFS; • OS; • ORR; • AE ≥ 3 st.	Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wskazują na korzyści z zastosowania terapii skojarzonej EGFR-TKI III generacji (w tym OZM + ramucynumab, OZM + CHT oparta na PMX, AMI + LAZ, aumolertynib + apatynib oraz OZM + bevacyzumab) nad EGFR-TKI III generacji w monoterapii oraz nad pozostałymi EGFR-TKI. Autorzy konkludują, iż EGFR-TKI III generacji w skojarzeniu mogą stanowić nowy, preferowany klinicznie standard terapeutyczny w I linii leczenia NDRP z obecnymi mutacjami EGFR. Terapia AMI + LAZ znalazła się na 3. pozycji rang NMA dla oceny PFS i OS oraz na 8. pozycji rang NMA dla oceny ryzyka AE >3 st. Stwierdzono istnienie znaczącej korzyści klinicznej i akceptowalnego profilu bezpieczeństwa terapii AMI + LAZ. Zatem zgodnie z wynikami przeprowadzonej syntezy ilościowej AMI + LAZ może stanowić nową opcję terapeutyczną w populacji cEGFR 1L.
John 2023 [55]	Populacja docelowa: pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z obecnymi mutacjami EGFR Przeszukane bazy i rejestry: EMA, FDA, Medline (PubMed), Science Direct, Google Scholar i UpToDate od 20.11.2015 roku; abstrakty konferencyjne (ASCO z 2021 roku); ClinicalTrials.gov do 18.04.2023 roku Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, NRSI, opracowania wtórne i dane z rejestrów Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska	AMI	5/1920 ^a	• Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie; • PFS; • OS; • AE prowadzące do redukcji dawkowania; • AE w stopniu 3. lub 4.	Przegląd opracowano zanim dostępne były wyniki badań przeprowadzonych we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej analizy. Badania PALOMA, PAPILLON, MARIPOSA i MARIPOSA-2 zostały zestawione tabelarycznie i wskazane jako przełomowe dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa AMI.

a) W przeglądzie wymieniono badania w toku, podano szacunkową liczbę pacjentów.

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

8.1. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania amiwantamabu (AMI), karboplatyny (KAR), pemetreksedu (PMX) oraz lazertynibu (LAZ) opublikowanych na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*). Odnalezione na stronach agencji komunikaty z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli (Tabela 94). Dodatkowo, przeszukano bazy danych Unii Europejskiej – EudraVigilance, FDA FARES (ang. *Adverse Event Reporting System*) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) – VigiBase, celem zebrania zgłoszeń nt. zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych z wykorzystaniem ocenianej interwencji.

Tabela 94.
Zestawienie odnalezionych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania AMI, KAR, PMX i LAZ

Agencja	Rok	Treść komunikatu lub alertu	Ref.
Amiwantamab			
URPL	nd	Nie odnaleziono komunikatów	nd
EMA	2023	Przypadek reakcji anafilaktycznej, brak dowodów do ustalenia związku przyczynowego.	[56]
FDA	nd	Nie odnaleziono komunikatów	nd
Karboplatyna			
URPL	nd	Nie odnaleziono komunikatów	nd
EMA	2016	Aktualizacja druków informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedur narodowych: zwiększone ryzyko wystąpienia działania toksycznego na układ krwiotwórczy (niedokrwistość hemolityczna, ostra białaczka promielocytowa i zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa), choroby zarostowej zyl wątrobowych oraz zespołu rozpadu guza.	[57]
	2022	Aktualizacja druków informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedur narodowych: zwiększone ryzyko wystąpienia nadwrażliwości, prowadzące do zespołu Kounisa (ostrego skurczu tętnic wieńcowych w przebiegu reakcji alergicznej, co może spowodować zawał mięśnia sercowego).	[58]
FDA	nd	Nie odnaleziono komunikatów	nd
Pemetreksed			
URPL	2012	Komunikat o wycofaniu z obrotu trzech serii produktu leczniczego Alimta 500 mg przez firmę Eli Lilly and Company z powodu możliwego zanieczyszczenia mikrobiologicznego produktu	[59]
EMA	2018	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego: zwiększone ryzyko wystąpienia nefrogennej mocznicy prostej oraz martwicy kanalików nerkowych	[60]
	2024	Ryzyko interakcji pomiędzy inhibitorami pompy protonowej a PMX. Zalecenie zwiększenia częstości składania okresowych raportów z zakresu bezpieczeństwa stosowania leku do EMA do 5 razy na rok.	[61]

Agencja	Rok	Treść komunikatu lub alertu	Ref.
FDA	2022	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego zwiększone ryzyko mielosupresji bez suplementacji witaminowej, wystąpienia niewydolności nerek, toksyczności skórnej, śródmiąższowego zapalenia płuc, toksyczności po promieniowaniu, toksyczności w terapii skojarzonej z ibuprofenem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, toksycznego działania na rozwój zarodka i płodu; aktualizacja instrukcji dotyczących stosowania leku wśród osób w wieku rozrodczym oraz w czasie laktacji, dzieci, pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek	[62]
Lazertynib			
URPL	nd	Nie odnaleziono komunikatów	nd
EMA	nd	Nie odnaleziono komunikatów	nd
FDA	nd	Nie odnaleziono komunikatów	nd

EU EUDRAVIGILANCE

Sprawdzono także dane dostępne w systemie EudraVigilance, w którym gromadzone są zgłoszenia o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym nie powinno się uznawać zgłoszonych zdarzeń niepożądanych jako spowodowanych stosowaniem danego leku. Od czasu wprowadzenia na rynek amiwantamabu (w 2021 roku), zgłoszono 857 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu (Tabela 95).

Tabela 95.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance

Zdarzenie niepożądane	AMI	KAR	PMX	LAZ
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	857	55 014	19 677	bd

FDA FAERS

Odnaleziono trzy badania (Fu 2025 [63], Liao 2025 [64] i Zhang 2025 [65]) przeprowadzone z wykorzystaniem danych dostępnych w bazie FARES (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*). Dane dostępne w systemie FAERS są aktualizowane co kwartał. Należy mieć na uwadze, iż raportowanie AE do systemu FAERS jest dobrowolne przez co nie odzwierciedla rzeczywistej liczby zdarzeń. Istnieje możliwość zgłaszania AE przez osoby nie będące profesjonalistami z zakresu ochrony zdrowia. Dodatkowo, charakterystyka populacji i sposobu leczenia pacjentów jest niepełna, przez co możliwości wnioskowania są ograniczone. Od 2021 roku AMI w monoterapii uzyskał rejestrację FDA w leczeniu pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami EGFRex20, z kolei od 2024 roku rejestrację uzyskała terapia AMI w skojarzeniu i we wskazaniach będących przedmiotem niniejszej analizy. Zatem odnalezione badania obejmują przede wszystkim okres gdy AMI był stosowany we wskazaniu niebędącym przedmiotem niniejszej analizy. Na podstawie analizy zgłoszeń AE do FAERS w okresie

od 2019 roku do pierwszego kwartału 2024 roku, stwierdzono istnienie silnego związku pomiędzy stosowaniem AMI a wystąpieniem m.in. urazów, zatruc i powikłań proceduralnych, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń układu oddechowego i klatki piersiowej, infekcji i infestacji, zaburzeń naczyniowych, zaburzeń krwi i układu limfatycznego. Dodatkowo, w badaniach Zhang 2025 [65] i Fu 2025 [63], zwrócono uwagę że większość zdarzeń niepożądanych miało miejsce w początkowym okresie leczenia (Tabela 96).

Tabela 96.
Badania oceniające bezpieczeństwo stosowania AMI na podstawie danych raportowanych w publicznie dostępnym systemie zgłaszania AE amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FAERS)

Badanie	Fu 2025 [63]	Liao 2025 [64]	Zhang 2025 [65]
Metodyka	Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, w oparciu o dane z bazy FAERS pozyskane retrospektywnie w okresie od pierwszego kwartału 2019 roku do pierwszego kwartału 2024 roku.	Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, w oparciu o dane z bazy FAERS pozyskane retrospektywnie w okresie od kwietnia 2021 roku do września 2023 roku.	Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, w oparciu o dane z bazy FAERS pozyskane retrospektywnie w okresie od września 2021 roku do grudnia 2023 roku.
Ocena bezpieczeństwa	zgodnie ze słownikiem MedDRA 26.1	zgodnie ze słownikiem MedDRA 26.1	zgodnie ze słownikiem MedDRA 26.1
Interwencja	AMI skategoryzowany jako główny lek przypisany do danego AE (ang. <i>primary suspect</i>)	AMI skategoryzowany jako główny lek przypisany do danego AE (ang. <i>primary suspect</i>)	AMI skategoryzowany jako główny lek przypisany do danego AE (ang. <i>primary suspect</i>)
Kontrola	pozostałe leki	mobocertinib	pozostałe leki
Liczba zgłoszeń	893	1 512	1 644
Odsetek AE w czasie 1. mies. od rozpoczęcia leczenia AMI	41%	bd	52%
Wyniki	Zgodnie z klasyfikacją systemów i narządów, najsilniejszy związek stwierdzono pomiędzy stosowaniem AMI a wystąpieniem: • zaburzeń naczyniowych (ROR [95% CI] = 2,52 [2,03; 3,13]); • zaburzeń układu oddechowego i klatki piersiowej (ROR [95% CI] = 2,46 [2,12; 2,85]); • zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (ROR [95% CI] = 2,33 [2,04; 2,68]); • zaburzeń krwi i układu limfatycznego (ROR [95% CI] = 2,32 [1,83; 2,93]). Zgodnie z terminologią preferowaną, najsilniejszy związek stwierdzono pomiędzy stosowaniem AMI a wystąpieniem: • zanokcicy (ROR [95% CI] = 235,17 [163,44; 338,38]); • zapalenia skóry przypominającego trądzik (ROR [95% CI] = 117,32 [74,52; 184,73]); • reakcji związanych z dożylnym podaniem leku (ROR [95% CI] = 90,75 [78,27; 105,23]).	Zgodnie z klasyfikacją systemów i narządów, najsilniejszy związek stwierdzono pomiędzy stosowaniem AMI a wystąpieniem: • urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (ROR [95% CI] = 15,54 [10,25; 23,58]); • zaburzeń układu oddechowego i klatki piersiowej (ROR [95% CI] = 1,92 [1,57; 2,34]); • infekcji i infestacji (ROR [95% CI] = 1,39 [1,09; 1,76]); • zaburzeń krwi i układu limfatycznego (ROR [95% CI] = 9,57 [6,17; 14,84]); • zaburzeń układu immunologicznego (ROR [95% CI] = 6,41 [3,14; 13,12]). Zgodnie z wynikami badania, w przypadku stosowania AMI nie należy ignorować potencjalnie wyższego ryzyka wystąpienia: • zdarzeń zakrzepowych; • zahamowania funkcji szpiku; • zaburzeń skóry i tkanki podskórnej; • pogorszenia objawów ze strony układu oddechowego; • nieinfekcyjnego zapalenia tkanki płucnej.	Zgodnie z klasyfikacją systemów i narządów, najsilniejszy związek stwierdzono pomiędzy stosowaniem AMI a wystąpieniem: • urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (ROR [95% CI] = 1,33 [1,16; 1,53]); • zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (ROR [95% CI] = 2,18 [1,87; 2,53]); • zaburzeń układu oddechowego i klatki piersiowej (ROR [95% CI] = 2,56 [2,19; 3,00]); • infekcji i infestacji (ROR [95% CI] = 1,77 [1,50; 2,09]); • zaburzeń naczyniowych (ROR [95% CI] = 2,57 [2,05; 3,23]); • zaburzeń krwi i układu limfatycznego (ROR [95% CI] = 2,58 [2,04; 3,29]). Zgodnie z wynikami badania, w przypadku stosowania AMI nie należy ignorować potencjalnie wyższego ryzyka wystąpienia IRR, wysypki, duszności, zapalenia tkanki płucnej, zanokcicy, zatorowości płucnej, małopłytkowości, nudności, zapalenia skóry przypominającego trądzik, zakrzepicy żył głębokich, gorączki neutropenicznej, obrzęku

Badanie	Fu 2025 [63]	Liao 2025 [64]	Zhang 2025 [65]
			kończyn, hipokaliemii oraz neutropenii.
Sponsor	the Science and Technology Projects in Guangzhou under Grant [No.2023A04J2377]; the China Postdoctoral Science Foundation under Grant [No.2023M741580]	Zadeklarowano brak źródeł finansowania	Zadeklarowano brak źródeł finansowania

ROR (ang. reporting odds ratio) – iloraz szans dla zgłoszeń: (a/b)/(c/d), gdzie:

a – liczba AE szczególnego zainteresowania dla AMI;

b – liczba pozostałych AE dla AMI;

c – liczba AE szczególnego zainteresowania dla pozostałych leków w systemie FAERS;

d – liczba pozostałych AE dla pozostałych leków w systemie FAERS.

ROR odzwierciedla iloraz pomiędzy obserwowanym odsetkiem zgłoszeń AE i oczekiwanym odsetkiem zgłoszeń AE. Wyższe wartości ROR wskazują na silniejszy związek pomiędzy stosowaniem leku, a określonym AE.

WHO VIGIBASE

W niniejszym rozdziale przedstawiono także dane dostępne w bazie VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu produktów leczniczych. Dane zbierane są od 1968 roku przez ponad 180 krajów i terenów członkowskich oraz zrzeszonych w ramach międzynarodowego programu światowej organizacji zdrowia ds. monitorowania leków (PIDM, ang. *programme for international drug monitoring*). Od 2021 roku zaraportowano 1 941 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu amiwantamabu, najczęstsze były zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz urazy, zatrucia i powikłania proceduralne. Od 1986 roku zgłoszono 149 276 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu karboplatyny, głównie były to zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Od 2000 roku odnotowano 34 924 zdarzeń niepożądanych po przyjęciu pemetreksedu, najczęściej raportowane zdarzenia należały do kategorii takich jak w przypadku karboplatyny. Od 2021 roku, zamieszczono 1 264 rekordów dotyczących zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu lazertynibu, najczęstsze były zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (Tabela 97).

Tabela 97.

Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych substancji czynnych stosowanych w ramach ocenianej interwencji na podstawie danych WHO [66]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu			
	AMI	KAR	PMX	LAZ
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2021	1986	2000	2021
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	68	50 749	11 634	41
Zaburzenia serca	71	6 109	1 140	13
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	2	310	89	3
Zaburzenia słuchu i błędnika	12	979	182	3
Zaburzenia endokrynologiczne	2	1 366	351	6
Zaburzenia wzroku/oka	39	1 826	598	21
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	232	30 125	6 518	327

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu			
	AMI	KAR	PMX	LAZ
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	564	28 447	7 128	205
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	14	3 152	1 319	12
Zaburzenia układu immunologicznego	50	7 280	498	bd
Infekcje i infestacje	225	9 572	2 862	175
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	554	6 976	1 792	74
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	131	19 862	4 563	100
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	53	8 107	2 445	96
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	62	5 806	1 182	117
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	154	6 498	2 652	50
Zaburzenia układu nerwowego	115	14 836	2 415	452
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	bd	121	7	bd
Problemy z produktem	4	137	37	bd
Zaburzenia psychiczne	26	2 460	589	27
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	13	4 098	2 044	34
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	12	461	100	6
Zaburzenia układu oddechowego	309	17 558	4 293	171
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	633	24 703	3 855	375
Okoliczności społeczne	3	165	84	1
Procedury chirurgiczne i medyczne	23	718	210	3
Zaburzenia naczyniowe	169	11 446	1 284	30

8.2. Ocena profilaktyki zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem amiwantamabu

W ramach badań klinicznych SKIPirr oraz COCOON oceniano skuteczność postępowania profilaktycznego w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych o charakterze dermatologicznym oraz zdarzeń w miejscu podania leku (Wykres 38).

W ramach badań wykazano, że stosowana profilaktyka pozwala na znamiennej statystycznie redukcję zdarzeń niepożądanych o charakterze dermatologicznym oraz zdarzeń w miejscu podania leku (Rozdz. 8.2.1 i 8.2.2).

Wykres 38.

Działania profilaktyczne stosowane w ramach badań klinicznych dla amiwantamabu w zakresie zapobiegania zdarzeniom niepożądanym



Źródło grafiki: <https://www.injmedicalconnect.com/media/attestation/products/rybrentav/infographic-of-mariposa-final-os-with-amivantamab-lazertinib-moa.pdf>

8.2.1. Zdarzenia dermatologiczne

Badanie COCOON (NCT06120140) to wieloośrodkowa, randomizowana, otwarta próba kliniczna fazy II (IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych zaproponowaną w wytycznych AOTMiT), w której porównano interwencję w postaci AMI IV + LAZ i poprawionego sposobu postępowania w zakresie przeciwdziałania dermatologicznym zdarzeniom niepożądanym (dermAe) z interwencją w postaci AMI IV + LAZ i standardowym postępowaniem (SoC) w zakresie przeciwdziałania dermAe, stosowanym w I linii leczenia chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR [67].

Kryteria kwalifikacji pacjentów do badania COCOON, były zgodne z kryteriami przyjętymi w badaniu MARIPOSA, obejmowały uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów z diagnozą NDRP i udokumentowaną obecnością najczęstszych mutacji cEGFR (tj. delecje w eksonie 19. lub substytucja L858R w eksonie 21.). Stan sprawności pacjentów według ECOG wynosił 0–1 [67].

Przeprowadzono randomizację w stosunku 1:1, ze stratyfikacją ze względu rasę (azjatycka vs inna niż azjatycka) oraz wiek (<65 r.ż. vs ≥65 r.ż.), w wyniku której:

- 99 pacjentów przydzielono do ramienia COCOON DM (DM, ang. *dermatologic management*), w ramach którego pacjenci otrzymali AMI IV + LAZ + ulepszony sposób postępowania w zakresie przeciwdziałania dermAe;
- 102 pacjentów przydzielono do grupy SoC DM, w której pacjenci byli leczeni AMI IV + LAZ + standardowe postępowanie w zakresie przeciwdziałania dermAe [67].

Profilaktyka przeciwzakrzepowa była obligatoryjna w obu grupach przez pierwsze 4 miesiące leczenia. Poprawiony sposób postępowania w zakresie przeciwdziałania dermAE (COCOON DM) obejmował doksycyklinę lub minocyklinę doustnie w dawce 100 mg dwa razy dziennie doustnie przez 12 tygodni, a następnie stosowanie balsamu zawierającego klindamycynę (1%) na skórę głowy, chlorheksydynę (4%) na paznokcie dłoni i stóp raz dziennie wieczorem przez 12 miesięcy oraz stosowanie kremu nawilżającego bazującego na ceramidach na ciało i twarz co najmniej raz dziennie przez 12 miesięcy. Natomiast standard postępowania w zakresie przeciwdziałania dermAE (SoC DM) zawierał ogólną profilaktykę zdarzeń skórnych (zgodną z lokalną praktyką kliniczną), tj. kortykosteroidy nakładane na skórę oraz antybiotyki o działaniu systemowym [67].

Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość występowania dermAE ≥ 2 . stopnia w czasie pierwszych 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia AMI IV + LAZ. Dodatkowo, w badaniu COCOON oceniano liczbę dermAE ≥ 2 . stopnia na 1 pacjenta, częstość występowania i stopień nasilenia zanokcicy oraz wysypki na skórze głowy i częstość AE prowadzących do zmniejszenia dawkowania, przerwania leczenia lub zaprzestania leczenia. Analiza wyników została przeprowadzona w populacji obejmującej pacjentów, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej 1 dawkę AMI IV + LAZ w ramach badania (ocena bezpieczeństwa) i mieli możliwość otrzymywania interwencji przez okres ≥ 12 tyg. [67].

Dostępne są wyniki analizy cząstkowej, po 12 tyg. obserwacji. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,2 mies. Mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 4,2 mies. w ramieniu COCOON DM oraz 4,1 mies. w ramieniu SoC DM. Charakterystyka wyjściowa populacji w obu ramionach badania COCOON była porównywalna i nie stwierdzono występowania różnic pomiędzy grupami (Tabela 98).

Ulepszony sposób postępowania w zakresie przeciwdziałania dermAE (COCOON DM) w porównaniu ze standardowym sposobem postępowania w zakresie przeciwdziałania dermAE (SoC DM) pozwolił na dwukrotne zmniejszenie odsetka dermAE ≥ 2 . stopnia w czasie pierwszych 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia AMI IV + LAZ. Znaczące zmniejszenie ryzyka wystąpienia dermAE ≥ 2 . stopnia dotyczyło zarówno zdarzeń w obszarze twarzy i ciała, skóry głowy, jak i zanokcicy. W przypadku AE ≥ 2 . stopnia w obrębie skóry głowy zmniejszenie odsetka sięgało 70% dla porównania COCOON DM z SoC DM (Tabela 99, Wykres 39). Wyniki analiz w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, stan sprawności wg ECOG, płeć, rasę, masę ciała oraz typ mutacji EGFR były spójne z wynikami analizy podstawowej i wskazywały na korzyść z zastosowania ulepszonej profilaktyki dermAE (COCOON DM) względem standardowego postępowania (SoC DM) w zakresie zmniejszonego ryzyka wystąpienia dermAE ≥ 2 . stopnia w czasie pierwszych 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia AMI IV + LAZ (Tabela 100, Wykres 40). Profilaktyka stosowana w ramieniu COCOON DM, w porównaniu z SOC DM, wiązała się ze zmiennym niższym ryzykiem wystąpienia dermAE prowadzących do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawkowania AMI lub LAZ (Tabela 101) [67].

Tabela 98.
Charakterystyka wyjściowa populacji z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR leczonych AMI IV + LAZ w I linii, w zależności od stosowanej profilaktyki dermatologicznych zdarzeń niepożądanych (dermAe) – badanie COCOON [67]

Populacja		COCOON DM	SoC DM
Liczba pacjentów		70	68*
Mutacje EGFR, %	delecje w eksonie 19.	50%	54%
	substytucja L858R w eksonie 21.	50%	46%
Wiek [lata], mediana (zakres)		62,5 (36–78)	62,5 (37–83)
Płeć żeńska, %		60%	54%
Rasa, %	biała	24%	28%
	azjatycka	74%	72%
	inna lub bd	2%	0%
Stan sprawności wg ECOG, %	0	37%	47%
	1	63%	53%
Obecność przerzutów do mózgu w historii choroby, %		33%	40%
Palenie tytoniu w historii choroby, %		34%	31%

COCOON DM (ang. COCOON dermatologic management) – ramię badania COCOON, w ramach którego u pacjentów leczonych AMI IV + LAZ, wprowadzono ulepszony sposób postępowania w zakresie przeciwdziałania dermatologicznym zdarzeniom niepożądanym; SoC DM (ang. standard of care dermatologic management) – ramię badania COCOON, w ramach którego u pacjentów leczonych AMI IV + LAZ, stosowano standardowy sposób postępowania w zakresie przeciwdziałania dermatologicznym zdarzeniom niepożądanym.
a) Dwóch pacjentów przypisanych w procesie randomizacji do ramienia AMI IV + LAZ + SoC w zakresie przeciwdziałania dermAe, nie spełniło kryteriów włączenia w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia i zaprzestało udziału w badaniu przed przyjęciem AMI IV + LAZ.

Tabela 99.
Częstość występowania dermAe ≥ 2 . stopnia w czasie pierwszych 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia AMI IV + LAZ w I linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR – badanie COCOON [67]

Punkt końcowy		COCOON DM	SoC DM	COCOON DM vs SoC DM	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNT [95% CI]*
dermAe	ogółem	27/70 (39%)	52/68 (76%)	0,50 [0,36; 0,70]*	NNT = 3 [2; 5]
	2. st.	24/70 (34%)	46/68 (68%)	0,51 [0,35; 0,73]	NNT = 4 [3; 6]
	3. st.	3/70 (4%)	6/68 (9%)	0,49 [0,13; 1,86]	RD = -0,05 [-0,13; 0,04]
	obszar twarzy i ciała (poza skórą głowy)	16/70 (23%)	42/68 (62%)	0,37 [0,23; 0,59]	NNT = 3 [2; 5]
	w obrębie skóry głowy	6/70 (9%)	20/68 (29%)	0,29 [0,12; 0,68]	NNT = 5 [3; 13]
	zanokcica	11/70 (16%)	14/68 (21%)	0,76 [0,37; 1,56]	RD = -0,05 [-0,18; 0,08]

COCOON DM (ang. COCOON dermatologic management) – ramię badania COCOON, w ramach którego u pacjentów leczonych AMI IV + LAZ, wprowadzono ulepszony sposób postępowania w zakresie przeciwdziałania dermatologicznym zdarzeniom niepożądanym; SoC DM (ang. standard of care dermatologic management) – ramię badania COCOON, w ramach którego u pacjentów leczonych AMI IV + LAZ, stosowano standardowy sposób postępowania w zakresie przeciwdziałania dermatologicznym zdarzeniom niepożądanym.

a) Obliczenia własne.

b) W publikacji podano wartość OR (ang. odds ratio) – iloraz szans [95% CI] = 0,19 [0,09; 0,40], $p < 0,0001$.

Tabela 100.
Częstość występowania dermAe ≥ 2 . stopnia w czasie pierwszych 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia AMI IV + LAZ w I linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR – badanie COCOON, analiza w podgrupach [67]

Populacja		COCOON DM	SoC DM	COCOON DM vs SoC DM	
		N	N	OR [95% CI]	p dla interakcji*
Wiek	<65 r.ż.	41	39	0,28 [0,11; 0,71]	0,234
	≥ 65 r.ż.	29	29	0,11 [0,03; 0,375]	

Populacja		COCOON DM	SoC DM	COCOON DM vs SoC DM	
		N	N	OR [95% CI]	p dla interakcji ^a
Stan sprawności wg ECOG	0	26	32	0,17 [0,05; 0,55]	0,738
	1	44	36	0,22 [0,085; 0,57]	
Płeć	żeńską	42	37	0,35 [0,14; 0,89]	0,059
	męską	28	31	0,08 [0,02; 0,27]	
Rasa	azjatycka	52	49	0,18 [0,08; 0,43]	0,769
	inna niż azjatycka	18	19	0,23 [0,06; 0,915]	
Masa ciała	<80 kg	63	61	0,215 [0,10; 0,46]	0,422
	≥80 kg	7	7	0,07 [0,005; 0,97]	
Mutacje EGFR	delecje w eksonie 19.	35	37	0,16 [0,06; 0,46]	0,634
	substytucja L858R w eksonie 21.	35	31	0,23 [0,08; 0,66]	
Choroba dermatologiczna w historii leczenia	TAK	63	64	0,19 [0,09; 0,41]	0,849
	NIE	7	4	0,25 [0,02; 3,77]	

COCOON DM (ang. COCOON dermatologic management) – ramię badania COCOON, w ramach którego u pacjentów leczonych AMI IV + LAZ, wprowadzano ulepszony sposób postępowania w zakresie przeciwdziałania dermatologicznym zdarzeniom niepożądanym; SoC DM (ang. standard of care dermatologic management) – ramię badania COCOON, w ramach którego u pacjentów leczonych AMI IV + LAZ, stosowano standardowy sposób postępowania w zakresie przeciwdziałania dermatologicznym zdarzeniom niepożądanym.

a) Obliczenia własne.

Tabela 101.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawkowania AMI lub LAZ w I linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR – badanie COCOON [67]

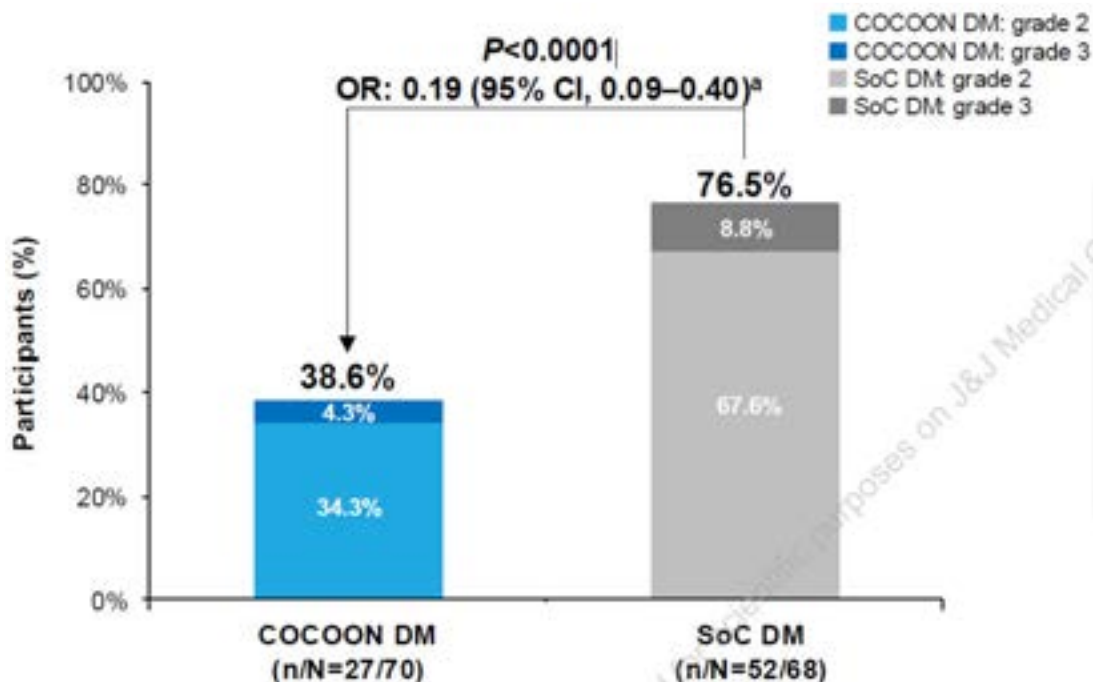
Punkt końcowy		COCOON DM	SoC DM	COCOON DM vs SoC DM	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNT [95% CI] ^a
dermAE	prowadzące do przerwania leczenia	11/70 (16%)	23/68 (34%)	0,46 [0,25; 0,88]	NNT = 6 [4; 26]
	prowadzące do zmniejszenia dawkowania	5/70 (7%)	13/68 (19%)	0,37 [0,14; 0,99]	NNT = 9 [5; 118]
	prowadzące do zaprzestania leczenia	1/70 (1%)	3/68 (4%)	0,32 [0,03; 3,04]	RD = -0,03 [-0,09; 0,03]
AE ogółem	prowadzące do przerwania leczenia	35/70 (50%)	37/68 (54%)	0,92 [0,67; 1,27]	RD = -0,04 [-0,21; 0,12]
	prowadzące do zmniejszenia dawkowania	15/70 (21%)	21/68 (31%)	0,69 [0,39; 1,23]	RD = -0,09 [-0,24; 0,05]
	prowadzące do zaprzestania leczenia	8/70 (11%)	13/68 (19%)	0,60 [0,26; 1,35]	RD = -0,08 [-0,20; 0,04]

COCOON DM (ang. COCOON dermatologic management) – ramię badania COCOON, w ramach którego u pacjentów leczonych AMI IV + LAZ, wprowadzano ulepszony sposób postępowania w zakresie przeciwdziałania dermatologicznym zdarzeniom niepożądanym; SoC DM (ang. standard of care dermatologic management) – ramię badania COCOON, w ramach którego u pacjentów leczonych AMI IV + LAZ, stosowano standardowy sposób postępowania w zakresie przeciwdziałania dermatologicznym zdarzeniom niepożądanym.

a) Obliczenia własne.

Wykres 39.

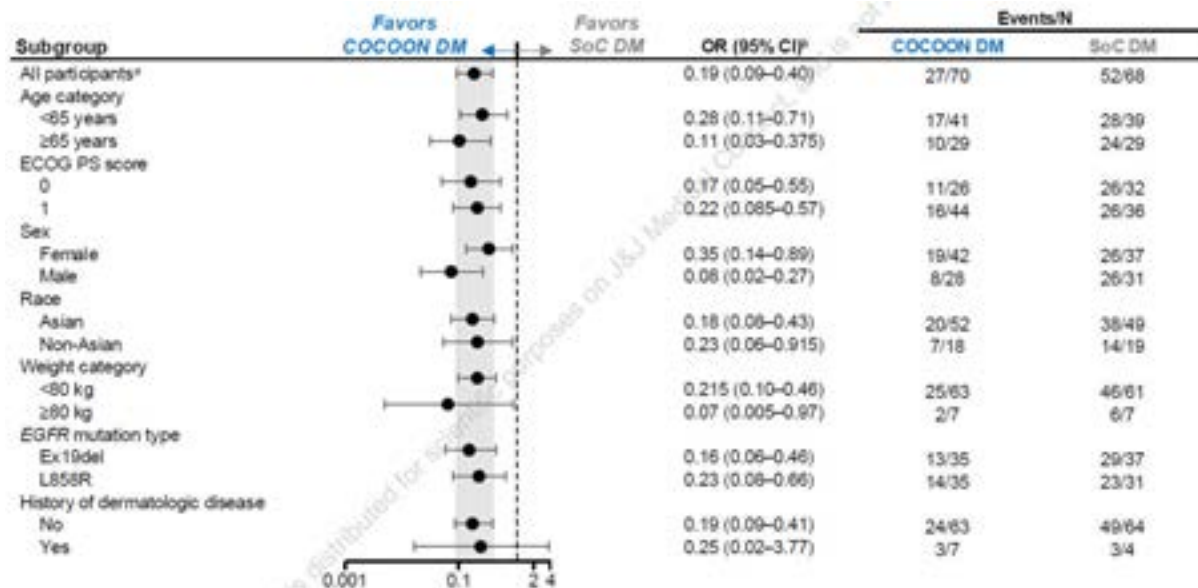
Częstość występowania dermAE ≥ 2 . stopnia w czasie pierwszych 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia AMI IV + LAZ w I linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR – badanie COCOON



Źródło: Girard 2025 [67].

Wykres 40.

Częstość występowania dermAE ≥ 2 . stopnia w czasie pierwszych 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia AMI IV + LAZ w I linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR – badanie COCOON, analiza w podgrupach



Źródło: Girard 2025 [67].

8.2.2. Zdarzenia związane z podaniem leku

Badanie SKIPirr (NCT05663866) to wieloośrodkowa próba kliniczna fazy II (IID zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych zaproponowaną w wytycznych AOTMiT), w której oceniano 4 niezależne podejścia profilaktyczne, celem złagodzenia zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem AMI IV +

LAZ, dorosłym pacjentom z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej OZM i P-CTH [68].

Do badania SKIPirr włączono 68 pacjentów, którzy spełnili następujące kryteria kwalifikacji: 1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Rozpoznanie zaawansowanego lub w stadium przerzutowym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR (delecje w eksonie 19. lub substytucja L858R w eksonie 21.); 3) Stan sprawności ECOG 0–1; 4) Progresja choroby w trakcie lub po leczeniu OZM i P-CTH. Wcześniejsze leczenie EGFR-TKI I lub II generacji było dopuszczalne o ile poprzedzało terapię OZM [68].

Schemat profilaktyki zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leku (IRR):

- kohorta 1: deksametazon doustnie w dawce 4 mg dwa razy dziennie na 1 dzień przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia (dwie dawki);
- kohorta 2: deksametazon doustnie w dawce 8 mg dwa razy dziennie na 2 dni oraz na 1 dzień przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia oraz na godzinę przed podaniem AMI IV w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia (pięć dawek);
- kohorta 3: montelukast doustnie w dawce 10 mg raz na dobę na 4 dni, 3 dni, 2 dni oraz 1 dzień przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia oraz przed podaniem AMI IV w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia (pięć dawek);
- kohorta 4: metotreksat SC w pojedynczej dawce 25 mg przyjętej między 7., a 3. dniem poprzedzającym rozpoczęcie pierwszego cyklu leczenia (jedna dawka) [68].

Schemat leczenia AMI IV + LAZ:

- premedykacja: przed podaniem AMI, pacjenci otrzymywali lek przeciwhistaminowy, lek przeciwgorączkowy oraz deksametazon w dawce 10 mg;
- AMI dożylnie w dawce 1050 mg (masa ciała pacjenta < 80 kg) lub w dawce 1400 mg (masa ciała pacjenta ≥ 80 kg) raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie leczenia, a następnie raz na dwa tygodnie (przy czym pierwsza dawka AMI została podzielona na 350 mg w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia i pozostałą część dawki w 2. dniu pierwszego cyklu leczenia);
- LAZ doustnie w dawce 240 mg raz na dobę [68].

Projekt badania obejmował dwa etapy poprzedzające etap rozszerzenia badania (zgodnie z projektem Simona). W I etapie, do każdej z czterech grup (o odmiennym schemacie profilaktyki IRR), włączano kolejno 6 pacjentów. Jeżeli u $\leq 3/6$ pacjentów wystąpiło IRR, rozpoczynano II etap badania, w przeciwnym razie przerywano leczenie w ramach I etapu. W II etapie, do każdej z grup włączano kolejno 10 pacjentów. Jeżeli u $\leq 8/16$ pacjentów wystąpiło IRR, odrzucano hipotezę zerową i uznawano stosowaną w danej grupie profilaktykę IRR za obiecującą, rozpoczynano wówczas etap rozszerzenia badania, w którym do każdej z grup włączano 24 pacjentów [68].

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leku (IRR) w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia. Do pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniu SKIPirr należał odsetek i stopień nasilenia objawów związanych z IRR (zgodnie z klasyfikacją

NCI CTCAE 5.0), odsetek i stopień nasilenia IRR na końcu trzeciego cyklu leczenia oraz w kolejnych cyklach, wystąpienie innych, w tym związanych z zastosowaną w ramach badania profilaktyką, zdarzeń niepożądanych, odsetek pacjentów, którzy ukończyli 4-godzinną infuzję dożylną AMI w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia, zużycie zasobów opieki zdrowotnej, ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR). Analiza wyników dla I-rzędowego punktu końcowego została przeprowadzona w populacji *per protocol*, tj. pacjentów którzy otrzymali wszystkie przewidziane w ramach badania dawki leczenia profilaktycznego, a następnie przyjęli AMI IV + LAZ w 1. dniu pierwszego cyklu terapii. Ocenę prowadzono w momencie *baseline*, a następnie co 6 tygodni od 1. dnia pierwszego cyklu terapii do momentu wystąpienia progresji choroby potwierdzonej w badaniach obrazowych, rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej lub wycofania zgody na udział w badaniu [68].

Mediana okresu obserwacji (dla punktu odcięcia zbierania danych: 24.06.2024 r.) wyniosła 4,2 mies. Profilaktyka IRR z zastosowaniem deksametazonu w dawce 4 mg (kohorta 1) oraz metotreksatu w dawce 25 mg (kohorta 4) nie była skuteczna – leczenie przerwano w ramach I etapu. Stosowanie montelukastu w dawce 10 mg (kohorta 3) prowadziło do przerywania leczenia podczas II etapu oceny. Jedynie zastosowanie deksametazonu w dawce 8 mg (kohorta 2) pozwoliło na rozpoczęcie oceny w ramach etapu rozszerzenia badania. W niniejszej analizie scharakteryzowano wyłącznie wyniki z zakresu bezpieczeństwa leczenia pacjentów, którzy otrzymali profilaktykę IRR podczas etapu rozszerzenia badania (Tabela 102).

Zdarzenia niepożądane związane z dożylnym podaniem leku (IRR) 1–2 stopnia nasilenia wystąpiły u 23% pacjentów z NDRP, którzy otrzymali deksametazon w dawce 8 mg przed przyjęciem AMI IV + LAZ w badaniu SKIPIrr (u żadnego z pacjentów nie wystąpiły IRR ≥ 3 . stopnia (Tabela 103). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały wysypka, hipoalbuminemia i zanokcica (Tabela 104). Z zakresu skuteczności terapii AMI IV + LAZ, odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) wyniósł 33%, a wśród pacjentów z potwierdzoną ORR – 28%. Czas trwania odpowiedzi (DoR) nie był możliwy do oszacowania (NE) ze względu na ograniczony okres obserwacji (mediana [95% CI] = NE [4,2 mies.; NE]) [68].

Tabela 102.
Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH, którzy otrzymali deksametazon w dawce 8 mg przed podaniem AMI IV + LAZ – badanie SKIPIrr [68]

Populacja		AMI IV + LAZ
Liczba pacjentów		41
Mutacje EGFR, %	delecje w eksonie 19.	71%
	substytucja L858R w eksonie 21.	29%
Wiek [lata], mediana (zakres)		62 (32–82)
Płeć żeńska, %		63%
Rasa, %	biała	24%
	azjatycka	59%
	inna lub bd	17%

Populacja	AMI IV + LAZ
Stan sprawności wg ECOG, %	22%
0	78%
1	
Obecność przerzutów do mózgu w historii choroby, %	37%
Liczba wcześniejszych linii leczenia, mediana (zakres)	3 (2–9)

Tabela 103.

Zdarzenia niepożądane związane z dożylnym podaniem leku (IRR) w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH, którzy otrzymali deksametazon w dawce 8 mg przed podaniem AMI IV + LAZ – badanie SKiPirr [68]

Punkt końcowy	AMI IV + LAZ
	n/N (%)
w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia ^a	
IRR	ogółem
	9/40 (23%)
IRR	≥3. st.
	0/40 (0%)
Objawy związane z IRR	Nudności
	3/40 (8%)
	Duszności
	2/40 (5%)
	Niedociśnienie
	2/40 (5%)
	Rumieńce
	1/40 (3%)
	Dyskomfort w klatce piersiowej
	1/40 (3%)
	Częstoskurcz zatokowy
	1/40 (3%)
	Wysypka
	1/40 (3%)
	Uderzenie gorąca
	1/40 (3%)
IRR	Ból pleców
	1/40 (3%)
IRR	Rumień
	1/40 (3%)
IRR	Apatia
	1/40 (3%)
IRR	Ból w klatce piersiowej
	1/40 (3%)
IRR	Opuchlizna twarzy
	1/40 (3%)
IRR	Hipostezja
	1/40 (3%)
IRR	Uczucie dławienia
	1/40 (3%)
koniec trzeciego cyklu leczenia	
IRR	ogółem
	10/41 (24%)
IRR	≥3. st.
	1/41 (2%)

Mediana okresu obserwacji 4,2 mies.

a) 1 pacjent nie otrzymał AMI IV w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia i nie został uwzględniony w populacji *per protocol* w ocenie prowadzonej w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia.

Tabela 104.

Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane u ≥15% pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH, którzy otrzymali deksametazon w dawce 8 mg przed podaniem AMI IV + LAZ – badanie SKiPirr [68]

Punkt końcowy	AMI IV + LAZ
	n/N (%)
Wysypka	ogółem
	17/41 (41%)
Wysypka	≥3. st.
	0/41 (0%)

Punkt końcowy		AMI IV + LAZ
		n/N (%)
Zanokcica	ogółem	16/41 (39%)
	≥3. st.	0/41 (0%)
Zapalenie jamy ustnej	ogółem	14/41 (34%)
	≥3. st.	1/41 (2%)
Zapalenie skóry przypominające trądzik	ogółem	7/41 (17%)
	≥3. st.	0/41 (0%)
Biegunka	ogółem	7/41 (17%)
	≥3. st.	1/41 (2%)
Hipoalbuminemia	ogółem	17/41 (41%)
	≥3. st.	0/41 (0%)
Obrzęk kończyn	ogółem	9/41 (22%)
	≥3. st.	0/41 (0%)
IRR	ogółem	10/41 (24%)
	≥3. st.	1/41 (2%)
Nudności	ogółem	10/41 (24%)
	≥3. st.	1/41 (2%)
Krwawienie z nosa	ogółem	9/41 (22%)
	≥3. st.	0/41 (0%)
Duszności	ogółem	8/41 (20%)
	≥3. st.	1/41 (2%)
Hipestezja	ogółem	8/41 (20%)
	≥3. st.	0/41 (0%)
Ból głowy	ogółem	8/41 (20%)
	≥3. st.	0/41 (0%)
Zaparcie	ogółem	8/41 (20%)
	≥3. st.	0/41 (0%)
Niedociśnienie	ogółem	8/41 (20%)
	≥3. st.	2/41 (5%)
Astenia	ogółem	7/41 (17%)
	≥3. st.	2/41 (5%)
Suchość skóry	ogółem	6/41 (15%)
	≥3. st.	0/41 (0%)

Mediana okresu obserwacji 4,2 mies.

8.3. Informacje zawarte w ChPL Rybrevant [51] (postać dożylna)

8.3.1. Dawkowanie i modyfikacje dawkowania

Reakcje związane z infuzją (ang. infusion-related reactions, IRR)

Należy przerwać infuzję po zaobserwowaniu pierwszego objawu reakcji związanej z infuzją. Należy podawać dodatkowe, wspomagające produkty lecznicze (np. dodatkowe glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i przeciwwymiotne) zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.4).

Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ang. venous thromboembolic, VTE) podczas jednoczesnego stosowania z lazertynibem

U pacjentów otrzymujących produkt Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem należy na początku leczenia podawać profilaktyczne leki przeciwzakrzepowe, aby zapobiec wystąpieniu VTE. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, pacjenci powinni otrzymywać profilaktyczne dawki doustnego antykoagulantu o bezpośrednim działaniu (ang. direct acting oral anticoagulant, DOAC) lub heparyny drobnocząsteczkowej (ang. low-molecular weight heparin, LMWH). Nie zaleca się stosowania antagonistów witaminy K. W przypadku zdarzeń VTE związanych z niestabilnością kliniczną (np. niewydolnością oddechową lub zaburzeniami czynności serca) należy wstrzymać stosowanie obu leków do czasu ustabilizowania stanu klinicznego pacjenta. Następnie można wznowić stosowanie obu produktów leczniczych w tej samej dawce. W przypadku nawrotu choroby pomimo odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego należy odstawić produkt Rybrevant. Leczenie można kontynuować stosując lazertynib w tej samej dawce.

Zaburzenia skóry i paznokci

Pacjentów należy poinstruować, aby ograniczyli ekspozycję na słońce w trakcie i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia produktem Rybrevant. W przypadku suchych obszarów zaleca się stosowanie bezalkoholowego kremu nawilżającego. Więcej informacji na temat profilaktyki reakcji skórnych i paznokci znajduje się w punkcie 4.4. Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja ze strony skóry lub paznokci stopnia 1.-2., należy rozpocząć leczenie objawowe; jeśli po 2 tygodniach nie nastąpi poprawa utrzymującej się wysypki stopnia 2., należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz Tabela 3). Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja ze strony skóry lub paznokci stopnia 3., należy rozpocząć leczenie objawowe i rozważyć przerwanie podawania produktu Rybrevant, aż do momentu poprawy stanu związanego z tym działaniem niepożądanym. Po złagodzeniu reakcji ze strony skóry lub paznokci do stopnia ≤ 2 ., należy wznowić podawanie produktu Rybrevant w zmniejszonej dawce. Jeżeli u pacjenta wystąpi

reakcja skórna stopnia 4., należy przerwać na stałe podawanie produktu leczniczego Rybrevant (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc

Należy wstrzymać stosowanie produktu Rybrevant w przypadku podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease, ILD) lub działań niepożądanych podobnych do ILD (zapalenie płuc). Jeżeli u pacjenta zostanie potwierdzona ILD lub działania niepożądane podobne do ILD (np. zapalenie płuc), należy przerwać na stałe podawanie produktu Rybrevant (patrz punkt 4.4)

Zalecane jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Przed przystąpieniem do infuzji (tydzień 1., dni 1. i 2.), należy podawać leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe oraz glikokortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (patrz tabela 4). W przypadku kolejnych dawek konieczne jest podawanie leków przeciwhistaminowych i przeciwgorączkowych. Glikokortykosteroidy należy również ponownie włączyć po dłuższych przerwach w dawkowaniu. W razie konieczności należy podawać leki przeciwwymiotne.

Tabela 4. Schemat dawkowania premedykacji

Premedykacja	Dawka	Droga podawania	Zalecane okno dawkowania przed podaniem produktu Rybrevant
Lek przeciwhistaminowy*	Difenhydramina (25 do 50 mg) lub odpowiednik	Dożylnie	15 do 30 minut
		Doustnie	30 do 60 minut
Lek przeciwgorączkowy*	Paracetamol/acetaminofen (650 do 1000 mg)	Dożylnie	15 do 30 minut
		Doustnie	30 do 60 minut
Glikokortykosteroid[‡]	Deksametazon (20 mg) lub odpowiednik	Dożylnie	60 do 120 minut
Glikokortykosteroid*	Deksametazon (10 mg) lub odpowiednik	Dożylnie	45 do 60 minut

* Wymagany przy wszystkich dawkach.

[‡] Wymagany przy dawce początkowej (tydzień 1., dzień 1.) lub przy następnej dawce w przypadku IRR.

* Wymagane przy drugiej dawce (tydzień 1, dzień 2); opcjonalny w przypadku kolejnych dawek.

8.3.2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania terapii

Reakcje związane z infuzją

U pacjentów leczonych amiwantamabem często występują reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.8). Przed przystąpieniem do początkowej infuzji (tydzień 1.) 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. (dni 1. i 2.). Terapię pacjentów 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 Rybrevant (patrz punkt 4.2).

Choroba śródmiąższowa płuc

U pacjentów leczonych amiwantamabem zgłaszano chorobę śródmiąższową płuc (ang. interstitial lung disease, ILD) lub działania niepożądane, podobne do ILD (np. zapalenie płuc) w tym zgony (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować czy u pacjentów występują objawy wskazujące na chorobę śródmiąższową płuc lub zapalenie płuc (np. duszność, kaszel, gorączka). W razie wystąpienia objawów, należy przerwać leczenie produktem Rybrevant do czasu ich zbadania. Należy ocenić podejrzenie choroby śródmiąższowej płuc (ILD) lub działań niepożądanych podobnych do ILD i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy trwale odstawić produkt Rybrevant u pacjentów z potwierdzoną chorobą śródmiąższową płuc lub działaniami niepożądanymi podobnymi do ILD (patrz punkt 4.2).

Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (VTE) przy jednoczesnym stosowaniu z lazertynibem

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem zgłaszano występowanie żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (VTE), w tym zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) i zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE), w tym zdarzenia zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, pacjenci powinni otrzymywać profilaktyczne dawki doustnego leku przeciwzakrzepowego o bezpośrednim działaniu (DOAC) lub heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH). Nie zaleca się stosowania antagonistów witaminy K. Należy monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe VTE. Pacjenci ze zdarzeniami VTE powinni być leczeni przeciwzakrzepowo zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku zdarzeń VTE, którym towarzyszy niestabilność kliniczna, leczenie należy wstrzymać do czasu ustabilizowania stanu klinicznego pacjenta. Następnie można wznowić podawanie obu leków w tej samej dawce. W przypadku nawrotu pomimo odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego, należy odstawić produkt Rybrevant. Leczenie można kontynuować stosując lazertynib w tej samej dawce (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia skóry i paznokci

U pacjentów leczonych amiwantamabem wystąpiły takie objawy, jak wysypka (w tym trądzikopodobne zapalenie skóry), świąd i sucha skóra (patrz punkt 4.8). Należy poinstruować pacjentów, 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. Należy rozważyć działania profilaktyczne w celu zapobiegania wysypce. Obejmują one profilaktyczne podawanie

doustnego antybiotyku (np. doksycyklinę lub minocyklinę, 100 mg dwa razy na dobę) rozpoczynając w dniu 1., przez 12 pierwszych tygodni leczenia i po zakończeniu doustnej antybiotykoterapii miejscowy antybiotyk (np. 1% klindamycynę) na skórę głowy przez kolejne 9 miesięcy leczenia. Należy rozważyć stosowanie niekomedogennego środka nawilżającego do skóry twarzy i całego ciała (z wyjątkiem skóry głowy) oraz roztworu chloroheksydyny do mycia rąk i stóp, rozpoczynając w dniu 1., i kontynuować przez pierwsze 12 miesięcy leczenia. Zaleca się wystawienie recepty na miejscowe i (lub) doustne antybiotyki i miejscowe kortykosteroidy w momencie rozpoczęcia dawkowania, aby zminimalizować wszelkie opóźnienia w postępowaniu reaktywnym jeśli wystąpi wysypka mimo zastosowania profilaktyki. 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. Pacjentów, 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 (patrz punkt 4.2). Zgłaszano wystąpienie toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN). W przypadku potwierdzenia wystąpienia TEN należy przerwać leczenie tym produktem leczniczym.

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych amiwantamabem wystąpiły zaburzenia oka, w tym zapalenie rogówki (patrz punkt 4.8). Pacjentów, 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., patrz punkt 4.2.

8.4. Informacje zawarte w ChPL Rybrevant [51] (postać podskórna)

8.4.1. Dawkowanie i modyfikacje dawkowania

Reakcje związane z podaniem

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z podaniem produktu leczniczego Rybrevant w postaci podskórnej należy stosować odpowiednią premedykację (patrz „Zalecane stosowane jednocześnie produkty lecznicze”). Należy przerwać wstrzyknięcia po zaobserwowaniu

pierwszego objawu reakcji związanej z podaniem. Należy podawać dodatkowe, wspomagające produkty lecznicze (np. dodatkowe glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i przeciwwymiotne) zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.4).

Żylnie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ang. venous thromboembolic, VTE) podczas jednoczesnego stosowania z lazertynibem

U pacjentów otrzymujących produkt Rybrevant w postaci podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem należy na początku leczenia podawać profilaktyczne leki przeciwzakrzepowe, aby zapobiec wystąpieniu VTE.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, pacjenci powinni otrzymywać profilaktyczne dawki doustnego antykoagulantu o bezpośrednim działaniu (ang. *direct acting oral anticoagulant*, DOAC) lub heparyny drobnocząsteczkowej (ang. *low-molecular weight heparin*, LMWH). Nie zaleca się stosowania antagonistów witaminy K.

W przypadku zdarzeń VTE związanych z niestabilnością kliniczną (np. niewydolnością oddechową lub zaburzeniami czynności serca) należy wstrzymać stosowanie obu leków do czasu ustabilizowania stanu klinicznego pacjenta. Następnie można wznowić stosowanie obu produktów leczniczych w tej samej dawce. W przypadku nawrotu choroby pomimo odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego, należy odstawić produkt Rybrevant. Leczenie można kontynuować stosując lazertynib w tej samej dawce (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i paznokci

Pacjentów należy poinstruować, aby ograniczyli ekspozycję na słońce w trakcie i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia produktem Rybrevant. W przypadku suchych obszarów zaleca się stosowanie bezalkoholowego kremu nawilżającego. Więcej informacji na temat profilaktyki reakcji skórnych i paznokci znajduje się w punkcie 4.4. Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja ze strony skóry lub paznokci stopnia 1.-2., należy rozpocząć leczenie objawowe; jeśli po 2 tygodniach nie nastąpi poprawa utrzymującej się wysypki stopnia 2., należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz tabela 2). Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja ze strony skóry lub paznokci stopnia 3., należy rozpocząć leczenie objawowe i rozważyć przerwanie podawania produktu Rybrevant w postaci podskórnej, aż do momentu poprawy stanu związanego z tym działaniem niepożądanym. Po złagodzeniu reakcji ze strony skóry lub paznokci do stopnia ≤ 2 ., należy wznowić podawanie produktu Rybrevant w postaci podskórnej w zmniejszonej dawce. Jeżeli u pacjenta wystąpią reakcje skórne stopnia 4., należy odstawić na stałe produkt leczniczy Rybrevant (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc

Należy wstrzymać stosowanie produktu Rybrevant w postaci podskórnej w przypadku podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) lub działań niepożądanych podobnych

do ILD (zapalenie płuc). Jeżeli u pacjenta zostanie potwierdzona ILD lub działania niepożądane podobne do ILD (np. zapalenie płuc), należy odstawić na stałe produkt Rybrevant (patrz punkt 4.4).

Zalecane jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Przed podaniem pierwszej dawki (tydzień 1., dzień 1.), należy podać leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe oraz glikokortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z podaniem (patrz tabela 3). W przypadku kolejnych dawek konieczne jest podawanie leków przeciwhistaminowych i przeciwgorączkowych. Glikokortykosteroidy należy również ponownie włączyć po dłuższych przerwach w dawkowaniu. W razie konieczności należy podawać leki przeciwwymiotne..

Tabela 3. Schemat dawkowania premedykacji

Premedykacja	Dawka	Droga podawania	Zalecane okno dawkowania przed podaniem produktu Rybrevant w postaci podskórnej
Lek przeciwhistaminowy*	Difenhydramina (25 do 50 mg) lub odpowiednik	Dożylnie	15 do 30 minut
		Doustnie	30 do 60 minut
Lek przeciwgorączkowy*	Paracetamol/acetaminofen (650 do 1000 mg) lub odpowiednik	Dożylnie	15 do 30 minut
		Doustnie	30 do 60 minut
Glikokortykosteroid†	Deksametazon (20 mg) lub odpowiednik	Dożylnie	45 do 60 minut
		Doustnie	Co najmniej 60 minut
Glikokortykosteroid‡	Deksametazon (10 mg) lub odpowiednik	Dożylnie	45 do 60 minut
		Doustnie	60 do 90 minut

* Wymagany przy wszystkich dawkach.

† Wymagany przy dawce początkowej (tydzień 1., dzień 1.) lub przy następnej dawce w przypadku reakcji związanej z podaniem

‡ Opcjonalny w przypadku kolejnych dawek.

8.4.2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania terapii

Reakcje związane z podaniem

Reakcje związane z podaniem wystąpiły u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rybrevant w postaci podskórnej (patrz punkt 4.8).

Przed pierwszym wstrzyknięciem (tydzień 1, dzień 1) należy podać leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i glikokortykoidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z podaniem. W przypadku kolejnych dawek należy podawać leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe.

Leczenie pacjentów należy prowadzić w warunkach zapewniających odpowiednie wsparcie medyczne w celu leczenia reakcji związanych z podaniem. Przy pierwszych objawach reakcji związanych z podaniem o jakimkolwiek nasileniu należy przerwać wstrzyknięcia, jeśli trwają, i podać produkty lecznicze po wstrzyknięciu zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Po ustąpieniu objawów należy wznowić wstrzyknięcie. W przypadku wystąpienia reakcji stopnia 4. lub nawracających reakcji stopnia 3. związanych z podaniem, produkt leczniczy Rybrevant należy odstawić na stałe (patrz punkt 4.2).

Choroba śródmiąższowa płuc

U pacjentów leczonych amiwantamabem zgłaszano chorobę śródmiąższową płuc (ang. interstitial lung disease, ILD) lub działania niepożądane, podobne do ILD (np. zapalenie płuc) w tym zgony (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować czy u pacjentów występują objawy wskazujące na chorobę śródmiąższową płuc lub zapalenie płuc (np. duszność, kaszel, gorączka). W razie wystąpienia objawów należy przerwać leczenie produktem Rybrevant do czasu ich zbadania. Należy ocenić podejrzenie choroby śródmiąższowej płuc (ILD) lub działań niepożądanych podobnych do ILD i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy odstawić na stałe produkt Rybrevant u pacjentów z potwierdzoną chorobą śródmiąższową płuc lub działaniami niepożądanymi podobnymi do ILD (patrz punkt 4.2).

Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (VTE) przy jednoczesnym stosowaniu z lazertynibem

U pacjentów otrzymujących amiwantamab w skojarzeniu z lazertynibem zgłaszano występowanie żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (VTE), w tym zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) i zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) (patrz punkt 4.8). W przypadku amiwantamabu podawanego dożylnie obserwowano przypadki zakończone zgonem.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, pacjenci powinni otrzymywać profilaktyczne dawki doustnego leku przeciwzakrzepowego o bezpośrednim działaniu (DOAC) lub heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH). Nie zaleca się stosowania antagonistów witaminy K.

Należy monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe VTE. Pacjenci ze zdarzeniami VTE powinni być leczeni przeciwzakrzepowo zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku zdarzeń VTE, którym towarzyszy niestabilność kliniczna, leczenie należy wstrzymać do czasu ustabilizowania stanu klinicznego pacjenta. Następnie można wznowić podawanie obu leków w tej samej dawce.

W przypadku nawrotu, pomimo odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego, należy odstawić produkt Rybrevant. Leczenie można kontynuować stosując lazertynib w tej samej dawce (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia skóry i paznokci

U pacjentów leczonych amiwantamabem wystąpiły takie objawy, jak wysypka (w tym trądzikopodobne zapalenie skóry), świąd i suchość skóry (patrz punkt 4.8). Należy poinstruować pacjentów, 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. Należy rozważyć działania profilaktyczne w celu zapobiegania wysypce. Obejmują one profilaktyczne podawanie doustnego antybiotyku (np. doksycykliny lub minocykliny, 100 mg dwa razy na dobę) rozpoczynając w dniu 1., przez 12 pierwszych tygodni leczenia i po zakończeniu doustnej antybiotykoterapii miejscowy antybiotyk (np. 1% klindamycynę) na skórę głowy przez kolejne 9 miesięcy leczenia. Należy rozważyć stosowanie niekomedogennego środka nawilżającego do skóry twarzy i całego ciała (z wyjątkiem skóry głowy) oraz roztworu chloroheksydyny do mycia rąk i stóp, rozpoczynając w dniu 1., i kontynuować przez pierwsze 12 miesięcy leczenia.

Zaleca się wystawienie recepty na miejscowe i (lub) doustne antybiotyki i miejscowe kortykosteroidy w momencie rozpoczęcia dawkowania, aby zminimalizować wszelkie opóźnienia w postępowaniu reaktywnym jeśli wystąpi wysypka mimo zastosowania profilaktyki. 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. Pacjentów, 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 (patrz punkt 4.2).

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

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych amiwantamabem wystąpiły zaburzenia oka, w tym zapalenie rogówki (patrz punkt 4.8). Pacjentów, 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., patrz punkt 4.2.

9. Wnioski

Amiwantamab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią lub lazertynibem jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną dla chorych z zaawansowanym rakiem płuca z obecnymi mutacjami w genie EGFR.

POPULACJA EGFREX20 1L

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie kliniczne PAPILLON porównujące AMI + KAR + PMX z chemioterapią stosowaną w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecną aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFRex20, ang. *epidermal growth factor receptor exon 20*).

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy PAPILLON wykazano, że terapia AMI + KAR + PMX w porównaniu z chemioterapią przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy przeżycia wolnego od progresji choroby, w tym prawie 2-krotnego wydłużenia mediany przeżycia wolnego od progresji oraz 60-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby. Zastosowanie AMI + KAR + PMX pozwala również na istotne zwiększenie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie w porównaniu z samą chemioterapią, a odpowiedzi uzyskiwane w wyniku leczenia AMI + KAR + PMX częściej niż w przypadku samej chemioterapii miały charakter długotrwały. Leczenie AMI + KAR + PMX w porównaniu z chemioterapią wiąże się też z wydłużeniem czasu do wystąpienia konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii, a ryzyko wystąpienia kolejnej obiektywnej progresji choroby (PFS2) po rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej zostało zmniejszone o około połowę.

W odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego, w analizie nieuwzględniającej wpływu *cross-over* na nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania PAPILLON, ale obserwowano tendencję na korzyść terapii z dodanym AMI. Po dostosowaniu wyników względem *cross-over* oszacowania wskazują na istnienie znamiennych statystycznie korzyści w zakresie poprawy OS związanej ze stosowaniem AMI + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX.

Terapia AMI + KAR + PMX w porównaniu z terapią KAR + PMX wiązała się z wyższym ryzykiem wystąpienia m.in. TRAE, w tym ≥ 3 . stopnia oraz TRSAE, co było zgodne z oczekiwaniami i faktem, że kombinacja trzech leków może spowodować wystąpienie większej liczby zdarzeń niepożądanych niż sama chemioterapia dwulekowa. Pomimo tego faktu, jakość życia pacjentów w grupie AMI + KAR + PMX była porównywalna z obserwowaną w przypadku chemioterapii. Terapia AMI + KAR + PMX nie tylko charakteryzuje się wysoką skutecznością, ale i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa [15], co przekłada się na dobre efekty terapeutyczne i utrzymanie poziomu jakości życia chorych. Zdarzenia niepożądane specyficzne dla amiwantamabu są dobrze znane, a postępowanie profilaktyczne mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego rodzaju zdarzeń zostało szczegółowo opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

POPULACJA CEGFR 1L

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie kliniczne MARIPOSA porównujące AMI IV + LAZ z inhibitorem EGFR trzeciej generacji (OZM) stosowanymi w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy MARIPOSA wykazano, że terapia AMI + LAZ w porównaniu z OZM przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy przeżycia całkowitego, w tym 25-procentowej redukcji ryzyka zgonu. Mediana przeżycia całkowitego w ramieniu badanym nie została osiągnięta, a w grupie kontrolnej wyniosła 36,7 mies. Przedziały ufności dla median nie nachodzą na siebie (górny przedział ufności dla OZM wynosi 41 mies., a dolny dla AMI + LAZ wynosi 42,9 mies). Autorzy badania, opierając się na założeniu wykładniczego rozkładu OS w obu ramionach, przewidują, że poprawa mediany OS w ramieniu badanym w porównaniu z kontrolnym przekroczy 1 rok [17].

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy MARIPOSA wykazano ponadto, że terapia AMI + LAZ w porównaniu z OZM przyczynia się także do istotnej statystycznie poprawy przeżycia wolnego od progresji choroby, w tym prawie 30-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby. Prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie było znamienne statystycznie wyższe w grupie AMI + LAZ niż OZM a odpowiedzi uzyskiwane w wyniku leczenia AMI + LAZ częściej niż w przypadku OZM miały charakter długotrwały. Leczenie AMI + LAZ w porównaniu z OZM wiąże się też z wydłużeniem czasu do wystąpienia konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii, a ryzyko wystąpienia kolejnej obiektywnej progresji choroby (PFS) po rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej zostało zmniejszone o 27%.

Terapia AMI + LAZ w porównaniu z OZM wiązała się z wyższym ryzykiem wystąpienia AE ≥ 3 . stopnia, TRAE, w tym ≥ 3 . stopnia, SAE oraz TRASAE, co było zgodne z oczekiwaniami i faktem, że kombinacja dwóch leków, w tym inhibitora III generacji LAZ oraz AMI, dwuswoistego przeciwciała, którego mechanizm działania polega na zapobieganiu wiązania ligandów z receptorami o aktywności kinazy tyrozynowej MET (ang. *mesenchymal-epithelial transition factor*) oraz receptorami EGFR może spowodować wystąpienie większej liczby zdarzeń niepożądanych niż monoterapia samym inhibitorem EGFR III generacji (OZM). Pomimo tego faktu, jakość życia pacjentów w grupie AMI + LAZ była ustabilizowana i porównywalna z obserwowaną w przypadku OZM. Terapia AMI + LAZ nie tylko charakteryzuje się wysoką skutecznością, ale i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa [28], co przekłada się na dobre efekty terapeutyczne i utrzymanie poziomu jakości życia chorych.

Raportowane zdarzenia niepożądane (tj. wysypka, zanokcica, zapalenie skóry przypominające trądzik, zapalenie jamy ustnej, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, świąd, zmęczenie i suchość skóry) występowały przede wszystkim w czasie pierwszych 4 miesięcy od momentu rozpoczęcia leczenia.

W dłuższym okresie obserwacji (od 5. miesiąca leczenia) nie pojawiały się nowe sygnały z zakresu bezpieczeństwa stosowania AMI + LAZ, a zdarzenia niepożądane występowały zauważalnie rzadziej.

Zdarzenia niepożądane specyficzne dla amiwantamabu i lazertynibu są poznane, a postępowanie profilaktyczne mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego rodzaju zdarzeń zostało szczegółowo opisane w Charakterystykach Produktów Leczniczych.



Badanie kliniczne MARIPOSA przeprowadzone w populacji cEGFR 1L obejmuje stosowanie amiwantamabu w postaci wlewu dożylnego. Wnioskowana interwencja obejmuje natomiast amiwantamab stosowany podskórnie. W związku z powyższym oprócz badania rejestracyjnego dla omawianej populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) przeanalizowano ponadto badanie III fazy stanowiące podstawę rejestracji przez EMA [51] formy AMI do stosowania podskórnego, oceniające stosowanie amiwantamabu podskórnie vs dożylnie w populacji po OZM i po chemioterapii (PALOMA-3) oraz badanie II fazy oceniające stosowanie amiwantamabu podskórnie w skojarzeniu z lazertynibem w populacji zgodnej z objętą wnioskiem refundacyjnym tj. w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2). Badanie PALOMA-3 wykazało, że postać podskórna jest nie gorsza niż postać dożylna amiwantamabu. W badaniu osiągnięto oba pierwszorzędowe punkty końcowe obejmujące parametry farmakokinetyczne. Drugorzędowe punkty końcowe potwierdziły skuteczne działanie formy podskórnej amiwantamabu w odniesieniu do progresji choroby i odpowiedzi na leczenie. Co więcej, postać podskórna amiwantamabu pozwala na znaczące skrócenie czasu trwania podania leku (w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia mediana czasu podania AMI SC wyniosła 0,4 godz., a mediana czasu podania AMI IV wyniosła 6,5 godz). Natomiast ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku (ogółem i ≥ 3 . stopnia), było istotnie statystycznie niższe dla podskórnej w porównaniu z dożylną formą podania AMI. Istnieją zatem doniesienia kliniczne dla interwencji stosowanej we wnioskowanej populacji, a także potwierdzające, że postać podskórna jest nie gorsza niż postać dożylna amiwantamabu. Podsumowując, zasadne jest wnioskowanie o skuteczności interwencji AMI + LAZ w populacji cEGFR 1L w oparciu o wyniki badania MARIPOSA.

POPULACJA CEGFR 2L+

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie kliniczne MARIPOSA-2 porównujące AMI + KAR + PMX z chemioterapią stosowaną u dorosłych pacjentów z NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną: delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub substytucji p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), będących po niepowodzeniu

wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitor*) trzeciej generacji⁷.

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy MARIPOSA-2 wykazano, że terapia AMI + KAR + PMX w porównaniu z chemioterapią przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy przeżycia wolnego od progresji choroby, w tym 52-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby. Zastosowanie AMI + KAR + PMX pozwala również na istotne zwiększenie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie w porównaniu z samą chemioterapią, a odpowiedzi uzyskiwane w wyniku leczenia AMI + KAR + PMX częściej niż w przypadku samej chemioterapii miały charakter długotrwały. Leczenie AMI + KAR + PMX w porównaniu z chemioterapią wiąże się też z wydłużeniem czasu do wystąpienia konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii, a ryzyko wystąpienia kolejnej obiektywnej progresji choroby (PFS2) po rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej zostało zmniejszone o 36%.

Dostępne wyniki analizy cząstkowej wskazują na korzystny trend ze stosowania AMI w skojarzeniu z KAR + PMX w porównaniu z terapią KAR + PMX w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów (HR 0,73). Planowana data uzyskania wyników dla końcowej oceny przeżycia całkowitego to połowa 2025 roku.

Terapia AMI + KAR + PMX w porównaniu z terapią KAR + PMX wiązała się z wyższym ryzykiem wystąpienia AE, w tym ≥ 3 . stopnia, TRAE, w tym ≥ 3 . stopnia, SAE oraz TRASAE, co było zgodne z oczekiwaniami i faktem, że kombinacja trzech leków może spowodować wystąpienie większej liczby zdarzeń niepożądanych niż sama chemioterapia dwulekowa. Pomimo tego faktu, jakość życia pacjentów w grupie AMI + KAR + PMX była porównywalna z obserwowaną w przypadku chemioterapii. Terapia AMI + KAR + PMX nie tylko charakteryzuje się wysoką skutecznością, ale i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa [37], co przekłada się na dobre efekty terapeutyczne i utrzymanie poziomu jakości życia chorych.

Ryzyko wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych było największe przy pierwszym cyklu leczenia i malało przy kolejnych cyklach terapii. Od drugiego cyklu leczenia, liczba zdarzeń w obu ramionach badania była podobna i zmniejszała się wraz z czasem trwania leczenia.

Zdarzenia niepożądane specyficzne dla amiwantamabu są dobrze znane, a postępowanie profilaktyczne mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego rodzaju zdarzeń zostało szczegółowo opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

⁷ Ozymertynib jest aktualnie jedynym refundowanym w Polsce inhibitorem EGFR trzeciej generacji. Stąd populacja badania MARIPOSA-2 obejmująca pacjentów po niepowodzeniu ozymertynibu jest zgodna z populacją objętą wnioskiem refundacyjnym.

Tabela 105.
Podsumowanie najważniejszych wyników porównania bezpośredniego AMI IV + KAR + PMX vs P-CTH w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20 1L)

Punkt końcowy		AMI IV + KAR + PMX vs P-CTH
Skuteczność		
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)		HR [95% CI] = 0,40 [0,30; 0,53], p<0,001
Przeżycie całkowite (OS)		Z uwzględnieniem cross-over (3 metody): HR [95% CI] = 0,52 [0,28; 0,94] HR [95% CI] = 0,55 [0,31; 0,92] HR [95% CI] = 0,60 [0,32; 1,12] Bez uwzględnienia cross-over: HR [95% CI] = 0,76 [0,50; 1,14], p=0,183
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)		73% vs 47%; RR [95% CI] = 1,54 [1,27; 1,87]; NNT = 4 [3; 7]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)		mediana [95% CI]: 9,7 mies. [8,2; 13,5] vs 4,4 mies. [4,1; 5,6]
Czas do kolejnej terapii (TTST)		HR [95% CI] = 0,35 [0,25; 0,49], p<0,0001
Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2)		HR [95% CI] = 0,49 [0,32; 0,76], p=0,001
Bezpieczeństwo		
AE	ogółem	100% vs 98%; RR [95% CI] = 1,02 [0,99; 1,05]; RD = 0,02 [-0,01; 0,04]
	≥3. st.	75% vs 54%; RR [95% CI] = 1,41 [1,19; 1,68]; NNH = 4 [3; 8]
AE prowadzące do zaprzestania leczenia		24% vs 10%; RR [95% CI] = 2,31 [1,34; 3,98]; NNH = 7 [4; 19]
SAE		37% vs 31%; RR [95% CI] = 1,20 [0,88; 1,64]; RD = 0,06 [-0,04; 0,17]
Zgon		5% vs 3%; RR [95% CI] = 1,80 [0,54; 6,01]; RD = 0,02 [-0,02; 0,06]
Jakość życia		
Czas do objawowej progresji choroby (TTSP)		HR [95% CI] = 0,67 [0,46; 0,98], p=0,04

Tabela 106.
Podsumowanie najważniejszych wyników porównania bezpośredniego AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR (cEGFR 1L)

Punkt końcowy		AMI IV + LAZ vs OZM
Skuteczność		
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)		HR [95% CI] = 0,70 [0,58; 0,85], p<0,001
Przeżycie całkowite (OS)		HR [95% CI] = 0,75 [0,61; 0,92], p<0,005
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)		80% vs 77%; RR [95% CI] = 1,04 [0,96; 1,13]; RD = 0,03 [-0,03; 0,09]*
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)		mediana [95% CI]: 25,8 mies. [20,3; 33,9] vs 18,1 mies. [14,8; 20,1]*
Czas do kolejnej terapii (TTST)		HR [95% CI] = 0,77 [0,65; 0,93], p=0,005
Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2)		HR [95% CI] = 0,73 [0,59; 0,91], p=0,0044
Bezpieczeństwo		
AE	ogółem	100% vs 99%; RR [95% CI] = 1,01 [1,00; 1,02]; RD = 0,01 [-0,002; 0,02]
	≥3. st.	75% vs 43%; RR [95% CI] = 1,76 [1,55; 1,98]; NNH = 3 [2; 3]
AE prowadzące do zaprzestania leczenia		35% vs 14%; RR [95% CI] = 2,58 [1,96; 3,38]; NNH = 4 [3; 6]
SAE		49% vs 33%; RR [95% CI] = 1,46 [1,23; 1,72]; NNH = 6 [4; 11]
Zgon		8% vs 7%; RR [95% CI] = 1,12 [0,70; 1,78]; RD = 0,01 [-0,03; 0,04]
Jakość życia		
Czas do objawowej progresji choroby (TTSP)		HR [95% CI] = 0,69 [0,57; 0,83], p<0,001

a) W populacji pacjentów z potwierdzoną ogólną odpowiedzią na leczenie.

Tabela 107.

Podsumowanie najważniejszych wyników porównania bezpośredniego AMI IV + KAR + PMX vs P-CTH w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM, inhibitora EGFR III generacji (cEGFR 2L+)

Punkt końcowy		AMI IV + KAR + PMX vs P-CTH
Skuteczność		
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)		HR [95% CI] = 0,48 [0,36; 0,64], p<0,001
Przeżycie całkowite (OS)		HR [95% CI] = 0,73 [0,54; 0,99], p=0,039 ^a
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)		64% vs 36%; RR [95% CI] = 1,77 [1,44; 2,18]; NNT = 4 [3; 6]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)		mediana [95% CI]: 5,6 mies. [4,1; 9,6] vs 4,2 mies. [3,0; 6,2]
Czas do kolejnej terapii (TTST)		HR [95% CI] = 0,51 [0,39; 0,65], p<0,0001
Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2)		HR [95% CI] = 0,64 [0,48; 0,85], p=0,002
Bezpieczeństwo		
AE	ogółem	100% vs 93%; RR [95% CI] = 1,07 [1,03; 1,11]; NNH = 15 [10; 30]
	≥3. st.	72% vs 48%; RR [95% CI] = 1,50 [1,27; 1,78]; NNH = 4 [2; 7]
AE prowadzące do zaprzestania leczenia		18% vs 4%; RR [95% CI] = 4,98 [2,39; 10,40]; NNH = 6 [4; 13]
SAE		32% vs 20%; RR [95% CI] = 1,60 [1,13; 2,28]; NNH = 8 [4; 37]
Zgon		2% vs 1%; RR [95% CI] = 1,87 [0,38; 9,13]; RD = 0,01 [-0,02; 0,04]
Jakość życia		
Czas do wystąpienia objawowej progresji choroby (TTSP)		HR [95% CI] = 0,73 [0,55; 0,96], p=0,026

a) Wyniki końcowej analizy OS mają zostać opublikowane w połowie 2025 roku. Predefiniowany poziom istotności statystycznej dla wartości p wynosi 0,0142.

10. Ograniczenia

1. Badania randomizowane PAPILLON, MARIPOSA i MARIPOSA-2 uwzględniały pacjentów rasy białej, ale też i tych pochodzenia azjatyckiego. Niemniej przeprowadzone analizy warstwowe wykazały, że terapia z zastosowaniem AMI jest skuteczna niezależnie od m.in. rasy chorego (Aneksy E.1.1, E.2.1, E.3.1).
2. Badania PAPILLON, MARIPOSA, MARIPOSA-2 zaprojektowano jako badanie niezaślepienie, co może wpływać na ocenę punktów końcowych w szczególności związanych z progresją choroby i odpowiedzią na leczenie a także na ocenę jakości życia i profilu bezpieczeństwa. Warto jednak zwrócić uwagę, że ze względu na stosowanie różnych rodzajów terapii o odmiennych profilach bezpieczeństwa, a także różnym sposobie podania (m.in. AMI i OZM), możliwość zastosowania zaślepienia w badaniu była w pewien sposób ograniczona. Trzeba też podkreślić, że punkty końcowe związane z progresją choroby i odpowiedzią na leczenie były oceniane przez zaślepioną, niezależną komisję.
3. Badanie MARIPOSA-2 nie zostało zakończone, a planowana data uzyskania wyników dla końcowej oceny przeżycia całkowitego to połowa 2025 roku. Dostępne wyniki analizy częściowej dla mediany okresu obserwacji równej 18,1 mies. wskazują na korzystny trend (HR 0,73) wynikający ze stosowania AMI w skojarzeniu z KAR + PMX w porównaniu z terapią KAR + PMX i poprawę przeżycia całkowitego pacjentów.
4. Badanie PAPILLON nie zostało zakończone, a planowana data uzyskania wyników dla końcowej oceny przeżycia całkowitego to czwarty kwartał 2025 roku. Dostępne są wyniki analizy częściowej, dla której wartość HR (0,76) wskazuje na korzyść ze stosowania AMI w skojarzeniu z KAR + PMX w porównaniu z grupą kontrolną. Interpretując wyniki badania PAPILLON dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów należy uwzględnić fakt, że dopuszczano cross-over pacjentów. W badaniu PAPILLON cross-over z ramienia kontrolnego (KAR + PMX) na AMI IV w monoterapii co 3 tygodnie w przypadku progresji był wysoki i dotyczył 65 z 107 chorych, u których wystąpiła progresja choroby. Po dostosowaniu wyników względem *cross-over*, oszacowania wskazywały na istnienie znamiennych statystycznie korzyści w zakresie poprawy OS związanej ze stosowaniem AMI + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX.
5. Wnioskowana populacja cEGFR 1L obejmuje interwencję złożoną z AMI podawanego podskórnie i LAZ podawanego doustnie. Badanie kliniczne MARIPOSA, stanowiące podstawę rejestracji w ww. populacji obejmuje stosowanie amiwantamabu w postaci wlewu dożylnego (AMI IV). W związku z powyższym do analizy klinicznej, oprócz badania rejestracyjnego dla omawianej populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) włączono dodatkowo badania kliniczne mające na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki amiwantamabu podawanego podskórnie (AMI SC): badanie II fazy oceniające stosowanie amiwantamabu podskórnie w

skojarzeniu z lazertynibem w populacji zgodnej z objętą wnioskiem refundacyjnym tj. w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) oraz badanie III fazy stanowiące podstawę rejestracji formy AMI do stosowania podskórnego, oceniające stosowanie amiwantamabu podskórnego vs dożylnie (PALOMA-3) [51]. Istnieją zatem doniesienia kliniczne dla interwencji stosowanej we wnioskowanej populacji, a także potwierdzające, że postać podskórna (SC) jest nie gorsza niż postać dożylna (IV) amiwantamabu. Zasadne jest zatem wnioskowanie o skuteczności interwencji AMI + LAZ w populacji cEGFR 1L w oparciu o wyniki badania MARIPOSA.

6. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania kliniczne bezpośrednio porównujące amiwantamab dodany do pemetreksedu i karboplatyny z chemioterapią, która składała się z pemetreksedu skojarzonego z karboplatiną (MARIPOSA-2, PAPILLON). Nie zidentyfikowano badań porównujących interwencję z pozostałymi schematami dwulekowej chemioterapii stanowiących komparator w niniejszej analizie. Należy jednak zaznaczyć, że jak wykazała wstępna analiza kliniczna (APD [3]), pemetreksed skojarzony z karboplatiną jest co najmniej tak samo skuteczny jak zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej i refundowane w Polsce pozostałe schematy chemioterapii dwulekowej. Zatem na potrzeby raportu HTA zasadne jest założenie, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupach kontrolnych badań MARIPOSA-2 i PAPILLON odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych chemioterapią.
7. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 badanie kliniczne bezpośrednio porównujące amiwantamab dodany do lazertynibu z powszechnie stosowanym inhibitorem EGFR III generacji – ozymertynibem (MARIPOSA). Nie zidentyfikowano badań porównujących interwencję z inhibitorami EGFR starszych generacji (erlotynib, gefitynib, afatynib), znacznie rzadziej stosowanych w Polsce, ale objętych refundacją. Z tego względu konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego w oparciu o prace MARIPOSA i FLAURA, które cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.
8. W badaniu FLAURA, stanowiącym podstawę rejestracji ozymertynibu w pierwszej linii zaawansowanego NDRP ramię kontrolne stanowiły erlotynib i gefitynib, nie ujęto tam natomiast afatynibu.

Z uwagi brak uwzględnienia w badaniu FLAURA afatynibu przeprowadzono wstępną analizę kliniczną, której celem było porównanie efektywności erlotynibu, gefitynibu i afatynibu (APD [3]). W toku prac zidentyfikowano dokumentację HTA opublikowaną przez AOTMiT w 2019 roku, stanowiącą podstawę procesu refundacyjnego dla ozymertynibu w pierwszej linii terapii zaawansowanego NDRP [69]. W jej ramach w oparciu o: przeglądy systematyczne z metaanalizami sieciowymi, wyniki oceny analiz HTA i procesu refundacyjnego dla afatynibu w Polsce, oceny afatynibu przez brytyjską agencję NICE, założono, że erlotynib, gefitynib i afatynib cechują się takimi samymi efektami klinicznymi [69]. W efekcie proces oceny HTA i proces refundacyjny dla ozymertynibu zakończył się wydaniem pozytywnej rekomendacji przez Prezesa AOTMiT, a także pozytywną decyzją o refundacji leku w Polsce.

Powyższe założenia o porównywalnej skuteczności terapii inhibitorów I i II generacji potwierdzają także wyniki badania randomizowanego LuxLung-7. Wyniki dotyczące oceny skuteczności afatynibu i gefitynibu w odniesieniu do przeżycia całkowitego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi terapiami [70]. Zgodnie z wytycznymi PTOK z 2019 roku, „Liczne badania z randomizacją i ich metaanalizy wskazują, że u chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR zastosowanie jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR pierwszej (erlotynib — 150 mg dziennie lub gefitynib — 250 mg dziennie) lub drugiej generacji (afatynib — 40 mg dziennie) pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi i dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz jest lepiej tolerowane w porównaniu z CHT. Wymienione inhibitory EGFR mają bardzo podobną skuteczność, a różnice dotyczą jedynie działań niepożądanych (np. częstsze występowanie biegunk po zastosowaniu afatynibu lub nieprawidłowości w zakresie wskaźników czynności wątroby związane z gefitynibem)” [71].

Wobec powyższego zasadne jest uznanie, że erlotynib i gefitynib uwzględnione w ramieniu kontrolnym badania FLAURA stanowiącego element planowego porównania metodą Buchera są wystarczające i odpowiednie do wnioskowania o skuteczności AMI + LAZ względem rzadko stosowanych w Polsce w leczeniu NDRP inhibitorów EGFR starszych generacji obejmujących erlotynib, gefitynib jak i afatynib. Zatem zasadne jest założenie na potrzeby raportu HTA, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie kontrolnej badania FLAURA odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych inhibitorami EGFR pierwszej i drugiej generacji w warunkach polskich. Podkreślić też trzeba, że to OZM, z którym AMI + LAZ porównano bezpośrednio stanowi aktualnie standardową praktykę terapeutyczną w Polsce. Dostępne są zatem dane o najwyższym stopniu wiarygodności dla porównania z komparatorem OZM, który najczęściej będzie zastępowany przez AMI + LAZ.

9. W ramach przeprowadzonej analizy nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa AMI w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Warto jednak zaznaczyć, że terapia we wnioskowanych wskazaniach została zarejestrowana relatywnie niedawno.

11. Dyskusja

Rak płuca stanowi jeden z najczęstszych nowotworów w Polsce i diagnozowany jest zwykle w zaawansowanym stadium, co indukuje potrzebę realizacji strategii o zasięgu ogólnokrajowym, mających na celu promowanie współpracy między specjalistami oraz koordynowanie funduszy na cele poprawy w zakresie profilaktyki, działań edukacyjnych, wczesnej diagnostyki i skutecznego leczenia raka płuca (tj. „Strategia Walki z Rakiem Płuca” wdrożona przez Ministerstwo Zdrowia w 2017 roku oraz „Misja Rak Płuca 2024–2034” koordynowana przez Polską Grupę Raka Płuca). Zgodnie ze sprawozdaniem z realizacji Narodowej Strategii Onkologicznej 2023, w kolejnych latach planowane jest wprowadzenie kompleksowej opieki onkologicznej nad pacjentem z nowotworem płuca oraz innymi nowotworami klatki piersiowej w ramach jednostek LCU (ang. *Lung Cancer Unit*). Jednym z podejmowanych w ramach strategii działań, jest zapewnienie pacjentom dostępu do innowacyjnych terapii.

Nową opcję terapeutyczną w zaawansowanym NDRP z obecnymi mutacjami EGFR stanowi amiwantamab (AMI). Substancja czynna AMI to dwuswoiste przeciwciało, którego mechanizm działania polega na zapobieganiu wiązania ligandów z receptorami o aktywności kinazy tyrozynowej MET (ang. *mesenchymal-epithelial transition factor*) oraz EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*) [72, 73]. Ze względu na nowy mechanizm działania, obiecujące wyniki i obecną niezaspokojoną potrzebę pacjentów AMI uzyskał status terapii przełomowej w procesie oceny przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) [74]. Interwencję wnioskowaną stanowi też inhibitor EGFR trzeciej generacji – lazertynib. Lazertynib należy do EGFR-TKI III generacji, który uzupełnia działanie amiwantamabu względem EGFR. Lek działa wewnątrzkomórkowo poprzez nieodwracalne połączenie z resztą Cys797 w miejscu wiążącym ATP kinazy EGFR. Jego celem są pojedyncze (Ex19del, L858R, T790M) i podwójne (Ex19del/T790M oraz L858R/T790M) mutacje EGFR. Blokuje kaskady sygnalizacyjne EGFR i sprzyja procesom apoptozy komórek NDRP z obecnymi mutacjami EGFR [72, 73]. Sam lazertynib jest podobny do ozymertynibu odnośnie efektów klinicznych [75].

Populację docelową analiz HTA stanowią chorzy o wysoce niezaspokojonych potrzebach medycznych:

- grupa pacjentów NDRP z obecnymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20. EGFR, u której nie jest zasadne stosowanie leków celowanych tj. inhibitorów EGFR TKI ze względu na bardzo ograniczony stopień wrażliwości nowotworu na ten rodzaj leczenia. Z tego powodu pacjenci obecnie leczeni są mało skuteczną chemioterapią.
- grupa pacjentów NDRP z najczęściej występującymi typami mutacji EGFR, u której standardem postępowania jest monoterapia ozymertynibem. Jednak w trakcie trwania leczenia pacjenci często doświadczają wytworzenia mechanizmów oporności na ozymertynib [33, 44]. Choroba zatem dalej cechuje się niekorzystnym rokowaniem.
- grupa pacjentów NDRP z najczęściej występującymi typami mutacji EGFR, u których wyczerpano opcje terapeutyczne obejmujące leczenie celowane tj. inhibitory EGFR, w tym standard leczenia

obejmujący ozymertynib, inhibitor EGFR nowszej, trzeciej generacji. Są to ponadto często osoby z wytworzoną opornością na wcześniej stosowane leczenie celowane [33, 44]. Z tego powodu pacjenci obecnie leczeni są mało skuteczną chemioterapią.

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa amiwantamabu (AMI; produkt leczniczy Rybrevant®) stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem w populacji EGFR^{ex20} 1L, w skojarzeniu z lazertynibem w populacji cEGFR 1L oraz w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem w populacji cEGFR 2L+ po niepowodzeniu inhibitora EGFR III generacji. Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku 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 [1, 2].

Analizę kliniczną oparto o duże, prowadzone także w Polsce badania rejestracyjne III fazy PAPILLON, MARIPOSA i MARIPOSA-2. W ich ramach wykazano, że amiwantamab wpływa na poprawę przeżycia całkowitego pacjentów, przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu trwania odpowiedzi na leczenie względem komparatorów. Co więcej, przeprowadzone analizy warstwowe wykazały, że terapie z zastosowaniem AMI i chemioterapii/lazertynibu są wysoce skuteczne niezależnie od testowanych charakterystyk (Aneksy E.1.1, E.2.1, E.3.1).

W badaniach MARIPOSA i MARIPOSA-2 oceniano także skuteczność związaną z progresją w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wewnątrzczaszkowej była wyższa w grupie pacjentów leczonych AMI IV + LAZ (25,4 mies.) niż wśród chorych poddanych terapii OZM (22,2 mies.). Oszacowana wartość HR wskazywała na korzystny wpływ ocenianej interwencji, a wynik jest na granicy istotności statystycznej (HR 0,79 [0,61; 1,02]). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wewnątrzczaszkowej była wyższa w grupie pacjentów leczonych AMI IV + KAR + PMX, niż KAR + PMX, różnica między grupami była istotna statystycznie. Estymowany odsetek pacjentów z raportowanym przeżyciem wolnym od progresji wewnątrzczaszkowej w 12 mies. wyniósł 50% w grupie AMI IV + KAR + PMX oraz jedynie 34% w grupie kontrolnej.

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy MARIPOSA wykazano, że terapia AMI + LAZ w porównaniu z OZM przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy przeżycia całkowitego, w tym 25-procentowej redukcji ryzyka zgonu. Mediana przeżycia całkowitego w ramieniu badanym nie została osiągnięta, a w grupie kontrolnej wyniosła 36,7 mies. Przedziały ufności dla median nie nachodzą na siebie (górny przedział ufności dla OZM wynosi 41 mies., a dolny dla AMI wynosi 42,9 mies). Autorzy badania, opierając się na założeniu wykładniczego rozkładu OS w obu ramionach, przewidują, że poprawa mediany OS w ramieniu badanym w porównaniu z kontrolnym przekroczy 1 rok [17].

Badanie MARIPOSA-2 nie zostało zakończone, a planowana data uzyskania wyników dla końcowej oceny przeżycia całkowitego to połowa 2025 roku. Dostępne wyniki analizy cząstkowej dla mediany okresu obserwacji równej 18,1 mies. wskazują na korzystny trend (HR 0,73) wynikający ze stosowania AMI w skojarzeniu z KAR + PMX w porównaniu z terapią KAR + PMX i poprawę przeżycia całkowitego pacjentów. Badanie PAPILLON także nie zostało zakończone, a planowana data uzyskania wyników dla końcowej oceny przeżycia całkowitego to czwarty kwartał 2025 roku. Dostępne są wyniki analizy cząstkowej, dla której wartość HR (0,76) wskazuje na korzyść ze stosowania AMI w skojarzeniu z KAR + PMX w porównaniu z grupą kontrolną. Interpretując wyniki badania PAPILLON dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów należy uwzględnić fakt, że dopuszczano cross-over pacjentów. W badaniu PAPILLON cross-over z ramienia kontrolnego na AMI IV w monoterapii w przypadku progresji był wysoki i dotyczył 65 z 107 chorych, u których wystąpiła progresja choroby. Po dostosowaniu wyników względem *cross-over*, oszacowania wskazywały na istnienie znamiennych statystycznie korzyści w zakresie poprawy OS związanej ze stosowaniem AMI + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX.

Grupę kontrolną badania PAPILLON stanowiła standardowa chemioterapia. Opublikowane w 2024 roku wyniki porównania pośredniego uwzględniającego porównanie z terapiami z rzeczywistej praktyki klinicznej wykazało, że terapia AMI + KAR + PMX jest znamienne statystycznie lepsza od przekroju różnych terapii stosowanych w populacji EGFRex20, w tym chemioterapii opartej o pochodną platyny (HR dla OS 0,48 [0,30; 0,77]) [76, 77]. Oceniana interwencja jest zatem wysoce skuteczna w porównaniu z szeregiem terapii stosowanych obecnie w Polsce i na świecie.

EMA w procesie rejestracji omawianych wskazań uznała, że profil bezpieczeństwa leków jest poznany i akceptowalny. Niemniej w ramach badań klinicznych SKIPirr oraz COCOON oceniano skuteczność postępowania profilaktycznego w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych o charakterze dermatologicznym oraz zdarzeń w miejscu podania leku. W ramach badań wykazano, że stosowana profilaktyka pozwala na znamienne statystycznie redukcję zdarzeń niepożądanych o charakterze dermatologicznym oraz zdarzeń w miejscu podania leku (Rozdz. 8.2.1 i 8.2.2). Co należy podkreślić, to fakt, że badania PAPILLON, MARIPOSA i MARIPOSA-2 były przeprowadzane także w Polsce. Oznacza to, że polscy klinicyści mają już doświadczenie z lekiem i znają jego profil bezpieczeństwa. Zgodnie z protokołem badania MARIPOSA, w przypadku toksyczności ≥ 2 st. rekomendowane było przerwanie dawkowania AMI. W ramach prac Garcia Campelo [24] oraz Schnorbach [25] sprawdzono skuteczność AMI u pacjentów z przerwami dawkowania tego leku w czasie pierwszych 4. mies. leczenia. Przerwy w dawkowaniu nie miały wpływu na skuteczność stosowanej terapii – pozostawała ona na wysokim poziomie.

Wysoką skuteczność AMI w omawianych skojarzeniach i wskazaniach potwierdzają także wyniki opublikowanych przeglądów systematycznych.

Podsumowując, amiwantamab stosowany z chemioterapią lub lazertynibem w terapii zaawansowanego NDRP z obecnymi mutacjami w genie EGFR nie tylko charakteryzuje się wysoką skutecznością, ale i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, co przekłada się na bardzo dobre efekty terapeutyczne i utrzymanie poziomu jakości życia chorych.

12. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

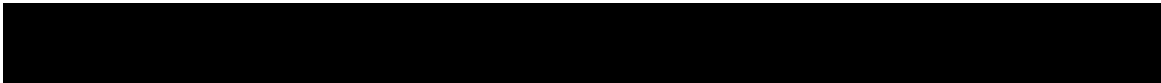
Tabela 108.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	AKL Rozdz. 3 Aneks A
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 8
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 3, Tabela 3, Rozdz. 7
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2, 2
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii	Rozdz. 1.2, 2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
3. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2
4. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3, Tabela 3
5. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A
6. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3
7. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks C
8. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 5 i 6, Aneks E
9. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 8
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD – analiza problemu decyzyjnego

Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (3.12.2024).
2. Ministerstwo Zdrowia. (2023) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/minimalne-wymagania-jakie-musza-speelniac-analizy-uwzglednione-we-21888154> (27.11.2023).
3. 
4. Higgins J, Thomas J, Chandler M, Cumpston M, Li T, Page M. (2024) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (2.9.2024).
5. NICE. (2009) Quality assessment for Case series. NICE guidelines. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form>.
6. Zhou C, Tang K-J, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, Kitazono S, Thiagarajan M, Goldman JW, Sabari JK, Sanborn RE, Mansfield AS, Hung J-Y, Boyer M, Popat S, i in. (2023) Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *N Engl J Med* 389(22):2039–2051.
7. Girard N, Park K, Tang K, Cho BC, Paz-Ares L, Cheng S, Kitazono S, Thiagarajan M, Goldman JW, Sabari JK, Sanborn RE, Mansfield AS, Hung J-Y, Popat S, Dias J, i in. (2023) LBA5 Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment in EGFR Exon 20 insertion-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results from PAPILLON, a randomized phase III global study. *Annals of Oncology* 34:S1304.
8. Lu S, Zhou C, Cho BC, Ono A, Hayashi H, Majem M, Lee S-H, Richardson G, Sabari JK, Girard N, Sanborn RE, Mansfield AS, Buyukkaramikli N, Perualila N, Acharya S, i in. (2024) 635P Cross-over adjusted overall survival for amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy in first-line EGFR exon-20 insertion NSCLC. *Annals of Oncology* 35:S1638–S1639.
9. Paz-Ares L, Veillon R, Majem M, Zhou C, Tang K-J, Kim S-W, Richardson G, Girard N, Sanborn RE, Mansfield AS, Park K, Sermon J, Schuchard J, Bhattacharya A, Lorenzini P, i in. (2024) 7P Patient-relevant endpoints from PAPILLON: Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment of EGFR exon 20 insertion-mutated (Ex20ins) advanced NSCLC. *ESMO Open* 9:102586.
10. Felip E, Shu CA, Aguilar A, Tang K-J, García Campelo MR, Lee K-Y, Delmonte A, Sabari J, Girard N, Mansfield AS, Park K, Zhou C, Xia K, Bhattacharya A, Wade M, i in. (2024) 2MO Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment in EGFR exon 20 insertion-mutated advanced NSCLC: Analysis of post-progression endpoints from PAPILLON. *ESMO Open* 9:102581.
11. Ruge L, Felip E, Shuh C, Aguilar A, Tang K, Rosario Garcia Campelo M, Lee K-Y, Delmonte A, Sabari J, Girard N. (2024) Amivantamab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy as First-Line Treatment in EGFR Exon 20 Insertion-mutated Advanced NSCLC: analysis of Post-Progression Endpoints From PAPILLON. *Oncology research and treatment* (47):202.
12. Goldman JW, Cho BC, Cheng S, Zhou C, Liu B, Yao Y, Alip A, Kim YJ, Parra HJS, Kawamura T, Hataji O, Hayashi H, Zurawski B, Batra U, Santos V, i in. (2024) MA12.06 PAPILLON: TP53 Co-mutations, Sites of Insertion, and ctDNA Clearance Among Patients with EGFR Ex20ins-Mutated Advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 19(10):S102–S103.
13. Janssen Research & Development, LLC. (2024) NCT04538664 A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared With Carboplatin-Pemetrexed, in Patients With EGFR Exon 20ins Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04538664) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04538664> (22.11.2024).
14. Janssen Research & Development, LLC. EUCTR2020-000633-40 A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared with Carboplatin-Pemetrexed, in Patients with EGFR Exon 20ins-mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000633-40/PL> (17.12.2024).
15. EMA. (2024) Assessment report. Rybrevent (amivantamab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rybrevent-h-c-005454-ii-0010-epar-assessment-report_en.pdf (21.10.2024).

16. Cho BC, Lu S, Felip E, Spira AI, Girard N, Lee J-S, Lee S-H, Ostapenko Y, Danchaivijitr P, Liu B, Alip A, Korbenfeld E, Mourão Dias J, Besse B, Lee K-H, i in. (2024) Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR - Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 391(16):1486–1498.
17. Yang JC-H, Kim Y, Lee S-H, Liu B, Ostapenko Y, Lu S, Alip A, Korbenfeld E, Mourão Dias J, Danchaivijitr P, Girard N, Felip E, Hayashi H, Spira A, Besse B, i in. Amivantamab Plus Lazertinib vs Osimertinib in First-line EGFR-mutant Advanced NSCLC. Final Overall Survival from the Phase 3 MARIPOSA Study. Volume 20, Issue 3, Supplement 1S6-S8 March 2025. *European Lung Cancer Congress*; 2025.
18. Gadgeel S, Cho BC, Lu S, Felip E, Hayashi H, Spira AI, Besse B, Thomas M, Owen S, Kim YJ, Lee S-H, Mourão Dias J, Lee Y-G, Zhao Y, Fang Y, i in. (2024) OA02.03 Amivantamab Plus Lazertinib vs Osimertinib in First-line EGFR-mutant Advanced NSCLC: Longer Follow-up of the MARIPOSA Study. *Journal of Thoracic Oncology* 19(10):S10–S11.
19. Nguyen D, Besse B, Cho BC, Lee S-H, Lee KH, Lu S, Cheng Y, Yao Y, Girard N, Lin C-C, Felip E, Aguilar A, Charoentum C, Cruz FJSM, Majem M, i in. (2024) MA12.07 Amivantamab Plus Lazertinib vs Osimertinib in First-Line, EGFR-Mutant Advanced NSCLC: Patient-relevant Outcomes from MARIPOSA. *Journal of Thoracic Oncology* 19(10):S103–S104.
20. Smith S, Spira A, Nguyen D, Sethi S, Gadgeel S. Post-progression and Safety Outcomes With First-line Amivantamab Plus Lazertinib Versus Osimertinib in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Common EGFR Mutations: Implications for Best Management Practices. *Academy of Oncology Nurse & Patient Navigators*; 20241.
21. Besse B, Lee S-H, Lu S, Stroyakovskiy D, Yazici O, Rodriguez-Cid J, Hayashi H, Nguyen D, Yang J-H, Gottfried M, Zimmer Gelatti A, Owen S, Ou S-H, Ennis M, Sethi S, i in. Mechanisms of Acquired Resistance to First-line Amivantamab Plus Lazertinib Versus Osimertinib in Patients With EGFR-mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *ESMO Congress*; 2024; Barcelona. LBA55.
22. Felip E, Cho BC, Gutiérrez V, Alip A, Besse B, Lu S, Spira AI, Girard N, Califano R, Gadgeel SM, Yang JC-H, Yamamoto S, Azuma K, Kim YJ, Lee K-H, i in. (2024) Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in first-line EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer with biomarkers of high-risk disease: a secondary analysis from MARIPOSA. *Annals of Oncology* 35(9):805–816.
23. Felip E, Cho B, Gutiérrez V, Alip A, Besse B, Lu S, Spira A, Girard N, Califano R, Gadgeel S, Yang J-H, Nogami N, Azuma K, Curtin J, Zhang J, i in. Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib in first-line EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with biomarkers of high-risk disease: A secondary analysis from the phase 3 MARIPOSA study. *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*; 2024; Chicago. 8504.
24. García Campelo MR, Cho BC, Girard N, Lu S, Yoshioka H, Lee J-S, Lee S-H, Liu B, Sendur MAN, Besse B, Spira A, Felip E, Aguilar A, Sabari J, Popat S, i in. (2024) 5MO Effect of amivantamab dose interruptions on efficacy and safety of first-line amivantamab plus lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC: Exploratory analyses from the MARIPOSA study. *ESMO Open* 9:102584.
25. Schnorbach J, Rosario Garcia Campelo M, Cho B, Girard N, Lu S, Yoshioka H, Lee J-S, Liu B, Sendur M. (2024) Effect of Amivantamab Dose Interruptions on Efficacy and Safety of First-line Amivantamab Plus Lazertinib in EGFR-mutant Advanced NSCLC: exploratory Analyses From the MARIPOSA study. *Oncology research and treatment* (47):207–208.
26. Janssen Research & Development, LLC. (2024) NCT04487080 A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients With EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. [clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04487080](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04487080) (2.12.2024).
27. Janssen Research & Development, LLC. EUCTR2020-000743-31 A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000743-31/PL> (17.12.2024).
28. EMA. (2024) Assessment report. Rybrentav (amivantamab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rybrentav-h-c-005454-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf (14.3.2025).
29. [REDACTED]
30. Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee S-H, Melosky B, Shih J-Y, Wang J, Azuma K, Juan-Vidal O, Cobo M, Felip E, Girard N, Cortot AB, Califano R, Cappuzzo F, i in. (2024) Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Annals of Oncology* 35(1):77–90.
31. Popat S, Reckamp K, Califano R, Lee S-H, Melosky B, Wang J, Wang Y, Rosario Garcia Campelo M, Felip E, Girard N, Gentzler R, Nassib William Junior W, Takahashi T, Nagasaka M, Bauml J, i in. Amivantamab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy in EGFR-mutated, Advanced Non-small Cell Lung Cancer After Disease Progression on Osimertinib. 2nd Interim Overall Survival From MARIPOSA-2. *ESMO Congress*; 2024; Barcelona. LBA54.
32. Tomasini P, Blasco Cordellat A, Doms C, Mackean M, Bearz A, Juan Vidal OJ, Kowalski DM, Stencel K, Califano R, Hulo P, Surmont V, Zer A, Schuchard J, Diels J, Chu P-L, i in. (2024) 8P Amivantamab plus

- chemotherapy vs chemotherapy in EGFR-mutant advanced NSCLC after progression on osimertinib: Secondary analyses of patient-relevant endpoints from MARIPOSA-2. *ESMO Open* 9:102587.
33. Gentzler RD, Spira A, Melosky B, Owen S, Burns T, Massarelli E, Nagasaka M, Fang B, Sanborn RE, Rodriguez OGA, Card C, Cappuzzo F, Xia K, Chu P-L, Shah S, i in. (2024) 3MO Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy in EGFR-mutant advanced NSCLC after progression on osimertinib: A post-progression analysis of MARIPOSA-2. *ESMO Open* 9:102582.
 34. Tufman A, Gentzler R, Spira A, Melosky B, Owen S, Burns T, Massarelli E, Nagasaka M, Fang B, Sanborn R. (2024) Amivantamab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy in EGFR- mutant Advanced NSCLC After Progression on Osimertinib: a Post-progression Analysis of MARIPOSA-2. *Oncology research and treatment* (47):202–203.
 35. Janssen Research & Development, LLC. (2024) NCT04988295 A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination With Platinum-Based Chemotherapy Compared With Platinum-Based Chemotherapy in Patients With EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04988295) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04988295> (22.11.2024).
 36. Janssen Research & Development, LLC. EUCTR2021-001825-33 A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination with Platinum-Based Chemotherapy Compared with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-001825-33/PL> (17.12.2024).
 37. EMA. (2024) CHMP extension of indication variation assessment report. Rybrentav (amivantamab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rybrentav-h-c-005454-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf (21.10.2024).
 38. Lim S, Tan J-L, Dias J, Voon P, How S, Zhou X, Xiong H, Massuti B, Medley L, Nagasaka M, Vicente D, Girard N, Rittmeyer A, Botesteanu D-A, Alhadab A, i in. Subcutaneous amivantamab and lazertinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase 2 PALOMA-2 study. *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*; 2024; Chicago. LBA8612.
 39. Janssen Research & Development, LLC. (2024) NCT05498428 A Phase 2, Open-Label, Parallel Cohort Study of Subcutaneous Amivantamab in Multiple Regimens in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors Including EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05498428) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05498428> (2.12.2024).
 40. Janssen Research & Development, LLC. EUCTR2022-000526-21 A Phase 2, Open-Label, Parallel Cohort Study of Subcutaneous Amivantamab in Multiple Regimens in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumors including EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-000526-21/ES> (17.12.2024).
 41. Leighl NB, Akamatsu H, Lim SM, Cheng Y, Minchom AR, Marmarelis ME, Sanborn RE, Chih-Hsin Yang J, Liu B, John T, Massuti B, Spira AI, Lee S-H, Wang J, Li J, i in. (2024) Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor–Mutated Non–Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study. *JCO* 42(30):3593–3605.
 42. Leighl NB, Akamatsu H, Lim SM, Cheng Y, Minchom AR, Marmarelis ME, Sanborn RE, Chih-Hsin Yang J, Liu B, John T, Massuti B, Spira AI, Xie J, Ghosh D, Alhadab A, i in. Subcutaneous amivantamab versus intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory EGFR–mutated, advanced non–small cell lung cancer. Primary results, including overall survival, from the global, phase 3, randomized controlled PALOMA-3 trial. *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*; 2024; Chicago. 1–18.
 43. Alexander M, Cheng Y, Lee S-H, Passaro A, Spira AI, Cho BC, Lim SM, Ohe Y, Nagrial A, Tan JL, Wainsztein V, Ramos E, del Rosario Garcia Campelo M, Akamatsu H, Nguyen D, i in. (2024) OA09.05 Subcutaneous vs Intravenous Amivantamab: Patient Satisfaction and Resource Utilization Results from the PALOMA-3 Study. *Journal of Thoracic Oncology* 19(10):S29.
 44. Janssen Research & Development, LLC. (2024) NCT05388669 A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Lazertinib With Subcutaneous Amivantamab Compared With Intravenous Amivantamab in Patients With EGFR-mutated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on Osimertinib and Chemotherapy. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05388669) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05388669> (22.11.2024).
 45. Janssen Research & Development, LLC. EUCTR2022-000525-25 A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Lazertinib with Subcutaneous Amivantamab Compared with Intravenous Amivantamab in Patients with EGFR-mutated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on Osimertinib and Chemotherapy. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-000525-25/PL> (17.12.2024).
 46. Mei T, Wang T, Xu T, Zhou Q. (2025) Comparing the Effectiveness and Safety of First-line Interventions in Patients With Advanced Epidermal Growth Factor Receptor-mutant Non-small Cell Lung Cancer, With Particular Focus on Brain Metastatic Status: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical Oncology* 40:.

47. Liu A, Wang X, Wang L, Zhuang H, Xiong L, Gan X, Wang Q, Tao G. (2024) EGFR-TKIs or EGFR-TKIs combination treatments for untreated advanced EGFR-mutated NSCLC: a network meta-analysis. *BMC Cancer* 24(1):1390.
48. Papassotiriou I, Kapogiannatos A, Makatsoris C, Bakogeorgou S, Mantogiannakou I, Roussou E, Souras G, Liakas D, Sergeantanis TN, Gavriatopoulou M, Ntanas-Stathopoulos I. (2024) Efficacy and Safety of Amivantamab in Advanced or Metastatic EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *JCM* 13(18):5489.
49. Zhang W, Zhang X, Zhao W, Guo Z, Liu X, Ye L, Chen Z, Xu K, Liu Y, Wang H, Zhao L, Zhang Q, Li Y, Chen X, He Y. (2024) What is the optimal first-line regimen for advanced non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor mutation: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Pulm Med* 24(1):620.
50. John, Anupa; Noronha, Vanita; Singh, Ajaykumar; Menon, Nandini; Prabhash, Kumar. Amivantamab: A narrative drug review. *Cancer Research, Statistics, and Treatment* 6(2):p 261-271, Apr–Jun 2023. | DOI: 10.4103/crst.crst_166_23. Dostęp: https://journals.lww.com/crst/fulltext/2023/06020/amivantamab__a_narrative_drug_review.13.aspx (10.4.2025).
51. EMA. ChPL Rybrevent (amiwantamab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rybrevent-epar-product-information_pl.pdf (21.4.2025).
52. Mei T, Wang T, Xu T, Zhou Q. (2025) Comparing the Effectiveness and Safety of First-line Interventions in Patients With Advanced Epidermal Growth Factor Receptor-mutant Non-small Cell Lung Cancer, With Particular Focus on Brain Metastatic Status: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical Oncology* 40:103776.
53. Liu A, Wang X, Wang L, Zhuang H, Xiong L, Gan X, Wang Q, Tao G. (2024) EGFR-TKIs or EGFR-TKIs combination treatments for untreated advanced EGFR-mutated NSCLC: a network meta-analysis. *BMC Cancer* 24(1):1390.
54. Zhang W, Zhang X, Zhao W, Guo Z, Liu X, Ye L, Chen Z, Xu K, Liu Y, Wang H, Zhao L, Zhang Q, Li Y, Chen X, He Y. (2024) What is the optimal first-line regimen for advanced non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor mutation: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Pulm Med* 24(1):620.
55. John A, Noronha V, Singh A, Menon N, Prabhash K. (2023) Amivantamab: A narrative drug review. *Cancer Research, Statistics, and Treatment* 6(2):261–271.
56. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) EMA/PRAC/565432/2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-23-26-october-2023_en.pdf (2.4.2025).
57. EMA. (2016) Carboplatin: CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - PSUSA/00000559/201601. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/psusa/carboplatin-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa00000559201601_pl.pdf (2.4.2025).
58. EMA. (2022) Carboplatin: CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - PSUSA/00000559/202201. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/psusa/carboplatin-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa00000559202201_pl.pdf (2.4.2025).
59. URPL. (2012) Komunikat Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Wycofanie z obrotu trzech (3) serii produktu leczniczego Alimta 500 mg (pemetreksed) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Dostęp: https://archiwum.urpl.gov.pl/sites/default/files/PL_DHCP_Letter_EU_04Apr2012.pdf (2.4.2025).
60. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) recommendations on signals adopted at the 8-11 January 2018 PRAC meeting - pemetrexed. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-8-11-january-2018-meeting_en.pdf (31.3.2021).
61. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) EMA/PRAC/532125/2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-september-03-october-2024_en.pdf (2.4.2025).
62. FDA. (2022) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Pemetrexed. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2701#> (2.4.2025).
63. Fu X, Zeng D, Li M, Wu J, Yang Y, Mao Q, Qiu W, Huang X, Fang Y, Jiang L, Hu P, Wu J, Liao W. (2025) Post-marketing safety surveillance of Amivantamab: a real world study based on the FDA adverse event reporting system. *Expert Opinion on Drug Safety* 1–9.

64. Liao Z, Luo C, Huang Y, Jiang Z, Wei H, Wang Y. (2025) Evaluation of the safety profile of amivantamab based on real-world evidence: a call to vigilance. *Expert Opinion on Drug Safety* 1–10.
65. Zhang J, Li W. (2025) Real-world pharmacovigilance analysis unveils the toxicity profile of amivantamab targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *BMC Pulm Med* 25(1):63.
66. Światowa Organizacja Zdrowia. VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (27.3.2025).
67. Girard N, Li W, Spira A, Feldman J, Mak M, Sauder M, Bozorgmehr F, Voon P, Yang C-T, Cundom J, Nieva J, Tomasini P, Cicin I, Romero T, Sheng S, i in. Preventing Moderate to Severe Dermatologic Adverse Events in First-line EGFR-mutant Advanced NSCLC Treated with Amivantamab Plus Lazertinib. Early Success of the COCOON Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 20, Issue 3, S14 - S16. *European Lung Cancer Congress*; 20251–12.
68. Spira AI, Paz-Ares L, Han J-Y, Shih J-Y, Masciaux C, Roy UB, Zugazagoitia J, Kim YJ, Chiu C-H, Kim S-W, Nadal E, Gil-Bazo I, Murphy SP, Anderson BG, Xia Y, i in. (2025) Preventing Infusion-Related Reactions With Intravenous Amivantamab—Results From SKIPPirr, a Phase 2 Study: A Brief Report. 2025 Jan 24:S1556-0864(25)00051-6. doi: 10.1016/j.jtho.2025.01.018. *Journal of Thoracic Oncology* S1556086425000516.
69. Centrum HTA. (2018) Analiza kliniczna. Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/053/AW/53_aw_ot.4331.7.2019_tagrisso_i_linia_analiza_kliniczna.pdf (13.2.2025).
70. Paz-Ares L, Tan E-H, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, Yang JC-H, Mok T, Lee KH, Lu S, Shi Y, Lee DH, Laskin J, Kim D-W, Laurie SA, i in. (2017) Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 28(2):270–277.
71. PTOK 2019. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej_20190517.pdf.
72. PubChem. (2024) National Center for Biotechnology Information. „PubChem Compound Summary for , Amivantamab”. Dostęp: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amivantamab> (7.10.2024).
73. PubChem. (2024) National Center for Biotechnology Information. „PubChem Compound Summary for CID 121269225, Lazertinib”. Dostęp: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lazertinib> (7.10.2024).
74. FDA. (2021) FDA Approves First Targeted Therapy for Subset of Non-Small Cell Lung Cancer. Dostęp: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-targeted-therapy-subset-non-small-cell-lung-cancer> (10.4.2025).
75. Lee S-H, Cho BC, Hayashi H, Filip E, Spira AI, Girard N, Kim YJ, Ostapenko Y, Danchaivijitr P, Liu B, Alip A, Korbenfeld E, Mourão Dias J, Lee KH, Xiong H, i in. (2024) OA02.05 Lazertinib vs Osimertinib in 1L EGFR-Mutant Advanced NSCLC: A Randomized, Double-Blind, Exploratory Analysis from MARIPOSA. *Journal of Thoracic Oncology* 19(10):S12.
76. Chouaid C, Bosquet L, Knott C, Li Z, Schaeffer M, Lin X, Schioppa C, Perualila N, Diels J, Quintero E, Galea F, Hultén A, Greystoke A. (2024) 656P Real-World (RW) frontline (1L) treatments (Tx) in patients (Pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertions (exon20ins) and adjusted comparisons versus PAPILLON study. *Annals of Oncology* 35:S1650.
77. Chouaid C, Bosquet L, Knott C, Li Z, Schaeffer M, Lin X, Schioppa CA, Perualila NJ, Diels J, Caparros EQ, Galea F, Hultén A, Greystoke A. (2025) Real-world frontline treatments in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor exon 20 insertions and adjusted comparisons versus amivantamab plus chemotherapy from the PAPILLON study. *Lung Cancer* 203:108548.
78. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, i in. (2018) Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 378(2):113–125.
79. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, Shah R, Cobo M, Lee KH, Cheema P, Tiseo M, i in. (2020) Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 382(1):41–50.
80. Ramalingam SS, Gray JE, Ohe Y, Cho BC, Vansteenkiste J, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, Shah R, Lee KH, Cheema P, Tiseo M, John T, Lin MC, i in. (2019) Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis. *Annals of Oncology* 30:v914–v915.
81. Cho BC, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, Lee KH, Planchard D, Vansteenkiste JF, Gray JE, Shah R, Cheema PK, Tiseo M, John T, Hodge R, i in. (2019) Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis. *Annals of Oncology* 30:ix198–ix199.

82. Leighl NB, Karaseva N, Nakagawa K, Cho B-C, Gray JE, Hovey T, Walding A, Rydén A, Novello S. (2020) Patient-reported outcomes from FLAURA: Osimertinib versus erlotinib or gefitinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cancer* 125:49–57.
83. Walding A, Skaltsa K, Casamayor M, Rydén A. (2022) Time to deterioration of patient-reported outcomes in non-small cell lung cancer: exploring different definitions. *Qual Life Res* 31(8):2535–2543.
84. Planchard D, Boyer MJ, Lee J-S, Dechaphunkul A, Cheema PK, Takahashi T, Gray JE, Tiseo M, Ramalingam SS, Todd A, McKeown A, Rukazenzov Y, Ohe Y. (2019) Postprogression Outcomes for Osimertinib versus Standard-of-Care EGFR-TKI in Patients with Previously Untreated EGFR-mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research* 25(7):2058–2063.
85. Gray JE, Okamoto I, Sriuranpong V, Vansteenkiste J, Imamura F, Lee JS, Pang Y-K, Cobo M, Kasahara K, Cheng Y, Nogami N, Cho EK, Su WC, Zhang G, Huang X, i in. (2019) Tissue and Plasma EGFR Mutation Analysis in the FLAURA Trial: Osimertinib versus Comparator EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research* 25(22):6644–6652.
86. Ohe Y, Imamura F, Nogami N, Okamoto I, Kurata T, Kato T, Sugawara S, Ramalingam SS, Uchida H, Hodge R, Vowler SL, Walding A, Nakagawa K. (2019) Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 49(1):29–36.
87. Cheng Y, He Y, Li W, Zhang H, Zhou Q, Wang B, Liu C, Walding A, Saggese M, Huang X, Fan M, Wang J, Ramalingam SS. (2021) Osimertinib Versus Comparator EGFR TKI as First-Line Treatment for EGFR-Mutated Advanced NSCLC: FLAURA China, A Randomized Study. *Targ Oncol* 16(2):165–176.
88. Johnson M, Serra Traynor C, Vishwanathan K, Overend P, Hartmaier R, Markovets A, Chmielecki J, Mugundu GM, Barrett JC, Tomkinson H, Ramalingam SS. (2024) Longitudinal Circulating Tumor DNA Modeling to Predict Disease Progression in First-Line Mutant Epidermal Growth Factor Receptor NON-SMALL Cell Lung Cancer. *Clin Pharma and Therapeutics* 115(2):349–360.
89. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, Bohnet S, Zhou C, Lee KH, Nogami N, Okamoto I, Leighl N, Hodge R, McKeown A, Brown AP, i in. (2018) CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 36(33):3290–3297.
90. Bischoff H, Zhou C, Imamura F, Cheng Y, Okamoto I, Cho B, Lin M, Majem M, Gautschi O, Gray J, Boyer M, Chmielecki J, Hartmaier R, Bulusu K, Barrett J, i in. (2020) Early Clearance of Plasma EGFR Mutations As a Predictor of Response to Osimertinib and Comparator EGFR-TKIs in the Flaura Trial. *Oncology research and treatment* (43):122.
91. Bischoff H, Bohnet S, Reinmuth N, Rückert A, Meyer zum Büschenfelde C. (2019) Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study. *Oncol Res Treat* 42(Suppl. 4):132–133.
92. Bischoff H, Bohnet S, Reinmuth N, Ruckert A, Meyer zum Büschenfelde C, Büschenfelde C, Hodge R, Rukazenzov Y, Ramalingam S. (2019) Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): final overall survival analysis. *Oncol Res Treat* 42(Suppl. 4):77.
93. Bischoff H, Ruckert A, Reinmuth N, Grohe C, Bohnet C. Osimertinib (OSI) vs Standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. *Conference: 33. Deutscher Krebskongress; 2018; DKK. Germany. Oncology Research and Treatment*,41(Supplement 1):187.
94. Brown H, Vansteenkiste J, Nakagawa K, Cobo M, John T, Barker C, Kohlmann A, Todd A, Saggese M, Chmielecki J, Markovets A, Scott M, Ramalingam SS. (2020) Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Untreated EGFR Mutated Advanced NSCLC and Response to Osimertinib Versus Comparator in FLAURA. *Journal of Thoracic Oncology* 15(1):138–143.
95. Cho BC, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Sriuranpong V, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Lee J-S, Mann H, i in. (2019) Osimertinib versus Standard of Care EGFR TKI as First-Line Treatment in Patients with EGFRm Advanced NSCLC: FLAURA Asian Subset. *Journal of Thoracic Oncology* 14(1):99–106.
96. Cho BC, Cheng Y, Zhou C, Ohe Y, Imamura F, Lin M-C, Majem M, Shah R, Rukazenzov Y, Todd A, Markovets A, Barrett C, Chmielecki J, Gray JE, Ramalingam SS. (2018) Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: Preliminary data from the phase III FLAURA study. *Annals of Oncology* 29:ix177.
97. Cho BC, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Sriuranpong V, Imamura F, Ohe Y, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cheng Y, Cho EK, Jye VP, Lee J-S, i in. (2017) Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFR-TKI sensitising mutation (EGFRm) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): FLAURA Asian subset. *Annals of Oncology* 28:x190.
98. Cheng Y, He Y, Li W, Zhang H-L, Zhou Q, Wang B, Liu C, Walding A, Saggese M, Huang X, Liu Y, Su R, Ramalingam SS. (2020) 1295P Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFR mutated (EGFRm) advanced NSCLC: FLAURA China study overall survival (OS). *Annals of Oncology* 31:S838–S839.

99. Dyer M, Green M, Jones Simon, Hodge R. (2019) Estimating long-term survival of previously untreated patients with EGFR mutation-positive (EGFRm) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received osimertinib in the FLAURA study. *JCO* 37(15_suppl):e20560–e20560.
100. Grohé C, Bischoff H, Bohnet S, Meyer zum Büschenfelde C, Reinmuth N, Rückert A. (2018) Osimertinib vs standard of care EGFR-TKI as first-line therapy in patients with untreated EGFRm advanced NSCLC: FLAURA post-progression outcomes. *Oncol Res Treat* 41(4):269.
101. Gray JE, Peled N, Markovets A, Nogami N, Lee J-S, Cho BC, Chewaskulyong B, Majem M, Reungwetwattana T, Vishwanathan K, Todd A, Rukazenzov Y, Johnson M, Barrett C, Chmielecki J, i in. (2019) Longitudinal circulating tumour DNA (ctDNA) monitoring for early detection of disease progression and resistance in advanced NSCLC in FLAURA. *Annals of Oncology* 30:v921–v922.
102. Gray J, Okamoto I, Sriuranpong V, Vansteenkiste J, Imamura F, Lee JS, Pang Y, Cobo M, Kasahara K, Hodge R, Lentricchia B, Dearden S, Ramalingam S. (2017) OA 05.02 Osimertinib vs SoC EGFR-TKI as First-Line Treatment in Patients with EGFRm Advanced NSCLC (FLAURA): Plasma ctDNA Analysis. *Journal of Thoracic Oncology* 12(11):S1754–S1755.
103. Leigh N, Karaseva N, Nakagawa K, Cho B, Gray E, Hovey T, Walding A, Rydén A, Novello S. Patient-reported outcomes from FLAURA: Osimertinib versus standard of care (SoC) epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). 2018; 13 (4 Supplement 1):S81–S82.
104. Ohe Y, Ramalingam S, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Dechaphunkul A, Lee KH, Imamura F, Nogami N, Cheng Y, Cho BC, Cho EK, Vansteenkiste J, Voon PJ, Zhou C, Gray J, i in. Osimertinib vs standard of care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. *3rd European Society for Medical Oncology Asia Congress*; 2017; Singapore. *Annals of Oncology*,28:x125.
105. Planchard D, Boyer M, Lee, Dechaphunkul A, Cheema P, Takahashi T, Todd A, McKeown A, Rukazenzov Y, Ohe Y. Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with untreated EGFRm advanced NSCLC: FLAURA post-progression outcomes. *8th European Lung Cancer Congress*; 2018; Switzerland. 13 (4 Supplement 1):S72–S73.
106. Planchard D, Boyer M, Lee J-S, Dechaphunkul A, Cheema P, Takahashi T, Todd A, McKeown A, Rukazenzov Y, Ohe Y. (2018) Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with untreated EGFRm advanced NSCLC: FLAURA post-progression outcomes. *Annals of Oncology* 29:ix150.
107. Zhou C, Imamura F, Cheng Y, Okamoto I, Cho BC, Lin MC, Majem M, Gautschi O, Gray JE, Boyer MJ, Chmielecki J, Hartmaier R, Bulusu K, Barrett JC, Hodge R, i in. (2019) Early clearance of plasma EGFR mutations as a predictor of response to osimertinib and comparator EGFR-TKIs in the FLAURA trial. *JCO* 37(15_suppl):9020–9020.
108. Zhou C, Cheng Y, He Y, Li W, Zhang H, Zhou Q, Wang B, Liu C, Ramalingam S, Walding A, Saggese M, Wang J, Fan M, Wu Y. (2018) P1.01-112 Osimertinib vs Standard of Care (SoC) EGFR-TKI as First-Line Treatment in Chinese Patients With EGFRm Advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 13(10):S507–S508.
109. Ramalingam SS, Cheng Y, Zhou C, Ohe Y, Imamura F, Cho BC, Lin M-C, Majem M, Shah R, Rukazenzov Y, Todd A, Markovets A, Barrett JC, Chmielecki J, Gray J. (2018) Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: Preliminary data from the phase III FLAURA study. *Annals of Oncology* 29:viii740.
110. Ramalingam S, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Dechaphunkul A, Lee KH, Imamura F, Nogami N, Ohe Y, Cheng Y, Cho BC, Cho EK, Vansteenkiste JF, Voon PJ, Zhou C, Gray J, i in. (2017) Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. *Annals of Oncology* 28:v635.
111. Ramalingam SS, Rukazenzov Y, Thomas K, Soria J-C. (2015) AZD9291, a Third Generation EGFR Inhibitor, Versus Gefitinib or Erlotinib in Treatment-Naïve Patients (PTS) with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring an Egfr-Tki-Sensitising Mutation (EGFRM): a Randomised, Phase Iii Study (FLAURA). *Annals of Oncology* 26:i29.
112. Ramalingam SS, Rukazenzov Y, Thomas K, Soria J-C. (2015) A randomized, phase III study (FLAURA) of AZD9291, a novel EGFR-TKI, versus gefitinib or erlotinib in treatment-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer and an EGFR-TKI-sensitizing mutation. *JCO* 33(15_suppl):TPS8102–TPS8102.
113. Reinmuth N, Bischoff H, Bohnet S, Meyer zum Büschenfelde C, Rückert A, Hodge R, Rukazenzov Y, Ramalingam S. (2020) Osimertinib vs Comparator EGFR-TKI As First-Line Treatment for EGFRm Advanced NSCLC (Flaura): Final Overall Survival Analysis. *Oncol Res Treat* 43(Suppl. 1):116.
114. Reungwetwattana T, Gray J, Markovets A, Nogami N, Lee JS, Cho BC, Chewaskulyong B, Majem M, Peled N, Vishwanathan K, Todd A, Rukazenzov Y, Johnson M, Barrett C, Chmielecki J, i in. (2019) Longitudinal circulating tumour DNA (ctDNA) monitoring for early detection of disease progression and resistance in advanced NSCLC in FLAURA. *Annals of Oncology* 30:ix199.
115. Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Dols MACobo, Cho EK, Bertolini A, Bohnet S, Zhou C, Lee KH, Nogami N, Okamoto I, Leigh N, Hodge R, McKeown A, i in. (2017) CNS response to osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFR-TKI sensitising mutation (EGFRm)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Data from the FLAURA study. *Annals of Oncology* 28:x189.

116. AstraZeneca. (2025) NCT02296125 A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess the Safety and Efficacy of AZD9291 Versus a Standard of Care Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor as First Line Treatment in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02296125> (7.4.2025).
117. AstraZeneca. EUCTR2014-002694-11 A phase III, double-blind, randomised study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus a standard of care Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor as first-line treatment in patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive, locally advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002694-11/PL> (7.4.2025).
118. Gadgeel, Cho B, Lu S, Filip E, Hayashi H, Spira A, Besse B, Thomas M, Owen S, Kim Y, Lee S-H, Dias J, Lee Y-G, Zhao Y, Fang Y, i in. Amivantamab Plus Lazertinib vs Osimertinib 1L EGFR+ NSCLC in First-line EGFR-mutant Advanced NSCLC: Longer Follow-up of the MARIPOSA Study. *World Conference on Lung Cancer*, 2024; San Diego. 1–15.

Spis rysunków, tabel i wykresów

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA	30
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukania przeprowadzona w marcu 2025 roku.....	31
Rysunek 3.	Schemat badania PAPILLON przeprowadzonego w populacji EGFRex20 1L	34
Rysunek 4.	Schemat badania MARIPOSA przeprowadzonego w populacji cEGFR 1L	36
Rysunek 5.	Schemat badania MARIPOSA-2 przeprowadzonego w populacji cEGFR 2L+	39
Rysunek 6.	Schemat badania PALOMA-2 przeprowadzonego w populacji cEGFR 1L dla amiwantamabu stosowanego podskórnie	43
Rysunek 7.	Schemat badania PALOMA-3 przeprowadzonego w populacji cEGFR po OZM i chemioterapii dla amiwantamabu stosowanego podskórnie	46
Rysunek 8.	Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego – aktualizacja przeszukania przeprowadzona 17 lutego 2025 roku	188
Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS	19
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy klinicznej	21
Tabela 3.	Badania i publikacje włączone do analizy klinicznej	28
Tabela 4.	Skrócona ocena wiarygodności badania PAPILLON wg skali Cochrane (RoB2)	33
Tabela 5.	Skrócona ocena wiarygodności badania MARIPOSA wg skali Cochrane (RoB2)	36
Tabela 6.	Skrócona ocena wiarygodności badania MARIPOSA-2 wg skali Cochrane (RoB2)	39
Tabela 7.	Ocena homogeniczności badań MARIPOSA i FLAURA w zakresie metodyki	40
Tabela 8.	Ocena homogeniczności badań MARIPOSA i FLAURA w zakresie charakterystyk populacji	41
Tabela 9.	Ocena homogeniczności badań MARIPOSA i FLAURA w zakresie interwencji w grupie kontrolnej	41
Tabela 10.	Skrócona ocena wiarygodności badania PALOMA-3 wg skali Cochrane (RoB2)	45
Tabela 11.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [6, 15]	47
Tabela 12.	Estymowany odsetek pacjentów z raportowanym przeżyciem wolnym od progresji (PFS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [6, 15]	47
Tabela 13.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [6–8, 15]	49
Tabela 14.	Estymowany odsetek pacjentów z raportowanym przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [6, 15]	51
Tabela 15.	Odpowiedź na leczenie dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [6, 15]	52
Tabela 16.	Czas trwania odpowiedzi (DoR) i czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [6, 15]	53
Tabela 17.	Czas do kolejnej terapii (TTST) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [10, 15]	54
Tabela 18.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [6, 10, 15]	55
Tabela 19.	Zaprzestanie terapii dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [6]	55
Tabela 20.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [6]	56
Tabela 21.	Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane u ≥15% pacjentów dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) [6]	57

Tabela 22.	Poszczególne zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFR ²⁰ 1L (PAPILLON) [6].....	59
Tabela 23.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u ≥ 2 pacjentów dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFR ²⁰ 1L (PAPILLON) [6].....	61
Tabela 24.	Czas do objawowej progresji choroby (TTSP) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFR ²⁰ 1L (PAPILLON) [9, 15].....	62
Tabela 25.	Odsetek pacjentów z poprawą lub stabilną oceną jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFR ²⁰ 1L (PAPILLON) [9, 15].....	62
Tabela 26.	Czas do utrzymującego się pogorszenia funkcjonowania fizycznego (ocena z wykorzystaniem kwestionariusza PROMIS-PF 8c) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFR ²⁰ 1L (PAPILLON) [9].....	63
Tabela 27.	Czas do pogorszenia objawów dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFR ²⁰ 1L (PAPILLON) [15].....	64
Tabela 28.	Przeżycie wolne od progresji (PFS w ocenie BICR) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16, 24, 28].....	64
Tabela 29.	Estymowany odsetek pacjentów z raportowanym przeżyciem wolnym od progresji (PFS) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16, 28].....	64
Tabela 30.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16–18, 28, 29].....	65
Tabela 31.	Estymowany odsetek pacjentów z raportowanym przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16, 28].....	65
Tabela 32.	Odpowiedź na leczenie w ocenie BICR dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16, 28].....	66
Tabela 33.	Czas trwania odpowiedzi (DoR) w ocenie BICR dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16, 28].....	67
Tabela 34.	Czas do kolejnej terapii (TTST) dla porównania AMI IV + LAZ vs w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16, 18, 20].....	68
Tabela 35.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16, 18, 28].....	68
Tabela 36.	Zaprzestanie terapii dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [17].....	69
Tabela 37.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16].....	71
Tabela 38.	Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16, 17].....	72
Tabela 39.	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16].....	75
Tabela 40.	Poszczególne zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16].....	75
Tabela 41.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u $\geq 1\%$ pacjentów dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [16].....	76
Tabela 42.	Czas do objawowej progresji choroby (TTSP) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [17, 19].....	77
Tabela 43.	Odsetek pacjentów z poprawą lub stabilną oceną jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [19].....	78
Tabela 44.	Średnie najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany względem baseline wyników oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 oraz NSCLC-SAQ dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [19].....	78
Tabela 45.		81
Tabela 46.		81

Tabela 47.		81
Tabela 48.		82
Tabela 49.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30, 37]	82
Tabela 50.	Estymowany odsetek pacjentów z raportowanym przeżyciem wolnym od progresji (PFS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30, 37]	82
Tabela 51.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30, 31, 37]	83
Tabela 52.	Estymowany odsetek pacjentów z raportowanym przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [31, 37]	83
Tabela 53.	Odpowiedź na leczenie dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30, 37]	84
Tabela 54.	Czas trwania odpowiedzi (DoR) w ocenie BICR dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30, 37]	85
Tabela 55.	Czas do kolejnej terapii (TTST) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [31, 37]	85
Tabela 56.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [31, 33]	86
Tabela 57.	Zaprzestanie terapii dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30, 37]	87
Tabela 58.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30]	89
Tabela 59.	Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane u ≥15% pacjentów dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30]	90
Tabela 60.	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30]	92
Tabela 61.	Poszczególne zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) raportowane u ≥15% pacjentów dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30]	92
Tabela 62.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u ≥2 pacjentów dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30]	93
Tabela 63.	Czas do objawowej progresji choroby (TTSP) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [31, 32, 37]	95
Tabela 64.	Odsetek pacjentów z poprawą lub stabilną oceną jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [32]	95
Tabela 65.	Czas do utrzymującego się pogorszenia objawów (ocena z wykorzystaniem kwestionariusza NSCLC-SAQ) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [32]	96
Tabela 66.	Czas do utrzymującego się pogorszenia funkcjonowania fizycznego (ocena z wykorzystaniem kwestionariusza PROMIS-PF 8c) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [32]	97
Tabela 67.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41]	98
Tabela 68.	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły przeciwciała powstałe podczas leczenia dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41]	100
Tabela 69.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41]	100
Tabela 70.	Odpowiedź na leczenie dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41, 42]	101

Tabela 71.	Czas trwania odpowiedzi (DoR) i czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41].....	101
Tabela 72.	Odpowiedź na leczenie dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH – analiza w podgrupach (PALOMA-3) [41].....	102
Tabela 73.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41].....	104
Tabela 74.	Zaprzestanie terapii dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41].....	104
Tabela 75.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41].....	105
Tabela 76.	Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane u ≥15% pacjentów dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41].....	106
Tabela 77.	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41].....	107
Tabela 78.	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i krwawienia dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH – w zależności od stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej (PALOMA-3) [41].....	108
Tabela 79.	Poszczególne zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) raportowane u ≥15% pacjentów dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41].....	109
Tabela 80.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u ≥2 pacjentów dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41].....	109
Tabela 81.	Czas trwania podania leku i wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [43].....	110
Tabela 82.	Wyniki oceny satysfakcji pacjenta z formy podania leku (zmodyfikowany kwestionariusz TASQ) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [41–43].....	111
Tabela 83.	Wyniki oceny satysfakcji pacjenta z formy podania AMI SC pacjentom z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3) [43]	112
Tabela 84.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki w I linii leczenia AMI SC + LAZ w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) [38].....	113
Tabela 85.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w I linii leczenia AMI SC + LAZ w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) [38].....	114
Tabela 86.	Przeżycie całkowite (OS) w I linii leczenia AMI SC + LAZ w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) [38].....	114
Tabela 87.	Odpowiedź na leczenie I linii AMI SC + LAZ w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) [38].....	114
Tabela 88.	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi (DoR) w I linii leczenia AMI SC + LAZ w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) [38].....	115
Tabela 89.	Zaprzestanie terapii dla porównania AMI SC + LAZ w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) [38]	115
Tabela 90.	Zdarzenia niepożądane w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) [38]	115
Tabela 91.	Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane u ≥20% pacjentów w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) [38].....	116
Tabela 92.	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania raportowane u pacjentów w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) [38].....	116
Tabela 93.	Charakterystyka i wnioski z włączonych przeglądów systematycznych	119
Tabela 94.	Zestawienie odnalezionych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania AMI, KAR, PMX i LAZ.....	121

Tabela 95.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance	122
Tabela 96.	Badania oceniające bezpieczeństwo stosowania AMI na podstawie danych raportowanych w publicznie dostępnym systemie zgłaszania AE amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FAERS)	123
Tabela 97.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych substancji czynnych stosowanych w ramach ocenianej interwencji na podstawie danych WHO [66].....	124
Tabela 98.	Charakterystyka wyjściowa populacji z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR leczonych AMI IV + LAZ w I linii, w zależności od stosowanej profilaktyki dermatologicznych zdarzeń niepożądanych (dermAe) – badanie COCOON [67]	128
Tabela 99.	Częstość występowania dermAe ≥ 2 . stopnia w czasie pierwszych 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia AMI IV + LAZ w I linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR – badanie COCOON [67].....	128
Tabela 100.	Częstość występowania dermAe ≥ 2 . stopnia w czasie pierwszych 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia AMI IV + LAZ w I linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR – badanie COCOON, analiza w podgrupach [67].....	128
Tabela 101.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawkowania AMI lub LAZ w I linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR – badanie COCOON [67]	129
Tabela 102.	Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH, którzy otrzymali deksametazon w dawce 8 mg przed podaniem AMI IV + LAZ – badanie SKIPirr [68].....	132
Tabela 103.	Zdarzenia niepożądane związane z dożylnym podaniem leku (IRR) w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH, którzy otrzymali deksametazon w dawce 8 mg przed podaniem AMI IV + LAZ – badanie SKIPirr [68].....	133
Tabela 104.	Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH, którzy otrzymali deksametazon w dawce 8 mg przed podaniem AMI IV + LAZ – badanie SKIPirr [68]	133
Tabela 105.	Podsumowanie najważniejszych wyników porównania bezpośredniego AMI IV + KAR + PMX vs P-CTH w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20 (EGFRex20 1L).....	147
Tabela 106.	Podsumowanie najważniejszych wyników porównania bezpośredniego AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR (cEGFR 1L).....	147
Tabela 107.	Podsumowanie najważniejszych wyników porównania bezpośredniego AMI IV + KAR + PMX vs P-CTH w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM, inhibitora EGFR III generacji (cEGFR 2L+)	148
Tabela 108.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej.....	155
Tabela 109.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed).....	173
Tabela 110.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase.....	173
Tabela 111.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane	174
Tabela 112.	Przeszukanie pozostałych źródeł informacji medycznej.....	175
Tabela 113.	Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia	175
Tabela 114.	Publikacje włączone w ramach przeszukania dla komparatora.....	186
Tabela 115.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie aktualizacyjne na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego	189
Tabela 116.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie aktualizacyjne na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego.....	190
Tabela 117.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie aktualizacyjne na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego.....	191
Tabela 118.	Ocena badania PAPILLON pod kątem ryzyka błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2.....	214
Tabela 119.	Ocena badania MARIPOSA pod kątem ryzyka błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2.....	216
Tabela 120.	Ocena badania MARIPOSA-2 pod kątem ryzyka błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2.....	219
Tabela 121.	Ocena badania FLAURA pod kątem ryzyka błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2.....	221

Tabela 122.	Ocena wiarygodności badania PALOMA-2 z zastosowaniem skali NICE	224
Tabela 123.	Ocena badania PALOMA-3 pod kątem ryzyka błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2.....	224
Tabela 124.	Ocena wiarygodności włączonych przeglądów systematycznych z wykorzystaniem narzędzia AMSTAR II.....	227
Tabela 125.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20 (populacja EGFRex20 1L) – analiza w podgrupach [6]	229
Tabela 126.	Kolejne terapie systemowe, z uwzględnieniem cross-over, dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20 (populacja EGFRex20 1L) [6]	231
Tabela 127.	Ekspozycja na leczenie dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20 (populacja EGFRex20 1L) [10, 15].....	232
Tabela 128.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR (populacja cEGFR 1L) – analiza w podgrupach [16].....	233
Tabela 129.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR – analiza w podgrupach [17]	234
Tabela 130.	Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej (icPFS) dla porównania AMI IV + LAZ vs w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [17].....	235
Tabela 131.	Wewnątrzczaszkowa ogólna odpowiedź na leczenie (icORR) w ocenie BICR dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [17]	236
Tabela 132.	Czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (iDoR) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)[17].....	236
Tabela 133.	Kolejne terapie systemowe dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR (populacja cEGFR 1L) [17].....	237
Tabela 134.	Czas trwania leczenia pacjentów, którzy kontynuowali leczenie >28 dni po wystąpieniu progresji choroby dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR (populacja cEGFR 1L) [20].....	237
Tabela 135.	Ekspozycja na leczenie dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR (populacja cEGFR 1L) [16, 118].....	238
Tabela 136.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BICR dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM (populacja cEGFR 2L+) – analiza w podgrupach [30].....	239
Tabela 137.	Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej (icPFS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30, 37].....	241
Tabela 138.	Estymowany odsetek pacjentów z raportowanym przeżyciem wolnym od progresji wewnątrzczaszkowej (icPFS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30].....	241
Tabela 139.	Kolejne terapie systemowe dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM (populacja cEGFR 2L+) [31].....	242
Tabela 140.	Ekspozycja na leczenie dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM (populacja cEGFR 2L+) [31, 33].....	243
Tabela 141.	Ekspozycja na leczenie dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH [41].....	244
Tabela 142.		244
Wykres 1.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BICR dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON)	48
Wykres 2.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON)	48
Wykres 3.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L (PAPILLON) – analizy z uwzględnieniem cross-over z grupy kontrolnej na AMI.....	50

Wykres 4.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFR ²⁰ 1L (PAPILLON) – analiza bez uwzględnienia cross-over	51
Wykres 5.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFR ²⁰ 1L (PAPILLON) – dane dla dłuższego okresu obserwacji, analiza bez uwzględnienia cross-over	51
Wykres 6.	Czas trwania odpowiedzi (DoR) na leczenie w ocenie BICR dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFR ²⁰ 1L (PAPILLON)	53
Wykres 7.	Czas do kolejnej terapii (TTST) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFR ²⁰ 1L (PAPILLON)	54
Wykres 8.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFR ²⁰ 1L (PAPILLON)	55
Wykres 9.	Czas do objawowej progresji choroby (TTSP) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFR ²⁰ 1L (PAPILLON)	62
Wykres 10.	Czas do wystąpienia utrzymującego się pogorszenia funkcjonowania fizycznego (ocena z wykorzystaniem kwestionariusza PROMIS-PF 8c) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji EGFR ²⁰ 1L (PAPILLON)	63
Wykres 11.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)	65
Wykres 12.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)	66
Wykres 13.	Czas trwania odpowiedzi (DoR) u pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)	67
Wykres 14.	Czas do kolejnej terapii (TTST) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)	68
Wykres 15.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)	69
Wykres 16.	Czas do wystąpienia głównych zdarzeń niepożądanych w ramieniu AMI IV + LAZ w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)	77
Wykres 17.	Czas do objawowej progresji choroby (TTSP) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)	78
Wykres 18.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany względem baseline globalnej oceny stanu zdrowia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)	79
Wykres 19.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany względem baseline funkcjonowania poznawczego mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)	79
Wykres 20.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany względem baseline odczuwania objawów (duszności, bólu i kaszlu) mierzonej za pomocą kwestionariusza NSCLC-SAQ dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)	80
Wykres 21.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany względem baseline ogólnej oceny mierzonej za pomocą kwestionariusza NSCLC-SAQ dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)	80
Wykres 22.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BICR dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)	83
Wykres 23.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)	84
Wykres 24.	Czas do kolejnej terapii (TTST) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+	86
Wykres 25.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)	87
Wykres 26.	Stopień nasilenia i czas wystąpienia zdarzeń hematologicznych dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)	94
Wykres 27.	Czas do objawowej progresji choroby (TTSP) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)	95
Wykres 28.	Czas do utrzymującego się pogorszenia objawów (ocena z wykorzystaniem kwestionariusza NSCLC-SAQ) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)	96
Wykres 29.	Czas do utrzymującego się pogorszenia funkcjonowania fizycznego (ocena z wykorzystaniem kwestionariusza PROMIS-PF 8c) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)	97

Wykres 30.	Krzywe zależności stężenia od czasu dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3).....	99
Wykres 31.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetiki (stężenie AMI w osoczu/surowicy obserwowane bezpośrednio przed kolejnym podaniem leku) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3).....	99
Wykres 32.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetiki (pole pod krzywą zależności stężenia od czasu) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3).....	99
Wykres 33.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3).....	100
Wykres 34.	Czas trwania odpowiedzi (DoR) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3).....	102
Wykres 35.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (DoR*) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3).....	102
Wykres 36.	Odpowiedź na leczenie dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH – analiza w podgrupach (PALOMA-3).....	103
Wykres 37.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH (PALOMA-3).....	104
Wykres 38.	Działania profilaktyczne stosowane w ramach badań klinicznych dla amiwantamabu w zakresie zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.....	126
Wykres 39.	Częstość występowania dermAE ≥ 2 . stopnia w czasie pierwszych 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia AMI IV + LAZ w I linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR – badanie COCOON.....	130
Wykres 40.	Częstość występowania dermAE ≥ 2 . stopnia w czasie pierwszych 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia AMI IV + LAZ w I linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR – badanie COCOON, analiza w podgrupach.....	130
Wykres 41.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BICR dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20 (populacja EGFRex20 1L) – analiza w podgrupach.....	230
Wykres 42.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20 (populacja EGFRex20 1L) – analiza w podgrupach.....	231
Wykres 43.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BICR dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR (populacja cEGFR 1L) – analiza w podgrupach.....	234
Wykres 44.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR – analiza w podgrupach.....	235
Wykres 45.	Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej (icPFS) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA).....	236
Wykres 46.	Czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (iDoR) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA).....	237
Wykres 47.	Czas trwania leczenia pacjentów, którzy kontynuowali leczenie >28 dni po wystąpieniu progresji choroby dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR (populacja cEGFR 1L).....	238
Wykres 48.	Czas do zaprzestania terapii dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR (populacja cEGFR 1L).....	238
Wykres 49.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BICR dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM (populacja cEGFR 2L+) – analiza w podgrupach.....	240
Wykres 50.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM (populacja cEGFR 2L+) – analiza w podgrupach.....	241

Wykres 51.	Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej (icPFS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2).....	242
Wykres 52.	Czas do zaprzestania terapii dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM (populacja cEGFR 2L+).....	243
Wykres 53.	Czas do zaprzestania terapii dla porównania AMI SC + LAZ vs AMI IV + LAZ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM i P-CTH	244

Aneks A. Wyniki przeszukań

A.1. Strategia wyszukiwania badań

Tabela 109.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik	Aktualizacja
1.	amivantamab	151	181
2.	"JNJ-61186372"	13	13
3.	"JNJ 61186372"	13	13
4.	JNJ61186372	11	11
5.	"CNTO-4424"	1	1
6.	"CNTO 4424"	1	1
7.	CNTO4424	1	1
8.	"JNJ-611"	1	1
9.	"JNJ 611"	1	1
10.	JNJ611	0	0
11.	"JNJ-372"	2	2
12.	"JNJ 372"	2	2
13.	JNJ372	2	2
14.	"JNJ-6372"	1	1
15.	"JNJ 6372"	1	1
16.	JNJ6372	0	0
17.	Rybrevant	151	181
18.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	154	184
19.	(#18) AND (("2024/10/01"[Date - Entry] : "3000"[Date - Entry]))	nd	33
Data przeszukania: 18 października 2024 roku Data aktualizacji przeszukania: 13 marca 2025 roku			

Tabela 110.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik	Aktualizacja
1.	(amivantamab/exp OR amivantamab) AND [embase]/lim	573	663
2.	'JNJ-61186372'	82	82
3.	'JNJ 61186372'	82	82
4.	JNJ61186372	46	46
5.	'CNTO-4424'	0	0
6.	'CNTO 4424'	0	0
7.	CNTO4424	0	0
8.	'JNJ-611'	0	0
9.	'JNJ 611'	0	0
10.	JNJ611	0	0

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik	Aktualizacja
11.	"JNJ-372"	31	31
12.	"JNJ 372"	31	31
13.	JNJ372	27	27
14.	"JNJ-6372"	3	3
15.	"JNJ 6372"	3	3
16.	JNJ6372	1	1
17.	Rybrevant	38	38
18.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	593	683
19.	#18 AND [01-10-2024]/sd NOT [01-04-2025]/sd	nd	98
Data przeszukania: 17 października 2024 roku Data aktualizacji przeszukania: 13 marca 2025 roku			

Tabela 111.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik	Aktualizacja
1.	amivantamab	46	64
2.	MeSH descriptor: [amivantamab] explode all trees	0	0
3.	"JNJ-61186372"	0	0
4.	"JNJ 61186372"	15	17
5.	JNJ61186372	0	0
6.	"COTO-4424"	0	0
7.	"COTO 4424"	2	2
8.	COTO4424	0	0
9.	"JNJ-611"	0	0
10.	"JNJ 611"	0	0
11.	JNJ611	0	0
12.	"JNJ-372"	0	0
13.	"JNJ 372"	5	5
14.	JNJ372	0	0
15.	"JNJ-6372"	0	0
16.	"JNJ 6372"	1	1
17.	JNJ6372	0	0
18.	Rybrevant	3	3
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	52	70
20.	#19 with Cochrane Library publication date from Oct 2024 to Apr 2025	nd	20
Data przeszukania: 17 października 2024 roku Data aktualizacji przeszukania: 13 marca 2025 roku			

A.2. Przeszukanie stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 112.
Przeszukanie pozostałych źródeł informacji medycznej

Towarzystwo naukowe / producent leków / agencja	Wyniki wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data ostatniego przeszukania
Towarzystwa naukowe		
ASCO (https://meetinglibrary.asco.org/)	27 (3) ^a	14.03.2025
AACR (https://www.aacr.org/)	66 (0)	14.03.2025
ESMO Meeting Resources (http://oncologypro.esmo.org/)	36 (9) ^a	14.03.2025
European Cancer Summit (https://www.europeancancer.org/summit/)	przeszukanie ręczne (0)	14.03.2025
PTOK (https://ptok.pl/strona_glowna)	przeszukanie ręczne (0)	14.03.2025
PUO (http://www.puo.pl/)	przeszukanie ręczne (0)	14.03.2025
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji		
NICE (https://www.nice.org.uk/)	7 (0)	14.03.2025
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	przeszukanie ręczne (3)	14.03.2025
FDA (https://www.fda.gov/)	przeszukanie ręczne (0)	14.03.2025
clinicaltrials.gov (https://clinicaltrials.gov/)	36 (5) ^b	14.03.2025
Rejestr badań EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/)	11 (5) ^b	14.03.2025
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków		
https://www.janssencience.com/resources/congress-materials	54 (26) ^a	16.04.2025

a) Zakwalifikowane pozycje stanowiły duplikaty względem pozycji odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznej.
b) W tym 2 włączone pozycje i 3 pozycje, które stanowiły duplikaty względem publikacji odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznej.
c) W tym 3 prezentacje konferencyjne i 2 postery konferencyjne do badania PAPILLON, 6 prezentacji i 4 postery konferencyjne do badania MARIPOSA, 3 prezentacje i 3 postery konferencyjne do badania MARIPOSA-2, 1 abstrakt, 1 poster i 1 prezentacja konferencyjna do badania PALOMA-2 oraz 2 prezentacje konferencyjne do badania PALOMA-3.

A.3. Badania wykluczone

Tabela 113.
Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Albarrán-Artahona 2022	Populacja	Niezgodna populacja (doniesienie konferencyjne dot. badania RWD do którego włączono pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami EGFRex20 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii).	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:S474-S475.
2.	George 2024	Populacja	Niezgodna populacja (seria 3 przypadków, brak informacji nt. potwierdzenia obecności mutacji EGFR u pacjentów).	Erosive pustular dermatosis-like eruption of the scalp secondary to amivantamab: A case series. JAAD Case Rep. 2024 Jan 17;47:72-79.

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
3.	Kim 2022	Populacja	Niegodna populacja (doniesienie konferencyjne, nt. leczenia pacjentów z NDRP z mutacjami EGFRex20, u których mediana (zakres) wcześniejszych linii leczenia wyniosła 2 (1–9), a 63% pacjentów otrzymało ≥2 wcześniejsze linie leczenia).	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:S48.
4.	Pierret 2024	Populacja	Niegodna populacja (doniesienie konferencyjne dot. badania RWD, do którego włączono pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami EGFRex20 leczonych AMI w drugiej i kolejnej linii).	Real-world effectiveness and safety of amivantamab for exon 20 EGFR-mutant nonsmall cell lung cancer (NSCLC) in French early access program: Amexon 20 GFPC. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2024;42:e20529.
5.	Sabari 2023	Populacja	Niegodna populacja (doniesienie konferencyjne, nt. leczenia pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami EGFRex20, u których mediana (zakres) wcześniejszych linii leczenia wyniosła 2 (1–9), a 63% pacjentów otrzymało ≥2 wcześniejsze linie leczenia).	PP01.31 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>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2023;18:e23.
6.	Sanchez Becerra 2023	Populacja	Niegodna populacja (Pacjenci z NDRP z obecnymi mutacjami cEGFR, EGFRex20, MET i in. leczeni AMI + LAZ, mediana wcześniejszych linii leczenia 2).	1416P Recurrence of infusion-related reaction (IRRs) associated to avivantamab. <i>Annals of Oncology</i> . 2023;34:S809.
7.	Waters 2023	Populacja	Niegodna populacja (doniesienie konferencyjne dot. badania RWD do którego włączono pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami EGFRex20 leczonych w 2 i kolejnych liniach).	Real-world treatment patterns and characteristics of patients treated with amivantamab after platinum-based chemotherapy for advanced or metastatic non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor exon 20 insertion mutations. <i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> . 2023;29:S15.
8.	Arana 2025	Interwencja	Brak informacji na temat sposobu dawkowania AMI (w monoterapii / w skojarzeniu), populacja mieszana 27/73 (37%) pacjentów NDRP z obecnymi mutacjami cEGFR, 45/73 (62%) pacjentów NDRP z obecnymi mutacjami EGFRex20, 50/73 (68%) pacjentów leczonych AMI w kolejnej linii (po uprzedniej terapii EGFR-TKI).	Cutaneous toxicities associated with epidermal growth factor receptor and mesenchymal epithelial transition factor dual blockade via bispecific antibody amivantamab. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2025 Feb 6;S0190-9622(25)00197-5.
9.	Choi 2023a	Interwencja	Niegodna interwencja (AMI w monoterapii), niegodna populacja 95% pacjentów leczonych w kolejnej linii.	A study of the efficacy and safety of amivantamab in EGFR exon 20 insertion (E20I) mutations in NSCLC. <i>Annals of Oncology</i> . 2023;34:S1696.
10.	Choi 2023b	Interwencja	Niegodna interwencja (AMI w monoterapii), niegodna populacja 95% pacjentów leczonych w kolejnej linii.	Effectiveness and safety of amivantamab in EGFR exon 20 insertion (E20I) mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Transl Lung Cancer Res</i> . 2023 Dec 26;12(12):2448-2459.
11.	Gibson 2024	Interwencja	Niegodna interwencja (badanie RWD, w którym tylko jeden pacjent otrzymał AMI + LAZ + P-CTH (pacjent włączony do badania MARIPOSA-2), pozostali pacjenci nie byli leczeni AMI).	Real-World Analysis of Post-Progression Treatment Patterns and Outcomes for EGFR Mutation-Positive Patients Treated with First-Line Osimertinib. <i>Current Oncology</i> . 2024;31:2427-2440.
12.	Krayim 2023a	Interwencja	Niegodna interwencja (AMI w skojarzeniu z EGFR-TKI, po niepowodzeniu EGFR-TKI (w tym OZM) u pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami cEGFR (grupa A) lub EGFRex20 (grupa B)).	1343P Amivantamab as a salvage strategy post TKI (osimertinib/mobocertinib) in EGFRm NSCLC. <i>Annals of Oncology</i> . 2023;34:S773.
13.	Krayim 2023b	Interwencja	Niegodna interwencja (AMI w skojarzeniu z EGFR-TKI, po niepowodzeniu EGFR-TKI (w tym OZM) u pacjentów z NDRP z obecnymi	EP12.01-76 Adding Amivantamab as a Salvage Strategy Post EGFR TKI (Osimertinib/Mobocertinib) in EGFRm+

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
			mutacjami cEGFR (grupa A) lub EGFRex20 (grupa B)).	NSCLC. Journal of Thoracic Oncology. 2023;18:S672-S673.
14.	Khokhar 2024	Interwencja	Niezgodna interwencja (przegląd systematyczny do którego nie włączono badań dla AMI).	QT-Interval Prolongation, Torsades de Pointes, and Heart Failure With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: Systematic Review. Clinical Lung Cancer. 2024;25:285-318.
15.	Lee 2024a	Interwencja	Niezgodna interwencja (badanie RWD, w którym nie podano informacji nt. sposobu dawkowania interwencji, a wyniki leczenia przedstawiono zbiorczo dla różnych interwencji).	Comparison of Clinicopathogenomic Features and Treatment Outcomes of EGFR and HER2 Exon 20 Insertion Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: Single-Institution Experience Cancer Research and Treatment. 2024;56:774-784.
16.	Lee 2024b	Interwencja	Niezgodna interwencja (dwóch pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami cEGFR otrzymało AMI po niepowodzeniu leczenia OZM, brak informacji nt. sposobu dawkowania interwencji, u jednego z pacjentów AMI stosowano w skojarzeniu z LAZ, u drugiego AMI w monoterapii).	Detailed characterization of combination treatment with MET inhibitor plus EGFR inhibitor in EGFR-mutant and MET-amplified non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2024 Oct 31;13(10):2511-2523.
17.	Lee 2024c	Interwencja	Abstrakt konferencyjny, analiza dodatkowa do badania MARIPOSA (NCT04487080) uwzględniająca ramiona LAZ oraz OZM.	Lazertinib vs Osimertinib in 1L EGFR-Mutant Advanced NSCLC: a Randomized, Double-Blind, Exploratory Analysis from MARIPOSA. Journal of thoracic oncology. 2024;19:S12.
18.	Muhaj 2024	Interwencja	Niezgodna interwencja (AMI w skojarzeniu z OZM).	A retrospective case series of eight patients with epidermal growth factor receptor inhibitor induced cutaneous toxicities managed with dupilumab. JAAD Case Reports. 2024;54:17-22.
19.	Ou 2023	Interwencja	Niezgodna interwencja (brak interwencji). Badanie RWD, dane z amerykańskiego rejestru Flatiron Health. Punkt odcięcia zbierania danych 29.02.2020 r. Nie przedstawiono wyników dla pacjentów leczonych AMI.	Real-World Response and Outcomes in Patients With NSCLC With EGFR Exon 20 Insertion Mutations. JTO Clin Res Rep. 2023 Aug 16;4(10):100558.
20.	Sompallae 2023	Interwencja	Niezgodna interwencja (badanie RWD, w którym 1 pacjent był leczony AMI w skojarzeniu z mobocertinibem, pozostali pacjenci nie otrzymywali AMI).	EGFR and ERBB2 exon 20 insertion/duplication in advanced non-small cell lung cancer: genomic profiling and clinicopathologic features. Front Oncol. 2023 May 22;13:1163485.
21.	Viray 2024	Interwencja	Niezgodna interwencja (brak interwencji).	A Real-World Study of Patient Characteristics and Clinical Outcomes in EGFR Mutated Lung Cancer Treated with First-Line Osimertinib: Expanding the FLAURA Trial Results into Routine Clinical Practice. Cancers (Basel). 2024 Mar 7;16(6):1079.
22.	Wang 2024	Interwencja	Niezgodna populacja (populacja mieszana, brak możliwości przedstawienia wyników dla podgrupy pacjentów spełniającej kryteria włączenia do niniejszej analizy).	Real-World Efficacy and Safety of Amivantamab for EGFR-Mutant NSCLC. J Thorac Oncol. 2024 Mar;19(3):500-506.
23.	Huang 2020	Punkty końcowe	Opracowanie wtórne, w którym nie uwzględniono wyników skuteczności i bezpieczeństwa AMI w populacji docelowej.	Bispecific antibodies targeting dual tumor-associated antigens in cancer therapy. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2020;146:3111-3122.
24.	Basse 2023	Metodyka	Opis serii przypadków (dotyczy pacjentów po progresji choroby, leczonych AMI w ramach badań CHIRYSALIS i HERTHENA, które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy).	Gain of Aggressive Histological and Molecular Patterns after Acquired Resistance to Novel Anti-EGFR Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer. Int J Mol Sci. 2023 Feb 14;24(4):3802.

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
25.	Horn 2023	Metodyka	Badanie ankietowe dotyczące percepcji ocenianych w badaniach punktów końcowych przez pacjentów opublikowane jako abstrakt. Nie przedstawiono wyników leczenia AMI.	P2.27.03 Perception of Benefits and Risks of Treatments in Patients with Metastatic NSCLC with EGFRex20ins Journal of Thoracic Oncology. 2023;18:S401-S402.
26.	Mountzios 2022	Metodyka	Doniesienie konferencyjne, w którym przedstawiono dane z europejskiego rejestru EXOTIC, 1,7% pacjentów było leczonych AMI. Nie przedstawiono wyników dla podgrupy pacjentów leczonych AMI.	Real-world management of patients with EGFR exon 20-mutant NSCLC in the precision oncology era: First report from the European EXOTIC registry Annals of Oncology. 2022;33:S105-S106.
27.	Mountzios 2022	Metodyka	Doniesienie konferencyjne, w którym przedstawiono dane z europejskiego rejestru EXOTIC, 1,3% pacjentów było leczonych AMI. Nie przedstawiono wyników dla podgrupy pacjentów leczonych AMI.	EP08.02-060 How Do Oncologists Treat Patients With EGFR Exon-20 Mutant NSCLC Outside of Clinical Trials? Updated Analysis From the European EXOTIC Registry Journal of Thoracic Oncology. 2022;17:S427-S428.
28.	Mountzios 2023	Metodyka	Europejski rejestr EXOTIC, 1,3% pacjentów z NDRP z mutacjami EGFRex20, było leczonych AMI w 1L. Nie przedstawiono wyników dla podgrupy pacjentów zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy. Ze względu na krótki czas między rejestracją AMI, a przeprowadzeniem badania, brak reprezentatywnych danych dla populacji pacjentów leczonych AMI.	Molecular Epidemiology and Treatment Patterns of Patients With EGFR Exon 20-Mutant NSCLC in the Precision Oncology Era: The European EXOTIC Registry. JTO Clin Res Rep. 2022 Nov 20;4(1):100433.
29.	Sun 2024	Metodyka	Badanie, w którym podsumowano AE związane ze stosowaniem AMI raportowane w systemie FAERS (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System). Nie przedstawiono wyników leczenia w podgrupach pacjentów w zależności od obecności mutacji cEGFR lub EGFRex20. Nie podano wyników w podgrupach w zależności od linii leczenia pacjentów. Odwoływano się do wyników badania CHRYSALIS (NCT02609776), które nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszej analizy.	A real-world pharmacovigilance study of amivantamab-related cardiovascular adverse events based on the FDA adverse event reporting system (FAERS) database. Sci Rep. 2024 Apr 25;14(1):9552.
30.	Acker 2024	Typ publikacji	List do redakcji. Opracowanie wtórne, niesystematyczne.	Thoracic Oncology Highlights from the European Society for Medical Oncology Annual Meeting 2023 with Focus on Targeted Therapies Oncology Research and Treatment. 2024;47:308-311.
31.	Agrawal 2021	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny. Informacja o planowanym badaniu PAPILLON (NCT04538664), brak wyników.	P76.74 PAPILLON: randomized Phase 3 Study of Amivantamab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone in EGFR Exon20ins NSCLC Journal of thoracic oncology. 2021;16:S621.
32.	Araki 2023	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Current treatment strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer: from first line to beyond osimertinib resistance Japanese Journal of Clinical Oncology. 2023;53:547-561.
33.	Attili 2023	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	New Generations of Tyrosine Kinase Inhibitors in Treating NSCLC with Oncogene Addiction: Strengths and Limitations Cancers. 2023;15:5079.
34.	Bai 2022	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Therapeutic exploration of uncommon EGFR exon 20 insertion mutations in advanced non-small cell lung cancer: breaking through brambles and thorns Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2022;148:163-176.

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
35.	Baraibar 2020	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Novel drugs targeting EGFR and HER2 exon 20 mutations in metastatic NSCLC. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2020;148:102906.
36.	Brazel 2022	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Non-small Cell Lung Cancer with EGFR or HER2 Exon 20 Insertion Mutations: Diagnosis and Treatment Options. BioDrugs. 2022 Nov;36(6):717-729.
37.	Brazel 2023	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	The development of amivantamab for the treatment of non-small cell lung cancer. Respir Res. 2023 Oct 25;24(1):256.
38.	Brazel 2024	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	MARIPOSA: Can Amivantamab and Lazertinib Replace Osimertinib in the Front-Line Setting? Lung Cancer (Auckl). 2024 Apr 12;15:41-47.
39.	Cheng 2024	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Efficacy and safety of bispecific antibodies vs. immune checkpoint blockade combination therapy in cancer: a real-world comparison Molecular Cancer. 2024;23:77.
40.	Cho 2023	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Amivantamab, an Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Mesenchymal-epithelial Transition Factor (MET) Bispecific Antibody, Designed to Enable Multiple Mechanisms of Action and Broad Clinical Applications. Clin Lung Cancer. 2023 Mar;24(2):89-97.
41.	Cho 2025	Typ publikacji	Odpowiedź na list do wydawcy.	Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. Reply. N Engl J Med. 2025 Feb 6;392(6):620-621.
42.	Chouaid 2024	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane jako doniesienie konferencyjne.	Real-World (RW) frontline (1L) treatments (Tx) in patients (Pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertions (exon20ins) and adjusted comparisons versus PAPILLON study Annals of Oncology. 2024;35:S1650.
43.	Evangelin e Gunawan 2024	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany jako doniesienie konferencyjne.	Efficacy and safety of lazertinib in the treatment of EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a systematic review. Annals of Oncology. 2024;35:S1377.
44.	Favorito 2024	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Non-small cell lung cancer: an update on emerging EGFR-targeted therapies Expert Opinion on Emerging Drugs. 2024;29:139-154.
45.	Garcia-Pardo 2024	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Editorial).	A New Frontier in the Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor-mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: Amivantamab-vmjw and Chemotherapy European Oncology and Haematology. 2024;20:5-8.
46.	Gil-Sierra 2023	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany jako abstrakt.	Efficacy of therapies in non-small-cell lung cancer with egfr exon 20 insertion mutations: a systematic review. European Journal of Hospital Pharmacy. 2023;30:A163-A164.
47.	Girard 2022	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	New Strategies and Novel Combinations in EGFR TKI-Resistant Non-small Cell Lung Cancer. Curr Treat Options Oncol. 2022 Nov;23(11):1626-1644.
48.	Guo 2021	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Amivantamab: A Potent Novel EGFR/c-MET Bispecific Antibody Therapy for EGFR-mutated Non-small Cell Lung

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
				Cancer European Oncology and Haematology. 2021;17:42-47.
49.	Gupta 2024	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane jako doniesienie konferencyjne.	Real-World Rates of Infusion-Related Reactions in Patients with EGFR-Mutant NSCLC Receiving Amivantamab. Journal of Thoracic Oncology. 2024;19:S713.
50.	Hasan 2025	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Amivantamab plus lazertynib vs. osimertinib in first-line EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer. Expert Rev Respir Med. 2025 Feb 20;1-10.
51.	Hu 2024	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Current status and breakthroughs in treating advanced non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutations. Frontiers in Immunology. 2024;15:1399975.
52.	Johnson 2022	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Treatment strategies and outcomes for patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer resistant to EGFR tyrosine kinase inhibitors: Focus on novel therapies. Lung Cancer. 2022;170:41-51.
53.	König 2021	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Targeted therapy in advanced and metastatic non-small cell lung cancer. An update on treatment of the most important actionable oncogenic driver alterations. Cancers. 2021;13:1-37.
54.	Kaira 2024	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Editorial).	Overcoming acquired resistance following osimertinib administration in EGFR-mutant lung adenocarcinoma. Translational Lung Cancer Research. 2024;13:1177-1182.
55.	Khaddour 2021	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Targeting the epidermal growth factor receptor in egfr-mutated lung cancer: Current and emerging therapies. Cancers. 2021;13:3164.
56.	Kitadai 2022	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Treatment Strategies for Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Common and Uncommon EGFR Mutations: Drug Sensitivity Based on Exon Classification, and Structure-Function Analysis. Cancers. 2022;14:2519.
57.	Le 2022	Typ publikacji	Opis serii przypadków opublikowany jako abstrakt konferencyjny. Większość pacjentów otrzymało AMI w skojarzeniu z OZM (niezgodna interwencja). Część pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami EGFRex20 leczonych w kolejnej linii (niezgodna populacja).	EP08.02-163 Real-World Case Series on Efficacy and Safety of Amivantamab for EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2022;17:S484.
58.	Li 2023	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Novel systemic therapies in the management of tyrosine kinase inhibitor-pretreated patients with epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2023;15:1-21.
59.	Liu 2024	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Targeting EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Non-small-Cell Lung Cancer: Changes in Treatment Strategies are Coming. Cancer Control. 2024 Jan-Dec;31:10732748241292782.
60.	Lu 2022	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Epidermal growth factor receptor-targeted therapy for the treatment of non-small cell lung cancer: a review of phase II and III trials. Expert Opinion on Emerging Drugs. 2022;27:111-126.

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
61.	Maione 2025	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	New Treatment Strategies in Advanced Epidermal Growth Factor Receptor-Driven Non-Small Cell Lung Cancer: Beyond Single Agent Osimertinib. <i>Cancers (Basel)</i> . 2025 Feb 28;17(5):847.
62.	Marin-Acevedo 2023	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Treatment Strategies for Non-Small Cell Lung Cancer with Common EGFR Mutations: A Review of the History of EGFR TKIs Approval and Emerging Data. <i>Cancers</i> . 2023;15:629.
63.	Marmareli s 2020	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Treatment of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Rare Oncogenic Mutations. <i>Clinical Lung Cancer</i> . 2020;21:395-406.
64.	Motta 2023	Typ publikacji	Doniesienie konferencyjne opublikowane jako abstrakt konferencyjny, w którym wyniki leczenia 3 pacjentów AMI i 3 pacjentów mobocertynibem przedstawiono łącznie. Nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej populacji i wyników dla podgrupy pacjentów leczonych AMI.	EP12.01-61 Clinical Features, Outcomes, and Biology of EGFR exon 20 Insertions in a Cohort of Hispanic Patients with Non-small Cell Lung Cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2023;18:S666.
65.	NA 2024	Typ publikacji	Informacja na temat rejestracji nowej substancji czynnej (AMI).	Amivantamab (Rybrevant) in non-small cell lung cancer with an EGFR exon 20 insertion mutation. <i>Prescribe International</i> . 2024;33:65.
66.	Nagasaka 2021	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Beyond Osimertinib: The Development of Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors For Advanced EGFR+ NSCLC. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2021;16:740-763.
67.	Nierengarten 2024	Typ publikacji	Informacja prasowa nt. wyników badań MARIPOSA i MARIPOSA-2.	Improved progression-free survival, increased toxicities seen with amivantamab for EGFR-mutant NSCLC. <i>Cancer</i> . 2024 Feb 15;130(4):496.
68.	Pan 2023	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Epidemiological characteristics and therapeutic advances of EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. <i>Thorac Cancer</i> . 2023 Nov;14(33):3247-3258.
69.	Passiglia 2022	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Optimizing diagnosis and treatment of EGFR exon 20 insertions mutant NSCLC. <i>Cancer Treat Rev</i> . 2022 Sep;109:102438.
70.	Pecci 2022	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Non-small-cell lung cancer: how to manage EGFR-mutated disease. <i>Drugs in Context</i> . 2022;11:2022-4-1.
71.	Petrini 2022	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Amivantamab in the Treatment of Metastatic NSCLC: Patient Selection and Special Considerations. <i>Onco Targets Ther</i> . 2022 Oct 12;15:1197-1210.
72.	Phillips 2024	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Oral targeted therapy for the treatment of non-small cell lung carcinoma. <i>CMAJ. Canadian Medical Association Journal</i> . 2024;196:E558-E561.
73.	Riely 2024	Typ publikacji	Podsumowanie doniesień konferencyjnych z zakresu nowych terapii celowanych w NDRP, prezentowanych podczas konferencji NCCN 2024.	New Targeted Therapies for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <i>JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i> . 2024; 22(Suppl):e245007.
74.	Rosenfeld 2025	Typ publikacji	List do wydawcy.	Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. <i>N Engl J Med</i> . 2025 Feb 6;392(6):619-620.

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
75.	Sabari 2021	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Hitting the Right Spot: Advances in the Treatment of NSCLC with Uncommon EGFR Mutations JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2021;19:S1-S11.
76.	Sabari 2024	Typ publikacji	Streszczenie prostym językiem do badania PAPILLON (NCT04538664). Brak dodatkowych wyników.	Plain language summary of PAPILLON: amivantamab plus chemotherapy in untreated EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. Future Oncol. 2024 Jul 16;1-13.
77.	Seo 2024	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Targeted Therapies for EGFR Exon 20 Insertion Mutation in Non-Small-Cell Lung Cancer. Int J Mol Sci. 2024 May 29;25(11):5917.
78.	Shah 2022	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Targeting Acquired and Intrinsic Resistance Mechanisms in Epidermal Growth Factor Receptor Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. Drugs. 2022 Apr;82(6):649-662.
79.	Shah 2023	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Amivantamab-Vmjw: A Novel Treatment for Patients with NSCLC Harboring EGFR Exon 20 Insertion Mutation after Progression on Platinum-Based Chemotherapy. Biomedicines. 2023 Mar 20;11(3):950.
80.	Tomaras 2020	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany jako doniesienie konferencyjne.	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:S871.
81.	Vyse 2022	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	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.
82.	Wespiser 2024	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Treatment sequences in EGFR mutant advanced NSCLC Lung Cancer. 2024;194:107895.
83.	Yang 2023	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Targeting exon 20 insertion mutations in lung cancer. Curr Opin Oncol. 2023 Jan 1;35(1):37-45.
84.	Ye 2021	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	EGFR-mutant NSCLC: Emerging novel drugs. Current Opinion in Oncology. 2021;33:87-94.
85.	Yu 2024	Typ publikacji	Badanie fazy II opublikowane jako abstrakt konferencyjny. Populacja mieszana (pacjenci z mutacjami cEGFR i nietypowymi mutacjami EGFR byli leczeni uprzednio OZM, pacjenci z mutacjami EGFRex20 otrzymali wcześniej CTH, wszyscy pacjenci mieli postać choroby z zajęciem OUN). Nie opisano sposobu dawkowania interwencji.	A phase 2 study of amivantamab plus lazertinib in patients with EGFR-mutant lung cancer and active central nervous system disease. Journal of Clinical Oncology. 2024;42:8517.
86.	Zavaleta-Monestel 2024	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne (Praca poglądowa).	Amivantamab: A Novel Advance in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. Cureus. 2024 May 22;16(5):e60851.
87.	Du 2024	Język	Publikacja w języku chińskim.	Treatment and Research Progress of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Rare Mutations Cancer Research on Prevention and Treatment. 2024;51:727-736.

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
88.	Wang 2022	Język	Publikacja w języku chińskim.	Analysis of the Efficacy and Safety of Amivantamab in Non-small Cell Lung Cancer Patients with EGFR/MET Gene Abnormalities: A Single Center Experience. Chinese Journal of Lung Cancer. 2022;25:493-500.
89.	Wang 2022	Język	Publikacja w języku chińskim.	Analysis of the Efficacy and Safety of Amivantamab in Non-small Cell Lung Cancer. Zhongguo Fei Ai Za Zhi. 2022 Jul 20;25(7):493-500.
90.	Belzer 2023	Inne	Opis 6 przypadków AE związanych ze stosowaniem AMI. Nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej populacji i opisu sposobu leczenia.	Spectrum of Dermatologic Adverse Events Associated With Amivantamab Use. JAMA Dermatol. 2023 Jan 1;159(1):109-111. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.4466.
91.	Burnett 2021	Inne	Przegląd systematyczny w ramach którego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.	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.
92.	Cho 2022	Inne	Publikacja dotycząca badania MARIPOSA (NCT04487080). Brak dodatkowych informacji względem włączonych publikacji.	MARIPOSA: phase 3 study of first-line amivantamab + lazertinib versus osimertinib in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. Future Oncol. 2022 Feb;18(6):639-647.
93.	Cho 2023	Inne	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania MARIPOSA (NCT04487080). Brak dodatkowych wyników względem publikacji głównej.	LBA14 Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): primary results from MARIPOSA, a phase III, global, randomized, controlled trial Annals of oncology. 2023;34:S1306.
94.	CTRI/2020/11/029081 2020	Inne	Wpis do rejestru dotyczący badania PAPILLON (NCT04538664). Brak dodatkowych informacji względem włączonych publikacji.	The purpose of this study is to compare the efficacy, as demonstrated by progression-free survival, in participants treated with amivantamab in combination with chemotherapy vs chemotherapy alone in participants with locally advanced or metastatic NSCLC characterized by EGFR Exon 20ins mutations https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029081 . 2020.
95.	CTRI/2020/11/029082 2020	Inne	Wpis do rejestru nt. badania MARIPOSA (NCT04487080). Brak dodatkowych informacji względem włączonych publikacji.	A Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029082 . 2020.
96.	CTRI/2022/01/039158 2022	Inne	Wpis do rejestru dotyczący badania MARIPOSA-2 (NCT04988295). Brak dodatkowych informacji względem włączonych publikacji.	A Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination with Chemotherapy Compared with Chemotherapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039158 . 2022.
97.	David 2023	Inne	Przegląd systematyczny w ramach którego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.	New therapies in non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutations. J Oncol Pharm Pract. 2023 Jun;29(4):934-943.
98.	George 2024	Inne	Seria 3 przypadków opublikowana jako abstrakt konferencyjny, brak charakterystyk wyjściowych populacji, brak informacji nt. linii i sposobu leczenia pacjentów.	51536 Erosive Pustular Dermatitis-like Eruption of the Scalp Secondary to Amivantamab. Journal of the American Academy of Dermatology. 2024;91:AB40.

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
99.	Kwon 2022	Inne	Przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników dla populacji objętej niniejszą analizą.	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.
100.	Liu 2024	Inne	Opracowanie wtórne, w abstrakcie publikacji pojawia się określenie „przegląd systematyczny”. Nie przedstawiono metodyki przeglądu, a treść publikacji wskazuje na pracę pogłówną.	Advances in the Diagnosis and Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With EGFR Exon 20 Insertion Mutation Clinical Lung Cancer. 2024;25:100-108.
101.	Lu 2023	Inne	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania MARIPOSA (NCT04487080), w którym przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów z Azji. Brak dodatkowych wyników dla niniejszej analizy.	LBA10 Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib as first-line treatment among Asian patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): MARIPOSA subgroup analysis Annals of oncology. 2023;34:S1661.
102.	Melosky 2021	Inne	Przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników dla populacji objętej niniejszą analizą. Badanie PAPILLON (NCT04538664) zostało wymienione jako jedno z trwających wówczas badań.	The rapidly evolving landscape of novel targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer Lung Cancer. 2021;160:136-151.
103.	Passaro 2023	Inne	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania MARIPOSA-2 (NCT0488295), brak dodatkowych wyników względem publikacji głównej.	LBA15 Amivantamab plus chemotherapy (with or without lazertinib) vs chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC after progression on osimertinib: MARIPOSA-2, a phase III, global, randomized, controlled trial Annals of oncology. 2023;34:S1307.
104.	Russell 2023	Inne	Przegląd systematyczny, w którym uwzględniono wyniki badania CHRYSALIS (które nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszej analizy). Badania PAPILLON (NCT04538664) oraz MARIPOSA (NCT04487080) zostały wymienione jako z trwających wówczas badań.	Targeting EGFR Exon 20 Insertion Mutation in Non-small cell Lung Cancer: Amivantamab and Mobocertinib. Ann Pharmacother. 2023 Feb;57(2):198-206.
105.	Sanikar 2020	Inne	Opracowanie wtórne, do którego nie włączono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Molecular therapeutic targets in non-small cell lung cancer Expert Review of Anticancer Therapy. 2020;1-15.
106.	Schuler 2024	Inne	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania MARIPOSA (NCT04487080). Brak dodatkowych wyników względem publikacji głównej.	Amivantamab Plus Lazertinib vs Osimertinib as First-line Treatment in Patients With EGFR-mutated, Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): primary Results From MARIPOSA, a Phase 3, Global, Randomized, Controlled Trial (Previously presented at ESMO Congress 2023, FPN: LBA14, Byoung Chul Cho et al. - Reused with permission.) Oncology research and treatment. 2024;47:260-261.
107.	Shih 2023	Inne	Abstrakt konferencyjny do badania MARIPOSA-2 (NCT04988295), w którym przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów z Azji. Brak dodatkowych wyników dla niniejszej analizy.	LBA11 Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy among Asian patients with EGFR-mutant advanced NSCLC after progression on osimertinib: A MARIPOSA-2 subgroup analysis Annals of Oncology. 2023;34:S1661-S1662.
108.	Shreeve 2021	Inne	Doniesienie konferencyjne na temat planowanego badania MARIPOSA (NCT04487080), brak wyników.	P76.73 MARIPOSA: randomized Phase 3 Study of First-line Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib vs Lazertinib in EGFR-mutant NSCLC Journal of thoracic oncology. 2021;16:S620-S621.
109.	Suay 2024	Inne	Badanie RWD, w którym tylko 1 pacjent spełnił kryteria włączenia do niniejszej	A real-world study of clinical characteristics, treatment sequence and

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
			analizy (pacjent z rozpoznaniem NDRP z obecnymi mutacjami EGFR ex20 leczony AMI w skojarzeniu z P-CTH w I linii), natomiast pozostali pacjenci włączeni do badania (n=40) nie spełnili kryteriów włączenia do niniejszej analizy.	outcomes of patients with non-small cell lung cancer and EGFR exon 20 insertion mutations. Clin Transl Oncol. 2024 Nov 5. doi: 10.1007/s12094-024-03776-y.
110.	Tang 2024	Inne	Abstrakt konferencyjny do badania PAPILLON (NCT04538664), w którym przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów z Chin. Brak dodatkowych wyników dla niniejszej analizy.	Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment among patients with EGFR exon 20 insertion-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PAPILLON Chinese subgroup analysis Journal of clinical oncology. 2024;42:8606.
111.	Wang 2022	Inne	Doniesienie konferencyjne na temat planowanego badania MARIPOSA-2 (NCT04988295), brak wyników.	398TIP MARIPOSA-2: randomized phase III study of amivantamab + lazertinib + chemotherapy vs chemotherapy alone in EGFR-mutant NSCLC after osimertinib failure Annals of oncology. 2022;33:S1597.
112.	Watanabe 2022	Inne	Przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników dla populacji objętej niniejszą analizą. Badanie PAPILLON (NCT04538664) zostało wymienione jako jedno z trwających wówczas badań.	Emerging therapies for non-small cell lung cancer harboring EGFR exon 20 insertion mutations: narrative review. Ann Transl Med. 2022 Dec;10(23):1283.
113.	Xu 2023	Inne	Opracowanie wtórne, w tytule publikacji pojawia się określenie „przegląd systematyczny”. Nie przedstawiono metodyki przeglądu. Nie przedstawiono wyników badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Badanie PALOMA-3 (NCT05388669) zostało wymienione jako jedno z trwających wówczas badań.	Development of Therapeutic Proteins for a New Subcutaneous Route of Administration After the Establishment of Intravenous Dosages: A Systematic Review Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2023;113:1011-1029.
114.	Zhou 2023	Inne	Abstrakt konferencyjny do badania PAPILLON (NCT04538664), w którym przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów z Azji. Brak dodatkowych wyników dla niniejszej analizy.	513MO Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as a first-line treatment among Asian patients with EGFR exon 20 insertion-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PAPILLON subgroup analysis Annals of oncology. 2023;34:S1668-S1669.

Aneks B. Przeszukanie dla komparatora

W ramach analizy przeprowadzono aktualizację przeszukania przeprowadzonego przez Centrum HTA w ramach analizy klinicznej „Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR” [69]. W oryginalnym przeglądzie odnaleziono 1 badanie randomizowane FLAURA, opisane w 15 publikacjach, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa OZM z GEF/ERL w I linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR. W wyniku aktualizacji oryginalnego przeglądu odnaleziono łącznie 875 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów, przeprowadzono selekcję 717 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 45 pozycji bibliograficznych. W ramach aktualizacji nie odnaleziono żadnego nowego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy. Zidentyfikowano natomiast 25 nowych publikacji do badania FLAURA.

Kryteria włączenia w ramach przeszukania dla komparatora spełniło ostatecznie jedno randomizowane badanie kliniczne FLAURA porównujące skuteczność i bezpieczeństwo OZM vs GEF/ERL, które opisano w 40 publikacjach (Tabela 3, Rysunek 2).

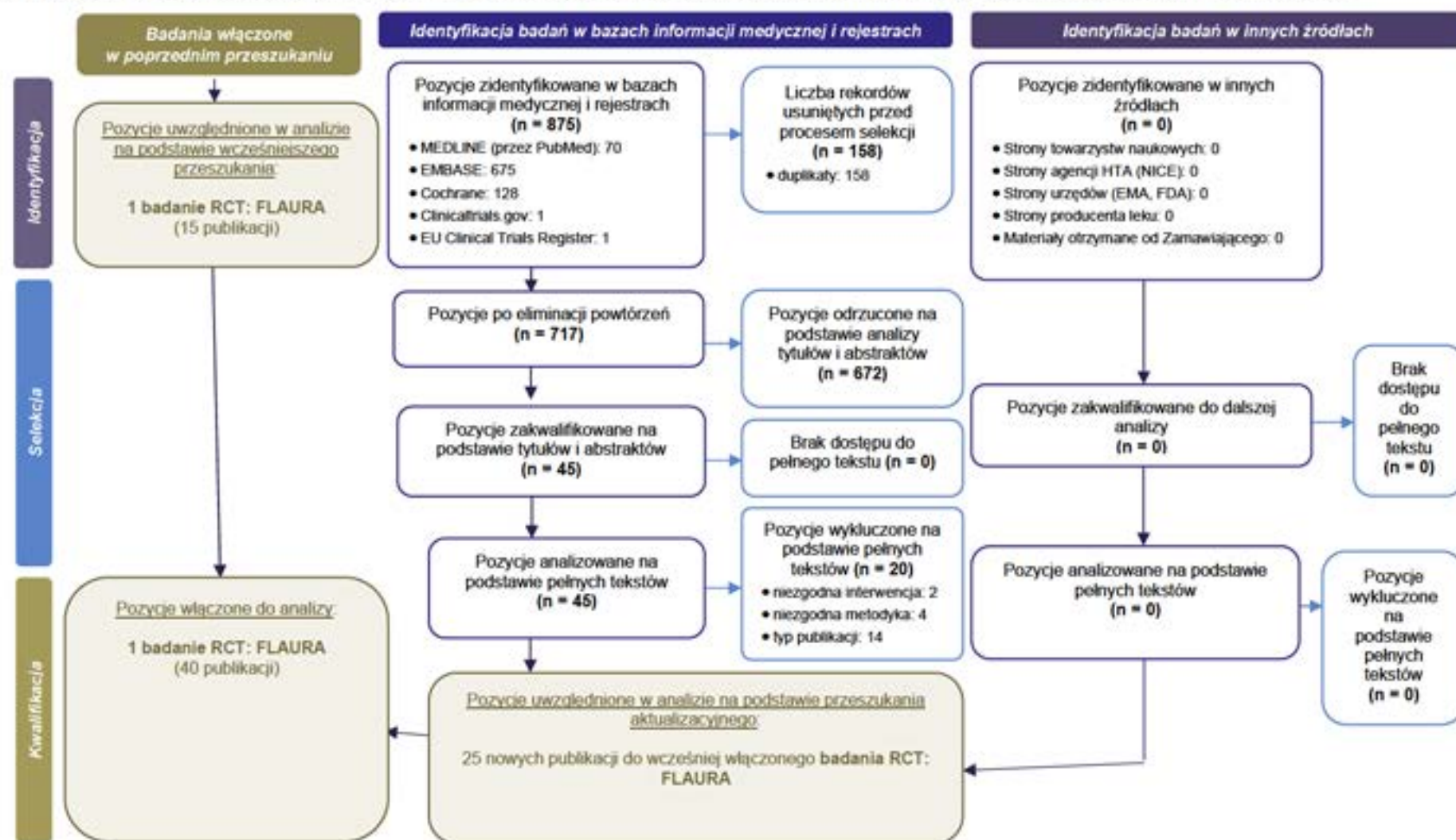
Tabela 114.
Publikacje włączone w ramach przeszukania dla komparatora

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie kliniczne FLAURA			
1.	Soria 2018	Publikacja pełnotekstowa*	[78]
2.	Ramalingam 2020	Publikacja pełnotekstowa	[79]
3.	Ramalingam 2019	Abstrakt konferencyjny	[80]
4.	Cho 2019	Abstrakt konferencyjny	[81]
5.	Leighi 2020	Publikacja pełnotekstowa	[82]
6.	Walding 2022	Publikacja pełnotekstowa	[83]
7.	Planchard 2019	Publikacja pełnotekstowa	[84]
8.	Gray 2019a	Publikacja pełnotekstowa	[85]
9.	Ohe 2019	Publikacja pełnotekstowa	[86]
10.	Cheng 2021	Publikacja pełnotekstowa	[87]
11.	Johnson 2024	Publikacja pełnotekstowa	[88]
12.	Reungwetwattana 2018	Publikacja pełnotekstowa	[89]
13.	Bischoff 2020	Abstrakt konferencyjny	[90]
14.	Bischoff 2019a	Abstrakt konferencyjny	[91]
15.	Bischoff 2019b	Abstrakt konferencyjny	[92]
16.	Bischoff 2018	Abstrakt konferencyjny	[93]
17.	Brown 2020	Publikacja pełnotekstowa	[94]
18.	Cho 2018a	Publikacja pełnotekstowa	[95]
19.	Cho 2018b	Abstrakt konferencyjny	[96]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
20.	Cho 2017	Abstrakt konferencyjny	[97]
21.	Cheng 2020	Abstrakt konferencyjny	[98]
22.	Dyer 2019	Abstrakt konferencyjny	[99]
23.	Grohe 2018	Abstrakt konferencyjny	[100]
24.	Gray 2019b	Abstrakt konferencyjny	[101]
25.	Gray 2017	Abstrakt konferencyjny	[102]
26.	Leighl 2018	Abstrakt konferencyjny	[103]
27.	Ohe 2017	Abstrakt konferencyjny	[104]
28.	Planchard 2018a	Abstrakt konferencyjny	[105]
29.	Planchard 2018b	Abstrakt konferencyjny	[106]
30.	Zhou 2019	Abstrakt konferencyjny	[107]
31.	Zhou 2018	Abstrakt konferencyjny	[108]
32.	Ramalingam 2018	Abstrakt konferencyjny	[109]
33.	Ramalingam 2017	Abstrakt konferencyjny	[110]
34.	Ramalingam 2015a	Abstrakt konferencyjny	[111]
35.	Ramalingam 2015b	Abstrakt konferencyjny	[112]
36.	Reinmuth 2020	Abstrakt konferencyjny	[113]
37.	Reungwetwattana 2019	Abstrakt konferencyjny	[114]
38.	Vansteenkiste 2017	Abstrakt konferencyjny	[115]
39.	NCT02296125	Wpis do rejestru ClinicalTrials.gov	[116]
40.	2014-002694-11	Wpis do rejestru EU Clinical Trials Register	[117]

* publikacja główna

Rysunek 8.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego – aktualizacja przeszukania przeprowadzona 17 lutego 2025 roku



B.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 115.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukiwanie aktualizacyjne na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
1.	non-small cell lung cancer OR non small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer	123 462
2.	NSCLC	104 208
3.	non-small cell lung carcinoma OR non-small cell lung carcinomas OR non small cell lung carcinoma OR non small cell lung carcinomas OR non-smallcell lung carcinoma OR non-small-cell lung carcinomas	94 705
4.	non small cell bronchial cancer OR non small cell bronchial carcinoma	81 412
5.	non small cell pulmonary cancer OR non small cell pulmonary carcinoma OR lung adenocarcinoma	158 525
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	178 108
7.	Osimertinib	3 419
8.	Tagrisso	3 430
9.	azd 9291 OR azd9291	3 489
10.	Mereletinib	3 419
11.	#7 OR #8 OR #9 OR #10	3 500
12.	erlotinib	8 521
13.	Tarceva	8 554
14.	OSI-774 OR OSI 774 OR OSI774	4 657
15.	CP 358774 OR 358774, CP OR CP 358,774 OR 358,774, CP OR CP-358,774 OR CP358,774 OR CP-358774 OR CP358774	4 624
16.	11C-erlotinib OR 11C erlotinib	4 633
17.	nsc 718781 OR nsc718781	1
18.	r 1415 OR r1415	1 010
19.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	9 587
20.	gefitinib	9 016
21.	Iressa	9 131
22.	ZD1839 OR ZD 1839	9 087
23.	#20 OR #21 OR #22	9 176
24.	afatinib	2 373
25.	Gilotrif	2 374
26.	giotrif OR tovak	12
27.	BIBW-2992-MA2 OR BIBW-2992MA2 OR BIBW2992 MA2	2 373
28.	BIBW 2992 OR BIBW2992 OR BIBW-2992	2 401
29.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	2 403
30.	#19 OR #23 OR #29	17 262
31.	#6 AND #11 AND #30	844
32.	("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))	2 168 659
33.	#31 AND #32	82

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
34.	(#31) AND ((["2018/12/01"[Date - Entry] : "3000"[Date - Entry]]))	70
Data przeszukania aktualizacyjnego: 17.02.2025		

Aktualizacja przeszukania przeprowadzonego przez Centrum HTA w ramach analizy klinicznej „Tagrisso® (osymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR” [69].

Tabela 116.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie aktualizacyjne na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
1.	((('non small' AND ('cell/exp OR cell) AND ('lung/exp OR lung) AND ('cancer/exp OR cancer) OR non) AND small AND ('cell/exp OR cell) AND ('lung/exp OR lung) AND ('cancer/exp OR cancer) OR 'non small cell') AND ('lung/exp OR lung) AND ('cancer/exp OR cancer) OR nonsmall) AND ('cell/exp OR cell) AND ('lung/exp OR lung) AND ('cancer/exp OR cancer)	217 861
2.	NSCLC	125 996
3.	(((((('non small' AND cell AND lung AND carcinoma OR 'non small' AND cell AND lung AND carcinomas OR non) AND small AND cell AND lung AND carcinoma OR non) AND small AND cell AND lung AND carcinomas OR 'non small cell') AND lung AND carcinoma OR 'non small cell') AND lung AND carcinomas	7 299
4.	(non AND small AND cell AND bronchial AND cancer OR non) AND small AND cell AND bronchial AND carcinoma	1 929
5.	((non AND small AND cell AND pulmonary AND cancer OR non) AND small AND cell AND pulmonary AND carcinoma OR lung) AND adenocarcinoma	124 714
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	305 182
7.	Osimertinib	10 231
8.	Tagrisso	256
9.	azd AND 9291 OR azd9291	835
10.	Mereletinib	27
11.	#7 OR #8 OR #9 OR #10	10 282
12.	erlotinib	35 317
13.	Tarceva	4 087
14.	('osi 774' OR osi) AND 774 OR osi774	1 123
15.	((cp AND 358774 OR 358774,) AND cp OR cp) AND 358,774 OR 358,774,) AND cp OR 'cp 358,774' OR cp358,774 OR 'cp 358774' OR cp358774	122
16.	('11c erlotinib' OR 11c) AND erlotinib	37
17.	nsc AND 718781 OR nsc718781	7
18.	r AND 1415 OR r1415	12 440
19.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	47 792
20.	gefitinib	32 110
21.	Iressa	5 200
22.	(zd1839 OR zd) AND 1839	2 038
23.	#20 OR #21 OR #22	32 173
24.	afatinib	9 879
25.	Gilotrif	196
26.	giotrif OR tovok	122
27.	('bibw 2992 ma2' OR 'bibw 2992ma2' OR bibw2992) AND ma2	1
28.	bibw AND 2992 OR bibw2992 OR 'bibw 2992'	672
29.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	9 921
30.	#19 OR #23 OR #29	67 136

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
31.	#6 AND #11 AND #30	4 616
32.	("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))	3 208 369
33.	#31 AND #32	923
34.	#33 AND [embase]/lim	920
35.	#34 AND [01-12-2018]/sd NOT [01-03-2025]/sd	675
Data przeszukania aktualizacyjnego: 17.02.2025		

Aktualizacja przeszukania przeprowadzonego przez Centrum HTA w ramach analizy klinicznej „Tagrisso® (osymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR” [69].

Tabela 117.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie aktualizacyjne na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
1.	non-small cell lung cancer OR non small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer	18 655
2.	NSCLC	13 105
3.	non-small cell lung carcinoma OR non-small cell lung carcinomas OR non small cell lung carcinoma OR non small cell lung carcinomas OR non-smallcell lung carcinoma OR non-small-cell lung carcinomas	18 285
4.	non small cell bronchial cancer OR non small cell bronchial carcinoma	254
5.	non small cell pulmonary cancer OR non small cell pulmonary carcinoma OR lung adenocarcinoma	4136
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	20 879
7.	Osimertinib	546
8.	Tagrisso	29
9.	azd 9291 OR azd9291	51
10.	Mereletinib	1
11.	#7 OR #8 OR #9 OR #10	568
12.	erlotinib	1 908
13.	Tarceva	240
14.	OSI-774 OR OSI 774 OR OSI774	47
15.	CP 358774 OR 358774, CP OR CP 358,774 OR 358,774, CP OR CP-358,774 OR CP358,774 OR CP-358774 OR CP358774	4
16.	11C-erlotinib OR 11C erlotinib	0
17.	nsc 718781 OR nsc718781	8
18.	r 1415 OR r1415	523
19.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	2 440
20.	gefitinib	1 226
21.	Iressa	188
22.	ZD1839 OR ZD 1839	108
23.	#20 OR #21 OR #22	1 264
24.	afatinib	489
25.	Gilotrif	3
26.	giotrif OR tovok	19

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
27.	BIBW-2992-MA2 OR BIBW-2992MA2 OR BIBW2992 MA2	0
28.	BIBW 2992 OR BIBW2992 OR BIBW-2992	80
29.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	515
30.	#19 OR #23 OR #29	3 620
31.	#6 AND #11 AND #30	163
32.	#31 in Trials	161
33.	#32 with Cochrane Library publication date from Dec 2018 to Mar 2025	128
Data przeszukania aktualizacyjnego: 17.02.2025		

Aktualizacja przeszukania przeprowadzonego przez Centrum HTA w ramach analizy klinicznej „Tagrisso® (osymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR” [69].

Aneks C. Szczegółowa charakterystyka badań klinicznych

C.1. PAPILLON

PAPILLON

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo AMI IV w skojarzeniu z KAR i PMX w porównaniu z KAR i PMX w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi mutacjami EGFRex20

Analiza podstawowa: mediana okresu obserwacji: 14,9 mies. (punkt odcięcia zbierania danych: 03.05.2023 r.)
Aktualizacja: mediana okresu obserwacji: 20,9 (punkt odcięcia zbierania danych: 31.10.2023 r.)

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzone w badaniu histologicznym lub cytologicznym rozpoznanie niepłaskonabłonkowego NDRP w stadium III (lokalnie zaawansowanym) lub w stadium IV (przerzutowym) z udokumentowaną pierwotną mutacją aktywującą w postaci insercji EGFRex20. Podczas skringu wymagane było dostarczenie kopii analiz laboratoryjnych celem udokumentowania obecności pierwotnej insercji w EGFRex20, w ocenie zgodnej z regulacjami dotyczącymi standardów jakości dla laboratoriów w Stanach Zjednoczonych CLIA (ang. *Clinical Laboratory Improvement Amendments*) lub akredytowanego laboratorium (poza terytorium Stanów Zjednoczonych); 3) Brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP. Wyjątek stanowiła adiuwantowa lub neoadiuwantowa P-CTH zakończona ≥ 12 mies. przed podpisaniem formularza świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym. Upřednia, krótkotrwała (≤ 8 tyg.) monoterapia dopuszczonym EGFR-TKI (tj. GEF, ERL, AFA, DKM, OZM) była dozwolona w przypadku udokumentowanego (w dostarczonym badaniu obrazowym) braku odpowiedzi na leczenie oraz ustąpienia toksyczności związanych z leczeniem do momentu *baseline*, zaprzestania przyjmowania EGFR-TKI w okresie ≥ 2 tygodni lub równym 4 okresom półtrwania (w zależności od tego, który z nich był dłuższy) przed randomizacją; 4) Radioterapia miejscowa płuc ukończona ≥ 6 mies. przed randomizacją; 5) Radioterapia paliatywna poza obszarem płuc ukończona ≥ 7 dni przed randomizacją; 6) Obecność ≥ 1 mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W przypadku wykrycia wyłącznie 1 mierzalnej zmiany i konieczności dostarczenia tkanki guza na potrzeby wykonania biopsji w ramach skringu, badania obrazowe wykonane ≥ 14 dni po przeprowadzeniu biopsji; 7) Stan sprawności ECOG 0–1; 8) Zgoda pacjenta na biopsję guza pod kątem badań genetycznych oraz na pobranie próbek krwi celem analiz w zakresie mutacji guza w trakcie trwania badania; 9) Prawidłowa funkcja narządów i szpiku, brak transfuzji czerwonych krwinek lub płytek krwi w czasie 7 dni przed wykonaniem oznaczeń laboratoryjnych: stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dl, całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (przy braku stosowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów w czasie 10 dni przed data wykonania oznaczeń), liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, ALAT i AspAT $\leq 3 \times$ GGN (przy braku przerzutów do wątroby), bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN (przy braku przerzutów do wątroby) lub w przypadku rozpoznania zespołu Gilberta z bilirubiną związaną w zakresie normy, klirens kreatyniny >50 ml/min; 10) Wyrażenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym; 11) Kobiety w wieku rozrodczym pod warunkiem ujemnego wyniku testu ciążowego podczas skringu oraz zgody na dalsze wykonywanie testów ciążowych w trakcie trwania badania; 12) Zgoda pacjenta na zastosowanie określonych, wysoce skutecznych metod antykoncepcji w trakcie trwania badania i w czasie 6 mies. od zakończenia badania; 13) Zgoda pacjenta na brak dawstwa oocytów/komórek jajowych w przypadku kobiet lub nasienia w przypadku mężczyzn na potrzeby technik wspomaganą reprodukcji w trakcie trwania badania i w czasie 6 mies. od zakończenia badania; 14) Zdolność i chęć przestrzegania procedur przewidzianych w ramach badania klinicznego.

Kryteria wykluczenia

1) Wcześniejsze leczenie systemowe z powodu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP (z wyjątkami, patrz punkt 3. kryteriów włączenia); 2) Dowody na NDRP z odrębnymi zmianami synchronicznymi i innymi mutacjami EGFR niż insercja EGFRex20; 3) Obecność nieleczonych przerzutów do mózgu (dopuszczono włączenie chorych z przerzutami do mózgu pod warunkiem uprzedniego leczenia przerzutów oraz braku objawów, stabilnego stanu klinicznego i braku przyjmowania GKS przez ≥ 2 tyg. przed randomizacją); 4) Choroba opon mózgowo-rdzeniowych w historii leczenia lub ucisk rdzenia kręgowego nie wyleczony chirurgicznie lub radioterapią; 5) Niekontrolowany ból związany z guzem. Objawy zmiany nadające się do paliatywnej radioterapii (np. przerzuty do kości lub przerzuty powodujące ucisk nerwów) powinny być leczone przed skringiem; 6) Śródmiąższowa choroba płuc (wywołana lekami lub popromienna) w wywiadzie; 7) Towarzyszący lub wcześniej rozpoznany nowotwór złośliwy inny niż NDRP lub choroba o niekontrolowanym przebiegu; 8) Wcześniej lub równocześnie rozpoznany nowotwór inny niż leczony w ramach badania (z wyjątkiem określonych nowotworów leczonych w czasie 24 mies. przed włączeniem do badania i o bardzo niskim lub minimalnym ryzyku nawrotu); 9) Klinicznie istotna choroba układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie; 10) Wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu B (przy braku wyniku wskazującego na ustąpienie zapalenia) podczas skringu lub dodatni wynik w kierunku WZW typu C podczas skringu lub w czasie 3 mies. przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania (przy braku wyniku wskazującego na ustąpienie zapalenia) lub inne klinicznie aktywne zakażenia wątroby podczas skringu; 11) Zakażenie wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV) przy braku stosowania wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej lub stosowanie terapii która wchodzi w interakcję z badanym lekiem, zmiana terapii antyretrowirusowej w czasie 6 mies. przed rozpoczęciem skringu, CD4+ <350 komórek/mm³ w momencie skringu, infekcja oportunistyczna w czasie 6 mies. przed skringiem, brak zgody na terapię antyretrowirusową trwającą >4 tyg. przy wiremii HIV <400 kopii/ml na koniec 4 tyg. okresu; 12) Choroba o niekontrolowanym przebiegu w historii

PAPILLON

leczenia, tj.: niekontrolowana cukrzyca, trwająca lub aktywna infekcja (w tym infekcja wymagająca leczenia terapią przeciwbakteryjną (o ile antybiotykoterapia nie zostanie ukończona na 1 tydzień przed rozpoczęciem badania) lub zdiagnozowana lub podejrzewana infekcja wirusowa), aktywna skaza krwotoczna, stan wymagający tlenoterapii, choroba psychiczna lub jakiejkolwiek inne okoliczności (w tym okoliczności społeczne), które ograniczałyby zgodność stosowania się do wymogów badania; 13) Poważana operacja (w znieczuleniu ogólnym) lub poważny uraz w czasie 4 tyg. przed randomizacją; 14) Nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania którejkolwiek z terapii stosowanych w ramach badania; 15) Przyjęcie szczepionki żywej lub żywej atenuowanej w czasie 3 mies. przed randomizacją (z wyjątkiem sezonowej szczepionki przeciw grypie); 16) Przyjęcie badanego leku (w tym szczepionki) w czasie 6 tyg. przed randomizacją; 17) Uprzednia terapia badanym EGFR-TKI ukierunkowanym na insercję w EGFRex20 (w tym TAK788 lub poziotyńbim) nie była dozwolona; 18) Stan zdrowia pacjenta, który w opinii badacza sprawia, że uczestnictwo w badaniu nie jest korzystne dla pacjenta, a także może ograniczać lub zakłócać oceny przewidziane w protokole badania.

Charakterystyka populacji

Populacja		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX
Liczba pacjentów		153	155
Wiek [lata], mediana (zakres)		61 (27–86)	62 (30–92)
Pacjenci, %	<65 r.ż.	63%	59%
	65–74 r.ż.	29%	31%
	≥75 r.ż.	8%	10%
Płeć żeńska, %		56%	60%
Rasa, %	biała	32%	39%
	azjatycka	64%	59%
	inna	4%	2%
Europa, %		23%	23%
Masa ciała [kg], mediana (zakres)		61,8 (39–127)	66,5 (37–112)
Pacjenci, %	<80 kg	86%	83%
	≥80 kg	14%	17%
Stan sprawności wg ECOG, %	0	35%	35%
	1	65%	65%
Palenie tytoniu, %	NIE	58%	59%
	TAK	42%	41%
Czas od diagnozy [miesiące], mediana (zakres)		1,8 (0,5–80,8)	1,8 (0,6–95,9)
Czas od diagnozy stadium przerzutowego [miesiące], mediana (zakres)		1,5 (0,2–40,0)	1,6 (0,3–30,7)
Typ histologiczny nowotworu, %	gruczołowy	99%	99%
	wielkokomórkowy	0%	1%
	inny*	1%	1%
Obecność przerzutów do mózgu w historii choroby, %		23%	23%

PAPILLON	
Interwencja	
Układ badania	Porównanie w układzie grup równoległych, w stosunku 1:1
Schemat leczenia w grupie interwencji (AMI IV + KAR + PMX)	Dawkowanie (w cyklach 21-dniowych): • AMI IV: - o tygodnie 1–4: AMI dożylnie w dawce 1400 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 1750 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) raz na tydzień (przy czym: pierwsza dawka podzielona na 350 mg w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia i pozostałą część dawki w 2. dniu pierwszego cyklu leczenia), kolejne dawki w 8. i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia oraz w 1. dniu drugiego cyklu leczenia); - o od 7. tygodnia leczenia (1. dnia trzeciego cyklu leczenia): AMI dożylnie w dawce 1750 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 2100 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) co 3 tyg. do momentu wystąpienia progresji choroby. • KAR: - o dożylnie w dawce AUC 5 mg/ml/min do 4 cykli leczenia. • PMX: - o dożylnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała do momentu wystąpienia progresji choroby.
Schemat leczenia w grupie komparatora (KAR + PMX)	Dawkowanie (w cyklach 21-dniowych): • KAR: - o dożylnie w dawce AUC 5 mg/ml/min do 4 cykli leczenia. • PMX: - o dożylnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała do momentu wystąpienia progresji choroby.
Okres leczenia	Mediana (zakres) okresu leczenia: • 9,7 mies. (0,1–26,9) w ramieniu AMI IV + KAR + PMX vs 6,7 mies. (0–25,3) w ramieniu KAR + PMX;
Okres obserwacji	Dla 1^o punktu końcowego: 18 mies. Dla pozostałych punktów końcowych: 48 mies. Mediana okresu obserwacji: • 14,9 mies.
Kointerwencje	• Przed podaniem AMI IV, pacjenci otrzymywali GKS, lek przeciwhistaminowy i lek przeciwbólowy. • Przed podaniem CTH, pacjenci otrzymywali lek przeciwwymiotny, przeciwhistaminowy, przeciwbólowy i GKS.
Cross-over pacjentów	Dodatkowe kryteria włączenia/wykluczenia dla ramienia cross-over: 1) nie przyjmowanie żadnej terapii przeciwnowotworowej ani badanej po zaprzestaniu leczenia KAR + PMX; 2) ustąpienie zdarzeń niepożądanych ≤1 stopnia nasilenia (wyjątek stanowiło łysienie, w przypadku którego akceptowalny stopień nasilenia wynosił 2). Pacjenci z ramienia KAR + PMX, w przypadku wystąpienia udokumentowanej progresji choroby (potwierdzonej przez BICR), mieli możliwość otrzymania AMI IV w monoterapii co 3 tyg. Cross-over z ramienia KAR + PMX do monoterapii AMI IV dotyczył 65/155 (42%) pacjentów; dodatkowo 6 pacjentów otrzymało monoterapię AMI IV jako pierwszą kolejną terapię poza protokołem badania, łącznie 71/107 (66%) pacjentów z ramienia KAR + PMX z progresją choroby, otrzymało monoterapię AMI IV w ramach cross-over.
Uwagi	W przypadku wystąpienia toksyczności, istniała możliwość redukcji dawki AMI IV oraz do dwóch redukcji dawek CTH. U 48% pacjentów z ramienia AMI IV + KAR + PMX oraz u 23% pacjentów z ramienia KAR + PMX wystąpiły AE prowadzące do konieczności redukcji dawki któregoś ze stosowanych leków. Kontynuowanie terapii pomimo progresji choroby mogło być dozwolone zgodnie z lokalną praktyką kliniczną, po uzyskaniu zgody doradcy medycznego (ang. <i>medical monitor</i>), jeśli w ocenie badacza pacjent osiągał korzyści kliniczne.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
I ^o punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BICR
Randomizacja	TAK, w stosunku 1:1 ze stratyfikacją ze względu na:

PAPILLON	
	• stan sprawności ECOG (0 vs 1); • przerzuty do mózgu w historii choroby (obecne vs brak)^a.
Ukrycie kodu alokacji	TAK, centralna przy użyciu systemu IWRS (ang. <i>interactive web response system</i>)
Zaslepienie	NIE, brak zaslepienia uzasadniono różnicami w sposobie podania, wymaganej premedykacji i profilach bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Ocena PFS oraz ORR dokonywana przez BIRC.
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 2/153 (1%) – brak informacji o przyczynach nieotrzymania leczenia Zaprzestanie terapii: 81/151 (54%) • progresja choroby – 50/151 (33%); • AE – 14/151 (9%); • wycofanie przez pacjenta zgody – 12/151 (8%); • niestosowanie się do zaleceń – 1/151 (1%); • inne przyczyny – 2/151 (1%); • zgon – 1/151 (1%); • decyzja lekarza – 1/151 (1%). Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/155 (0%) Zaprzestanie terapii: 131/155 (85%) • progresja choroby – 107/155 (69%); • AE – 14/155 (9%); • wycofanie przez pacjenta zgody – 5/155 (3%); • niestosowanie się do zaleceń – 2/155 (1%); • inne przyczyny – 2/155 (1%); • zgon – 1/155 (1%); • decyzja lekarza – 0/155 (0%).
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację). Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji w ramach badania).
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• odpowiedź na leczenie: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD); • przeżycie całkowite (OS); • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR); • czas do kolejnej terapii (TTST); • przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2); • czas do objawowej progresji choroby (TTSP); • profil bezpieczeństwa; • jakość życia.
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, odpowiedź na leczenie – zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w ocenie BICR; • bezpieczeństwo – zgodnie ze słownikiem MedDRA i klasyfikacją NCI CTCAE 5.0; • jakość życia – kwestionariusz EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30, PROMIS-PF.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Belgia, Brazylia, Chiny, Francja, Hiszpania, Indie, Izrael, Japonia, Kanada, Korea Płd., Malezja, Meksyk, Niemcy, Polska, Portugalia, Puerto Rico, Rosja, Stany Zjednoczone Ameryki, Tajwan, Tajlandia, Turcja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy)
Sponsor badania	Janssen Research & Development, LLC

AUC (ang. *area under the concentration-time curve*) – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu.

a) Inny typ histologiczny, w tym rak oskrzelowo-pęcherzykowy, nieplaskonabłonkowy NDRP oraz NDRP.

b) Początkowo planowano również stratyfikację ze względu na wcześniejsze nieskuteczne leczenie EGFR-TKI vs brak stosowania EGFR-TKI, z powodu niskiej liczby (n=4) pacjentów, którzy otrzymali uprzednio dozwolony EGFR-TKI zrezygnowano z tego czynnika.

C.2. MARIPOSA

MARIPOSA
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo AMI IV w skojarzeniu z LAZ w porównaniu z OZM w I linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR W badaniu MARIPOSA pacjentów przydzielono do trzech grup: AMI IV + LAZ, OZM oraz LAZ. Natomiast, w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie porównanie AMI IV + LAZ vs OZM. Analiza podstawowa: mediana okresu obserwacji: 22,01 mies. (punkt odcięcia zbierania danych: 11.08.2023 r.)

MARIPOSA

IA2: mediana okresu obserwacji: 31,1 mies. (punkt odjęcia zbierania danych: 13.05.2024 r.)

IA3: mediana okresu obserwacji: 37,8 mies. (punkt odjęcia zbierania danych: 04.12.2024 r.)

Kryteria włączenia

- 1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzone w badaniu histologicznym lub cytologicznym rozpoznanie NDRP w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR (delecje w eksonie 19, lub substytucja L858R w eksonie 21). Z dostarczeniem kopii wyników testu z odpowiedniego, akredytowanego laboratorium; 3) Brak wcześniejszego leczenia EGFR-TKI oraz brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu lokalnie zaawansowanego (w stadium III) lub przerzutowego (w stadium IV) NDRP. Upřednia terapia adiuwantowa lub neoadiuwantowa z powodu nowotworu w I lub II stadium zaawansowania była dozwolona o ile została podana ≥ 12 mies. przed rozwinieniem lokalnie zaawansowanego (w stadium III) lub przerzutowego (w stadium IV) NDRP; 4) Obecność ≥ 1 mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, która nie była upřednio poddana radioterapii. Brak biopsji mierzalnej zmiany w okresie skringingu. W przypadku wykrycia wyłącznie 1 mierzalnej zmiany i konieczności dostarczenia tkanki guza na potrzeby wykonania biopsji w ramach skringingu, badania obrazowe wykonane ≥ 14 dni po przeprowadzeniu biopsji; 5) Stan sprawności ECOG 0–1; 6) Obecność nie dających objawów lub wcześniej leczonych przerzutów do mózgu; 7) Upřednia terapia radykalna lub leczenie chirurgiczne z powodu objawowej lub niestabilnej choroby z przerzutami do mózgu, w wyniku których uzyskano stan bezobjawowy i klinicznie stabilny przez ≥ 14 dni przed randomizacją, pod warunkiem braku leczenia GKS lub otrzymywania GKS w stałych dawkach (≤ 10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów) przez ≥ 14 dni przed randomizacją; 8) Dostarczenie niewybarwionej tkanki guza (w ilości wystarczającej do przeprowadzenia centralnej analizy statusu mutacji EGFR) i krew (do ctDNA, cyfrowej reakcji łańcuchowej polimerazy kropelkowej [ddPCR] i analizy farmakogenomicznej), obie pobrane w momencie lub po rozpoznaniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP; 9) Ustąpienie toksyczności związanych z wcześniej stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym do stopnia 1. wg klasyfikacji CTCAE lub wyższego; 10) Obecność ≥ 1 mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W przypadku wykrycia wyłącznie 1 mierzalnej zmiany i konieczności dostarczenia tkanki guza na potrzeby wykonania biopsji w ramach skringingu, badania obrazowe wykonane ≥ 14 dni po przeprowadzeniu biopsji; 11) Prawidłowa funkcja narządów i szpiku, brak transfuzji czerwonych krwinek lub płytek krwi w czasie 7 dni przed wykonaniem oznaczeń laboratoryjnych: stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dl, całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (przy braku stosowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów), liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$, ALAT i AspAT $\leq 3 \times$ GGN (przy braku przerzutów do wątroby), bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN lub w przypadku rozpoznania zespołu Gilberta z bilirubiną związaną w zakresie normy, klirens kreatyniny $< 1,5 \times$ GGN (lub > 45 ml/min/1,73m²); 12) Wyrażenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym; 13) Kobiety w wieku rozrodczym pod warunkiem ujemnego wyniku testu ciążowego podczas skringingu oraz zgody na dalsze wykonywanie testów ciążowych w trakcie trwania badania; 14) Zgoda pacjenta na zastosowanie określonych, wysoce skutecznych metod antykoncepcji w trakcie trwania badania i w czasie 6 mies. od zakończenia badania; 15) Zgoda pacjenta na brak dawstwa oocytów/komórek jajowych w przypadku kobiet lub nasienia w przypadku mężczyzn na potrzeby technik wspomaganą reprodukcji w trakcie trwania badania i w czasie 6 mies. od zakończenia badania; 16) Zdolność i chęć przestrzegania procedur przewidzianych w ramach badania klinicznego.

Kryteria wykluczenia

- 1) Przyjmowanie badanego leku w czasie 12 mies. przed randomizacją lub równoczesne włączenie do innego badania klinicznego; 2) Wcześniej lub równocześnie rozpoznany nowotwór inny niż leczony w ramach badania lub choroba o niekontrolowanym przebiegu; 3) Upřednia terapia systemowa z powodu choroby w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym (leczenie adiuwantowe lub neoadiuwantowe było dozwolone jeżeli zostało podane > 12 mies. przed progresją do stadium miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego; 4) Obecność objawowych przerzutów do mózgu (dopuszczono włączenie chorych z przerzutami do mózgu pod warunkiem upředniego leczenia przerzutów oraz braku objawów, stabilnego stanu klinicznego i braku przyjmowania GKS przez ≥ 2 tyg. przed randomizacją lub przyjmowania GKS w niskich dawkach (≤ 10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów) przez ≥ 2 tyg. przed randomizacją; 5) Choroba opon mózgowo-rdzeniowych lub ucisk rdzenia kręgowego nie leczony chirurgicznie lub radioterapią lub wymaga leczenia sterydowego w czasie 2 tyg. przed randomizacją; 6) Niekontrolowany ból związany z guzem. Objawowe zmiany nadające się do paliatywnej radioterapii (np. przerzuty do kości lub przerzuty powodujące ucisk nerwów) powinny być leczone przed skringiem; 7) Choroba o niekontrolowanym przebiegu w historii leczenia, tj.: niekontrolowana cukrzyca, trwająca lub aktywna infekcja (w tym infekcja wymagająca leczenia terapią przeciwbakteryjną (o ile antybiotykoterapia nie zostanie ukończona na 1 tydzień przed rozpoczęciem badania) lub zdiagnozowana lub podejrzana infekcja wirusowa), aktywna skaza krwotoczna, wymagana tlenoterapia, oporne na leczenie nudności i wymioty, przewlekłe choroby przewodu pokarmowego, niezdolność do połykania produktu lub obszerna resekcja jelita, która mogłaby wykluczyć odpowiednie wchłanianie badanego leku, choroba psychiczna lub jakiekolwiek inne okoliczności (w tym okoliczności społeczne), które ograniczyłyby zgodność stosowania się do wymogów badania, klinicznie niestabilny stan okulistyczny; 8) Wcześniej lub równocześnie rozpoznany nowotwór inny niż leczony w ramach badania (z wyjątkiem określonych nowotworów leczonych w czasie 24 mies. przed włączeniem do badania i o bardzo niskim lub minimalnym ryzyku nawrotu); 9) Klinicznie istotna choroba układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie; 10) Nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania którejkolwiek z terapii stosowanych w ramach badania; 11) Przyjmowanie leków lub preparatów ziołowych o potencjalnym działaniu indukującym CYP3A4/5 i brak możliwości zaprzestania przyjmowania tych substancji w okresie przed randomizacją zapewniającym brak oddziaływania na organizm; 12) Wcześniejsze leczenie EGFR-TKI. 13) Przyjęcie badanego leku w czasie 12 mies. przed randomizacją lub uczestnictwo w równoległym badaniu klinicznym; 14) Ciąża, okres laktacji lub planowanie ciąży w czasie trwania badania lub w czasie 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki przydzielonej w ramach badania interwencji; 15) Stan zdrowia pacjenta, który w opinii badacza sprawia, że uczestnictwo w badaniu nie jest korzystne dla pacjenta, a także może ograniczać lub zakłócać oceny przewidziane w protokole badania; 16) Wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu B (przy braku wyniku wskazującego na ustąpienie zapalenia) podczas skringingu lub dodatni wynik w kierunku WZW typu C podczas skringingu lub w czasie 3 mies. przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania (przy braku wyniku wskazującego na ustąpienie zapalenia) lub inne kliniczne aktywne zakażenia wątroby podczas skringingu; 17) Zakażenie wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV) przy braku stosowania wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej lub stosowanie terapii która wchodzi w interakcje z badanym lekiem, zmiana terapii antyretrowirusowej w czasie 6 mies. przed rozpoczęciem skringingu, CD4+ < 350 komórek/mm³ w momencie skringingu, infekcja oportunistyczna w czasie 6 mies. przed skringiem, brak zgody na terapię antyretrowirusową trwającą

MARIPOSA		
>4 tyg. przy wiramii HIV <400 kopii/ml na koniec 4 tyg. okresu; 18) Poważana operacja (w znieczuleniu ogólnym) lub poważny uraz w czasie 4 tyg. przed podpisaniem świadomej zgody na udział w badaniu.		
Charakterystyka populacji		
Populacja	AMI IV + LAZ	OZM
Liczba pacjentów	429	429
Mutacje EGFR, %	delecje w eksonie 19.	60%*
	substytucja L858R w eksonie 21.	40%*
Wiek [lata], mediana (zakres)	64 (25–88)	63 (28–88)
Pacjenci, %	<65 r.ż.	55%
	65–74 r.ż.	33%
	≥75 r.ż.	12%
Płeć żeńska, %	64%	59%
Rasa, %	biała	38%
	azjatycka	58%
	inna	3%
Europa, %	bd	bd
Masa ciała [kg], mediana (zakres)	62,5 (32–118)	62 (35–109)
Pacjenci, %	<80 kg	88%
	≥80 kg	12%
Stan sprawności wg ECOG, %	0	33%
	1	67%
Palenie tytoniu, %	NIE	70%
	TAK	30%
Czas od diagnozy [miesiące], mediana (zakres)	1,5 (0,2–207,9)	1,4 (0,3–162,8)
Czas od diagnozy stadium przerzutowego [miesiące], mediana (zakres)	1,3 (0,2–24,1)	1,2 (0,1–11,7)
Typ histologiczny nowotworu, %	gruczolowy	97%
	wielkokomórkowy	1%
	inny ^b	2%
Obecność przerzutów do mózgu w historii choroby, %	41%	40%

MARIPOSA			
Interwencja			
Układ badania	Porównanie w układzie grup równoległych, w stosunku 2:2:1		
Schemat leczenia w grupie AMI IV + LAZ	Dawkowanie (w cyklach 28-dniowych): • AMI IV: ◦ 1 cykl leczenia: AMI dożylnie w dawce 1050 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 1400 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) raz na tydzień (przy czym pierwsza dawka podzielona na 350 mg w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia i pozostałą część dawki w 2. dniu pierwszego cyklu leczenia), kolejne dawki w 8., 15. i 22. dniu pierwszego cyklu leczenia; ◦ od 1. dnia drugiego cyklu leczenia: AMI dożylnie w dawce 1050 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 1400 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) co 2 tyg. • LAZ: ◦ doustnie w dawce 240 mg raz na dobę.		
Schemat leczenia w grupie OZM	• OZM: ◦ doustnie w dawce 80 mg raz na dobę.		
Okres leczenia	Mediana (zakres) okresu leczenia: • 18,5 mies. (0,2–31,4) w ramieniu AMI IV + LAZ vs 18,0 mies. (0,2–32,7) w ramieniu OZM;		
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: • 22,0 mies.		
Kointerwencje	• miesiące 1–4: rekomendowana profilaktyka przeciwzakrzepowa (zgodnie z lokalnymi zaleceniami)*; • przed podaniem AMI IV, pacjenci otrzymywali GKS, lek przeciwhistaminowy i lek przeciwgorączkowy.		
Cross-over pacjentów	Cross-over pacjentów nie był możliwy.		
Uwagi	W przypadku wystąpienia toksyczności, istniała możliwość przerwania leczenia lub redukcji dawki AMI IV. U 83% pacjentów z ramienia AMI IV + LAZ oraz 39% pacjentów z ramienia OZM wystąpiły AE prowadzące do konieczności czasowego przerwania przyjmowania któregoś ze stosowanych leków. U 59% pacjentów z ramienia AMI IV + LAZ oraz 5% pacjentów z ramienia OZM wystąpiły AE prowadzące do konieczności redukcji dawki któregoś ze stosowanych leków. Kontynuowanie terapii pomimo progresji choroby mogło być dozwolone zgodnie z lokalną praktyką kliniczną, po uzyskaniu zgody doradcy medycznego (ang. <i>medical monitor</i>), jeśli w ocenie badacza pacjent osiągał korzyści kliniczne.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
I ^o punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w ocenie BICR		
Randomizacja	TAK, w stosunku 2:2:1 ze stratyfikacją ze względu na: • mutacje EGFR (delecje w eksonie 19. vs substytucje L858R w eksonie 21.) • rasa (azjatycka vs inna niż azjatycka); • przerzuty do mózgu w historii choroby (obecne vs brak).		
Ukrycie kodu alokacji	TAK, centralna przy użyciu systemu IWRS (ang. <i>interactive web response system</i>)		
Zaslepienie	NIE, brak zaslepienia uzasadniono różnicami w drodze podania AMI IV + LAZ vs OZM. Ocena PFS oraz ORR dokonywana przez BIRC.		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	<table> <tr> <td> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 8/429 (2%) – brak informacji o przyczynach nieotrzymania leczenia Zaprzestanie terapii: 191/421 (45%) • progresja choroby – 86/421 (20%); • AE – 86/421 (20%); • wycofanie przez pacjenta zgody – 14/421 (3%); </td><td> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1/429 (0,2%) – brak informacji o przyczynach nieotrzymania leczenia Zaprzestanie terapii: 215/428 (50%) • progresja choroby – 154/428 (36%); • AE – 50/428 (12%); • wycofanie przez pacjenta zgody – 10/428 (2%); </td></tr> </table>	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 8/429 (2%) – brak informacji o przyczynach nieotrzymania leczenia Zaprzestanie terapii: 191/421 (45%) • progresja choroby – 86/421 (20%); • AE – 86/421 (20%); • wycofanie przez pacjenta zgody – 14/421 (3%);	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1/429 (0,2%) – brak informacji o przyczynach nieotrzymania leczenia Zaprzestanie terapii: 215/428 (50%) • progresja choroby – 154/428 (36%); • AE – 50/428 (12%); • wycofanie przez pacjenta zgody – 10/428 (2%);
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 8/429 (2%) – brak informacji o przyczynach nieotrzymania leczenia Zaprzestanie terapii: 191/421 (45%) • progresja choroby – 86/421 (20%); • AE – 86/421 (20%); • wycofanie przez pacjenta zgody – 14/421 (3%);	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1/429 (0,2%) – brak informacji o przyczynach nieotrzymania leczenia Zaprzestanie terapii: 215/428 (50%) • progresja choroby – 154/428 (36%); • AE – 50/428 (12%); • wycofanie przez pacjenta zgody – 10/428 (2%);		

MARIPOSA	
	• decyzja lekarza – 2/421 (0,5%); • niestosowanie się do zaleceń – 1/421 (0,2%); • utrata z FU – 1/421 (0,2%); • inne – 1/421 (0,2%).
	• decyzja lekarza – 1/428 (0,2%); • niestosowanie się do zaleceń – 0/428 (0%); • utrata z FU – 0/428 (0%); • inne – 0/428 (0%).
	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację).
Metoda analizy wyników	Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji w ramach badania).
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• odpowiedź na leczenie: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD), kontrola choroby (CR + PR + SD) (DCR); progresja choroby (PD); • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR); • przeżycie całkowite (OS); • czas do kolejnej terapii (TTST); • przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2); • czas do objawowej progresji choroby (TTSP); • PFS definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia przerzutów do mózgu lub nowych zmian w obszarze mózgu lub zgonu oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie przed wystąpieniem przerzutów do mózgu lub nowych zmian w obszarze mózgu lub zgonu; • czas do przerwania leczenia (TTD); • profil bezpieczeństwa; • jakość życia.
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, odpowiedź na leczenie – zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w ocenie BICR; • bezpieczeństwo – zgodnie ze słownikiem MedDRA i klasyfikacją NCI CTCAE 5.0; • jakość życia – kwestionariusz EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, NSCLC-SAQ.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Belgia, Brazylia, Chiny, Francja, Hiszpania, Holandia, Indie, Izrael, Japonia, Kanada, Korea Płd., Malezja, Meksyk, Niemcy, Polska, Portugalia, Puerto Rico, Rosja, Stany Zjednoczone Ameryki, Taiwan, Tajlandia, Turcja, Ukraina, Węgry, Wielka Brytania, Włochy)
Sponsor badania	Janssen Research & Development, LLC

a) U jednego z pacjentów w ramieniu AMI IV + LAZ wykryto oba typy mutacji cEGFR (delecje w eksonie 19, lub substytucja L858R w eksonie 21.).
b) W tym rak płaskonabłonkowy, rak gruczołowy o wzroście tapetującym przegrody międzypłuczek, rak wielopostaciowy, nieznanego pochodzenia.
c) Rekomendacja w sprawie stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej została wydana w sierpniu 2022 roku, po upływie 4 miesięcy leczenia u większości włączonych do badania pacjentów. W innych, trwających lub rozpoczętych później badaniach klinicznych, spodziewane jest stosowanie profilaktycznego leczenia przeciwzakrzepowego u większego odsetka pacjentów co pozwoli na ocenę skuteczności proponowanego postępowania.

C.3. MARIPOSA-2

MARIPOSA-2
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo AMI IV w skojarzeniu z lub bez LAZ oraz KAR i PMX w porównaniu z KAR i PMX w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej OZM W niniejszej analizie uwzględniono ramię AMI IV + KAR + PMX oraz grupę kontrolną leczoną KAR + PMX. Natomiast interwencja AMI IV + LAZ + KAR + PMX nie została objęta analizą. Analiza podstawowa: mediana okresu obserwacji: 8,7 mies. (punkt odcięcia zbierania danych: 10.06.2023 r.) IA2: mediana okresu obserwacji: 18,1 mies. (punkt odcięcia zbierania danych: 26.04.2024 r.)
Kryteria włączenia 1) Wiek ≥18 lat; 2) Potwierdzone w badaniu histologicznym lub cytologicznym rozpoznanie niepłaskonabłonkowego NDRP w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR (delecje w eksonie 19, lub substytucja L858R w eksonie 21.) Z dostarczeniem kopii wyników testu z odpowiedniego, akredytowanego laboratorium; 3) Niepowodzenie uprzedniej monoterapii OZM (stosowanego w ostatniej, poprzedzającej włączenie do badania, linii leczenia). Terapię OZM stosowaną w I linii leczenia choroby zaawansowanej miejscowo lub przerzutowej lub w II linii po wcześniejszej monoterapii EGFR-TKI I lub II generacji. Uprzednia terapia neoadiuwantowa i/lub adiuwantowa była dopuszczona o ile u pacjenta wystąpiła progresja do miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby w czasie ≥12 mies.

MARIPOSA-2

po przyjęciu ostatniej dawki, a następnie miała miejsce progresja w trakcie lub po zastosowaniu OZM w leczeniu nowotworu w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym. Wymagane zakończenie terapii OZM na ≥ 8 dni (4 okresy półtrwania) przed randomizacją (tj. przyjęcie ostatniej dawki OZM nie później niż w 8. dniu); 4) Obecność ≥ 1 mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W przypadku wykrycia wyłącznie 1 mierzalnej zmiany i konieczności dostarczenia tkanki guza na potrzeby wykonania biopsji w ramach skringingu, badania obrazowe wykonane ≥ 14 dni po przeprowadzeniu biopsji; 5) Obecność leczonych przerzutów do mózgu pod warunkiem stabilnej klinicznie, bezobjawowej choroby wewnątrzczaszkowej leczonej GKS w stałych dawkach (≤ 10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów). Wcześniejsza radioterapia lub leczenie chirurgiczne nie było wymagane, a w przypadku uprzedniej terapii radykalnej zakończenie leczenia w czasie ≥ 14 dni przed randomizacją; 6) Stan sprawności ECOG 0–1; 7) Prawidłowa funkcja narządów i szpiku, brak transfuzji czerwonych krwinek lub płytek krwi w czasie 7 dni przed wykonaniem oznaczeń laboratoryjnych: stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dl, całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (przy braku stosowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów w czasie 10 dni przed datą wykonania oznaczeń), liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, ALAT i AspAT $\leq 3 \times$ GGN (przy braku przerzutów do wątroby), bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN (przy braku przerzutów do wątroby) lub w przypadku rozpoznania zespołu Gilberta z bilirubiną związaną w zakresie normy, klirens kreatyniny > 50 ml/min; 8) Ustąpienie toksyczności związanych z wcześniej stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym do stopnia 1. wg klasyfikacji CTCAE (w wersji 5.0) lub wyjściowego (z wyjątkiem łysienia (niezależnie od stopnia), neuropatii obwodowej (do stopnia ≤ 2) i niedoczynności tarczycy ustabilizowanej dzięki leczeniu hormonalnemu (do stopnia ≤ 2); 9) Zgoda pacjenta na zastosowanie określonych, wysoce skutecznych metod antykoncepcji w trakcie trwania badania i w czasie 6 mies. od zakończenia badania; 10) Zgoda pacjenta na brak dawstwa oocytów/komórek jajowych w przypadku kobiet lub nasienia w przypadku mężczyzn na potrzeby technik wspomaganej reprodukcji w trakcie trwania badania i w czasie 6 mies. od zakończenia badania; 11) Zdolność i chęć przestrzegania procedur przewidzianych w ramach badania klinicznego.

Kryteria wykluczenia

- 1) Leczenie neoadiuwantowe i/lub adiuwantowe (wyjątek: kryteria włączenia do badania spełniali pacjenci, u których progresja z powodu miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby wystąpiła ≥ 12 mies. po ostatniej dawce i następnie pacjent miał progresję choroby podczas lub po leczeniu OZM z powodu miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby);
- 2) Choroba o niekontrolowanym przebiegu, tj.: niekontrolowana cukrzyca, trwająca lub aktywna infekcja (w tym infekcja wymagająca leczenia terapią przeciwbakteryjną (o ile antybiotykochemia nie zostanie ukończona na 1 tydzień przed rozpoczęciem badania) lub zdiagnozowana lub podejrzewana infekcja wirusowa), aktywna skaza krwotoczna, stan wymagający tlenoterapii, oporne na leczenie nudności i wymioty, przewlekłe choroby przewodu pokarmowego, niezdolność do połykania produktu lub obszerna resekcja jelita, która mogłaby wykluczyć odpowiednie wchłanianie badanego leku, choroba psychiczna lub jakiegokolwiek inne okoliczności (w tym okoliczności społeczne), które ograniczyłyby zgodność stosowania się do wymogów badania, klinicznie niestabilny stan okulistyczny; 3) Paliatywna radioterapia w czasie ≤ 14 dni przed randomizacją; 4) Obecność nieleczonych przerzutów do mózgu; 5) Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym sponsora; 6) Choroba opon mózgowo-rdzeniowych w historii leczenia lub ucisk rdzenia kręgowego nie wyleczony chirurgicznie lub radioterapią; 7) Stwierdzenie transformacji drobnokomórkowej; 8) Niekontrolowany ból związany z guzem. Objawowe zmiany nadające się do paliatywnej radioterapii (np. przerzuty do kości lub przerzuty powodujące ucisk nerwów) powinny być leczone w czasie ≥ 14 dni przed skringingiem; 9) Śródmiąższowa choroba płuc (wywołana lekami lub popromienna) w wywiadzie; 10) Nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania którejkolwiek z terapii stosowanych w ramach badania; 11) Aktywny nowotwór inny niż leczony w ramach badania (z wyjątkiem określonych nowotworów leczonych w czasie 24 mies. przed włączeniem do badania i o bardzo niskim lub minimalnym ryzyku nawrotu); 12) Klinicznie istotna choroba układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie; 13) Poważna operacja (w znieczuleniu ogólnym) lub poważny uraz w czasie 4 tyg. przed randomizacją; 14) Wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu B (przy braku wyniku wskazującego na ustąpienie zapalenia) podczas skringingu lub dodatni wynik w kierunku WZW typu C podczas skringingu lub w czasie 3 mies. przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania (przy braku wyniku wskazującego na ustąpienie zapalenia) lub inne kliniczne aktywne zakażenia wątroby podczas skringingu; 15) Przyjęcie szczepionki żywej lub żywej atenuowanej w czasie 4 tyg. przed randomizacją; 16) Zakażenie wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV) przy braku stosowania wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej lub stosowanie terapii która wchodzi w interakcje z badaniem lekiem, zmiana terapii antyretrowirusowej w czasie 6 mies. przed rozpoczęciem skringingu, CD4+ < 350 komórek/mm³ w momencie skringingu, infekcja oportunistyczna w czasie 6 mies. przed skringingiem, brak zgody na terapię antyretrowirusową trwającą > 4 tyg. przy wirusii HIV < 400 kopii/ml na koniec 4 tyg. okresu; 17) Przyjmowanie leków lub preparatów ziołowych o potencjalnym działaniu indukującym CYP3A4/5 i brak możliwości zaprzestania przyjmowania tych substancji w okresie przed randomizacją zapewniającym brak oddziaływania na organizm; 18) Przyjęcie badanego leku w czasie 12 mies. przed randomizacją lub uczestnictwo w równoległym badaniu klinicznym (dozwolone przyjęcie badanej szczepionki na COVID-19 w czasie 12 mies. przed randomizacją); 19) Ciąża, okres laktacji lub planowanie ciąży w czasie trwania badania lub w czasie 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki przydzielonej w ramach badania interwencji; 20) Stan zdrowia pacjenta, który w opinii badacza sprawia, że uczestnictwo w badaniu nie jest korzystne dla pacjenta, a także może ograniczać lub zakłócać oceny przewidziane w protokole badania.

Charakterystyka populacji

Populacja	AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX
Liczba pacjentów	131	263
delecje w eksonie 19.	68%	70%
Mutacje EGFR, %		
substytucja L858R w eksonie 21.	32%	30%
Wiek [lata], mediana (zakres)	62 (36–84)	62 (31–85)

MARIPOSA-2			
Pacjenci, %	<65 r.ż.	60%	63%
	65–74 r.ż.	40%	37%
	≥75 r.ż.		
Płeć żeńska, %		62%	60%
Rasa, %	biała	46%	47%
	azjatycka	48%	48%
	inna	6%	5%
Europa, %		34%	37%
Masa ciała [kg], mediana (zakres)		63 (39–112)	63 (37–118)
Pacjenci, %	<80 kg	86%	86%
	≥80 kg	14%	14%
Stan sprawności wg ECOG, %	0	42%	38%
	1	58%	62%
Palenie tytoniu, %	NIE	69%	64%
	TAK	31%	36%
Czas od diagnozy [miesiące], mediana (zakres)		bd	bd
Czas od diagnozy stadium przerzutowego [miesiące], mediana (zakres)		23,0 (0,2–115,3)	21,0 (0,1–99,1)
Typ histologiczny nowotworu, %	gruczolowy	99%	99%
	wielkokomórkowy	1%	1%
	inny ^a		
Obecność przerzutów do mózgu w historii choroby, %		44% ^c	46% ^b
Wcześniejsze leczenie OZM, %	OZM w I linii leczenia	74%	69%
	OZM w II linii leczenia	26%	31%

MARIPOSA-2	
Interwencja	
Układ badania	Porównanie w układzie grup równoległych, w stosunku 2:2:1 (AMI IV + LAZ + KAR + PMX lub KAR + PMX lub AMI IV + KAR + PMX)
Schemat leczenia w grupie interwencji (AMI IV + KAR + PMX)	Dawkowanie (w cyklach 21-dniowych): • AMI IV: - o tygodnie 1–4: AMI dożylnie w dawce 1400 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 1750 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) raz na tydzień (przy czym: pierwsza dawka podzielona na 350 mg w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia i pozostałą część dawki w 2. dniu pierwszego cyklu leczenia), kolejne dawki w 8. i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia oraz w 1. dniu drugiego cyklu leczenia); - o od 7. tygodnia leczenia (1. dnia trzeciego cyklu leczenia): AMI dożylnie w dawce 1750 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 2100 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) co 3 tyg. do momentu wystąpienia progresji choroby. • KAR: - o dożylnie w dawce AUC 5 mg/ml/min do 4 cykli leczenia. • PMX: - o dożylnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała do momentu wystąpienia progresji choroby.
Schemat leczenia w grupie komparatora (KAR + PMX)	Dawkowanie (w cyklach 21-dniowych): • KAR: - o dożylnie w dawce AUC 5 mg/ml/min do 4 cykli leczenia. • PMX: - o dożylnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała do momentu wystąpienia progresji choroby.
Okres leczenia	Mediana (zakres) okresu leczenia: • 6,3 mies. (0–14,7) w ramieniu AMI IV + KAR + PMX vs 3,7 mies. (0–15,9) w ramieniu KAR + PMX;
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: • 8,7 mies.
Kointerwencje	• Przed podaniem AMI IV, pacjenci otrzymywali GKS, lek przeciwhistaminowy i lek przeciwgorączkowy. • Przed podaniem CTH, pacjenci otrzymywali GKS, kwas foliowy i witaminę B12. W przypadku wysokiego ryzyka, pacjenci otrzymywali także lek przeciwwymiotny. Leki przeciwwymiotne, przeciwhistaminowe i GKS podawano zgodnie z lokalnymi wytycznymi i miejscową praktyką kliniczną.
Cross-over pacjentów	Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.
Uwagi	W przypadku wystąpienia toksyczności (AE ≥3 st.) przerywano terapię (z wyjątkiem toksyczności hematologicznych, dla których wystąpienie AE 4 st. utrzymujące się >7 dni i/lub trombocytopenia 4 st. związana z krwawieniem lub hospitalizacją lub neutropenia 4 st., prowadziło do przerwania leczenia AMI IV. Przewidziano także możliwość stopniowej redukcji dawki AMI IV oraz CTH w przypadku wystąpienia toksyczności. U 41% pacjentów z ramienia AMI IV + KAR + PMX oraz u 15% pacjentów z ramienia KAR + PMX wystąpiły AE prowadzące do konieczności redukcji dawki któregoś ze stosowanych leków. Kontynuowanie terapii pomimo progresji choroby mogło być dozwolone zgodnie z lokalną praktyką kliniczną, po uzyskaniu zgody doradcy medycznego (ang. <i>medical monitor</i>), jeśli w ocenie badacza pacjent osiągał korzyści kliniczne.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
I ^o punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BICR
Randomizacja	TAK, w stosunku 2:2:1 ze stratyfikacją ze względu na: • linia leczenia OZM (I vs II); • rasa (azjatycka vs inna niż azjatycka); • przerzuty do mózgu w historii choroby (obecne vs brak).
Ukrycie kodu alokacji	TAK, centralna przy użyciu systemu IWRS (ang. <i>interactive web response system</i>)
Zaślepienie	NIE, brak zaślepienia uzasadniono różnicami w sposobie podania, wymaganej premedykacji i profilach bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

MARIPOSA-2		
Ocena PFS oraz ORR dokonywana przez BIRC.		
	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1/131 (1%) – brak informacji o przyczynach nieotrzymania leczenia	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 20/263 (8%) – brak informacji o przyczynach nieotrzymania leczenia
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Zaprzestanie terapii: 63/130 (48%) • progresja choroby – 41/130 (32%); • AE – 14/130 (11%); • wycofanie przez pacjenta zgody – 3/130 (2%); • decyzja lekarza – 5/130 (4%).	Zaprzestanie terapii: 188/243 (77%) • progresja choroby – 152/243 (63%); • AE – 10/243 (4%); • wycofanie przez pacjenta zgody – 21/243 (9%); • decyzja lekarza – 5/243 (2%).
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację). Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji w ramach badania).	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• odpowiedź na leczenie: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD); • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR); • przeżycie całkowite (OS); • PFS definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia przerzutów do mózgu lub nowych zmian w obszarze mózgu lub zgonu; • czas do kolejnej terapii (TTST); • przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2); • czas do objawowej progresji choroby (TTSP); • profil bezpieczeństwa; • jakość życia.	
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, odpowiedź na leczenie – zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w ocenie BICR; • bezpieczeństwo – zgodnie ze słownikiem MedDRA i klasyfikacją NCI CTCAE 5.0; • jakość życia – kwestionariusz EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30, NSCLC-SAQ, PROMIS-PF, PRO-CTCAE.	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Belgia, Brazylia, Bułgaria, Chiny, Czechy, Dania, Francja, Hiszpania, Holandia, Hong Kong, Indie, Izrael, Japonia, Kanada, Korea Płd., Malezja, Meksyk, Niemcy, Polska, Portugalia, Puerto Rico, Rosja, Stany Zjednoczone Ameryki, Szwecja, Taiwan, Turcja, Wielka Brytania, Włochy)	
Sponsor badania	Janssen Research & Development, LLC	

AUC (ang. area under the concentration-time curve) – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu.

a) Inny typ histologiczny, w tym rak wielkokomórkowy, płaskonabłonkowy i inne.

b) Brak uprzedniej radioterapii przerzutów do mózgu 61/120 (51%).

c) Brak uprzedniej radioterapii przerzutów do mózgu 24/58 (41%).

C.4. FLAURA

FLAURA
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepięone badanie kliniczne fazy III, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo OZM z GEF/ERL w I linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR
Analiza podstawowa: mediana okresu obserwacji: 15,0 mies. w ramieniu OZM oraz 9,7 mies. w ramieniu GEF/ERL (punkt odcięcia zbierania danych: 12.06.2017 r.) Analiza (ocena OS): mediana okresu obserwacji: 35,8 mies. w ramieniu OZM oraz 27,0 mies. w ramieniu GEF/ERL (punkt odcięcia zbierania danych: 25.06.2019 r.)
Kryteria włączenia
1) Wiek ≥ 18 lat (w przypadku pacjentów z Japonii wiek ≥ 20 lat); 2) Potwierdzone w badaniu histopatologicznym rozpoznanie gruczolakoraka NDRP (np. w wyniku nawrotu systemowego po uprzednim leczeniu chirurgicznym choroby we wczesnym stadium lub u nowo zdiagnozowanych pacjentów z chorobą w III/IV stadium zaawansowania). W przypadku rozpoznania różnych podtypów morfologicznych guza, do badania włączano pacjentów z przeważającym typem gruczolakowym NDRP; 3) NDRP w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym (niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub za pomocą radioterapii) z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR (delecje w eksonie 19, lub substytucja L858R w eksonie

FLAURA

21.). Przy czym wymienione typy mutacji cEGFR mogły występować pojedynczo lub występować wraz z innymi typami mutacji EGFR, w ocenie odpowiedniego, akredytowanego laboratorium oraz dostarczenie próbki tkanki guza, o wielkości wystarczającej do analizy pod kątem obecności mutacji EGFR; 4) Brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu lokalnie zaawansowanego (w stadium III) lub przerzutowego (w stadium IV) NDRP. Spełnienie kryteriów kwalifikacji do terapii GEF/ERL w I linii. Uprzednia terapia adiuwantowa lub neoadiuwantowa była dozwolona, przy spełnieniu wszystkich pozostałych kryteriów; 5) Stan sprawności ECOG 0–1, bez istotnego klinicznie pogorszenia przez wcześniejsze 2 tyg. oraz przy minimalnej oczekiwanej długości życia 12 tyg.; 6) Obecność ≥ 1 mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, która nie była uprzednio poddana radioterapii. Brak biopsji mierzalnej zmiany w okresie skringingu. Możliwość określenia wymiarów zmiany w momencie baseline, najdłuższa średnica zmiany ≥ 10 mm (z wyjątkiem węzłów chłonnych, dla których wartość pomiaru krótszego przekroju zmiany ≥ 15 mm) za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. W przypadku wykrycia wyłącznie 1 mierzalnej zmiany i konieczności dostarczenia tkanki guza na potrzeby wykonania biopsji w ramach skringingu, badania obrazowe wykonane ≥ 14 dni po przeprowadzeniu biopsji; 7) Stan stabilny neurologicznie w przypadku obecności przerzutów do mózgu; 8) Zgoda pacjenta na zastosowanie określonych, wysoce skutecznych metod antykoncepcji; 9) Kobiety w wieku rozrodczym pod warunkiem ujemnego wyniku testu ciążyowego, poza okresem kamienia piersi lub kobiety o udokumentowanym braku potencjału rozrodczego; 10) Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym przed rozpoczęciem procedur przewidzianych w ramach badania; 11) Zakończenie jakiegokolwiek uprzedniej terapii radykalnej lub terapii GKS w czasie ≥ 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania klinicznego.

Kryteria wykluczenia

1) Zaangażowanie w proces planowania lub przeprowadzenia badania klinicznego; 2) Uprzednia terapia systemowa z powodu choroby w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym w tym: chemioterapia, terapia biologiczna, immunoterapia lub przyjmowanie leku w trakcie badań. Uprzednia terapia EGFR-TKI. Poważny zabieg chirurgiczny (z wyłączeniem umieszczenia dostępu naczyniowego) w czasie 4 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki interwencji przypisanej w ramach badania. Radioterapia obejmująca $\geq 30\%$ szpiku kostnego lub o szerokim obszarze naświetlania w czasie 4 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki interwencji przypisanej w ramach badania. Przyjmowanie leków lub preparatów ziołowych o potencjalnym działaniu indukującym CYP3A4/5 i brak możliwości zaprzestania przyjmowania tych substancji w okresie przed randomizacją zapewniającym brak oddziaływania na organizm. Inne leczenie przeciwnowotworowe. Przyjmowanie leku będącego w trakcie badań w czasie pięciu okresów półtrwania substancji czynnych lub pomocniczych tego leku; 3) Wcześniej lub równocześnie rozpoznany nowotwór inny niż leczony w ramach badania, który wymagał leczenia w czasie 2 lat przed przyjęciem pierwszej dawki interwencji przypisanej w ramach badania; 4) Toksyczności związane z wcześniej stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym w stopniu ≥ 1 , wg klasyfikacji CTCAE (z wyjątkiem łysienia oraz neuropatii w stopniu ≥ 2); 5) Choroba opon mózgowo-rdzeniowych lub ucisk rdzenia kręgowego nie wyleczony chirurgicznie lub radioterapią lub wymaga leczenia sterydowego w czasie 2 tyg. przed randomizacją; 6) Choroba o niekontrolowanym przebiegu, w tym niekontrolowane nadciśnienie i skaza krwotoczna, które w opinii badacza sprawiają, że udział pacjenta w badaniu jest niewskazany lub wpływają na niestosowanie się do protokołu badania; 7) Aktywne wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu B lub WZW typu C lub zakażenie wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV); 8) Nawracające nudności i wymioty, przewlekłe choroby przewodu pokarmowego, niezdolność do połykania produktu lub obszerna resekcja jelita, która mogłaby wykluczyć odpowiednie wchłanianie badanego leku; 9) Nieprawidłowa funkcja serca; 10) Śródmiąższowa choroba płuc (wywołana lekami lub popromienna) w wywiadzie; 11) Nieprawidłowa funkcja narządów i szpiku, całkowita liczba neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$, hemoglobiny < 90 g/l, ALAT i AspAT $> 2,5 \times$ GGN (przy braku przerzutów do wątroby), bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ GGN lub w przypadku rozpoznania zespołu Gilberta z bilirubiną związaną w zakresie normy, klirens kreatyniny $> 1,5 \times$ GGN (lub < 45 ml/min/1,73m²); 12) Okres laktacji; 13) Nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania którejkolwiek z terapii stosowanych w ramach badania; 14) Stan zdrowia pacjenta, który w opinii badacza sprawia, że uczestnictwo w badaniu nie jest korzystne dla pacjenta, a także może ograniczać lub zakłócać oceny przewidziane w protokole badania.

Charakterystyka populacji

Populacja		OZM	GEF/ERL
Liczba pacjentów		279	277*
Mutacje EGFR, %	delecje w eksonie 19.	57%	56%
	substytucja L858R w eksonie 21.	35%	32%
	nie wykryto mutacji ^b	9%	12%
Wiek [lata], mediana (zakres)		64 (26–85)	64 (35–93)
Pacjenci, %	<65 r.ż.	bd	bd
	65–74 r.ż.	bd	bd
	≥ 75 r.ż.	bd	bd
Płeć żeńska, %		64%	62%
Rasa, %	biała	36%	36%
	azjatycka	62%	62%
	inna	1%	1%
Europa, %		bd	bd
0		40%	42% ^c

FLAURA			
Stan sprawności wg ECOG, %	1	60%	58% ^c
Palenie tytoniu, %	NIE	65%	63%
	TAK	35%	37%
Czas od diagnozy [miesiące], mediana (zakres)		bd	bd
Czas od diagnozy stadium przerzutowego [miesiące], mediana (zakres)		bd	bd
Typ histologiczny nowotworu, %	gruczołowy	99%	98%
	Inny ^d	1%	2%
Obecność przerzutów do mózgu w historii choroby, %		19%	23%
Interwencja			
Układ badania	Porównanie w układzie grup równoległych, w stosunku 1:1		
Schemat leczenia w grupie OZM	Dawkowanie (w cyklach 21-dniowych): • OZM: ◦ doustnie w dawce 80 mg raz na dobę.		
Schemat leczenia w grupie GEF/ERL	• GEF: ◦ doustnie w dawce 250 mg raz na dobę; • ERL: ◦ doustnie w dawce 150 mg raz na dobę.		
Okres leczenia	Mediana (zakres) okresu leczenia: • 16,2 mies. (0,1–27,4) w ramieniu OZM oraz 11,5 mies. (0–26,2) w ramieniu GEF/ERL.		
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: • 15,0 mies. w ramieniu OZM oraz 9,7 mies. w ramieniu GEF/ERL.		
Kointerwencje	• bd		
Cross-over pacjentów	Pacjenci z ramienia GEF/ERL, w przypadku wystąpienia obiektywnej progresji choroby (potwierdzonej przez BICR) i udokumentowanej obecności mutacji T790M (na podstawie oznaczeń z osocza lub tkanki w lokalnym lub centralnym laboratorium), mieli możliwość otrzymania OZM (bez zaślepienia) w ramach cross-over. Zastosowanie innej terapii przeciwnowotworowej nie było dozwolone przed zmianą leczenia na OZM.		
Uwagi	U 43% pacjentów z ramienia GEF/ERL rozpoczęło leczenie OZM (48 pacjentów otrzymało OZM w ramach cross-over oraz 7 pacjentów otrzymało OZM poza badaniem klinicznym, w ramach terapii II linii).		
	W przypadku wystąpienia toksyczności (≥3. stopnia), istniała możliwość przerwania leczenia a następnie redukcji dawki OZM i ERL, nie było możliwości zmniejszenia dawki GEF. U 25% pacjentów z ramienia OZM oraz 24% pacjentów z ramienia GEF/ERL wystąpiły AE prowadzące do konieczności czasowego przerwania przyjmowania leku. U 4% pacjentów z ramienia OZM oraz 5% pacjentów z ramienia GEF/ERL wystąpiły AE prowadzące do konieczności redukcji dawki leku.		
	Terapię kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.		
	Kontynuowanie terapii pomimo progresji choroby było dozwolone tak długo jak pacjent osiągał korzyści kliniczne w ocenie badacza.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
I ^o punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w ocenie badacza		
Randomizacja	TAK, w stosunku 1:1 ze stratyfikacją ze względu na: • mutacje EGFR (delecje w eksonie 19. vs substytucje L858R w eksonie 21.)		

FLAURA	
	• rasa (azjatycka vs inna niż azjatycka).
Ukrycie kodu alokacji	TAK, centralna przy użyciu systemu IVRS/iWRS (ang. <i>interactive voice/web response system</i>).
Zaslepienie	TAK, badanie podwójnie zaslepione.
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/279 (0%) Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/277 (0%) Zaprzestanie terapii: 138/279 (49%) • progresja choroby – 87/279 (31%); • AE – 36/279 (13%); • decyzja pacjenta – 12/279 (4%); • inne – 3/279 (1%). Zaprzestanie terapii: 213/277 (77%) • progresja choroby – 151/277 (55%); • AE – 50/277 (18%); • decyzja pacjenta – 8/277 (3%); • inne – 3/277 (1%); • niestosowanie się do protokołu badania – 1/277 (0,4%).
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację).
	Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji w ramach badania).
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• odpowiedź na leczenie: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD) (≥ 6 tyg.), kontrola choroby (CR + PR + SD) (DCR); progresja choroby (PD); • zakres odpowiedzi na leczenie (ang. <i>depth of response</i>) definiowany jako zmiana względem <i>baseline</i> wymiarów mierzalnego guza; • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR); • przeżycie całkowite (OS); • czas do kolejnej terapii (TTST); • przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2); • czas do drugiej kolejnej terapii; • czas do przerwania leczenia (TTD); • profil bezpieczeństwa; • jakość życia.
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, odpowiedź na leczenie – zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w ocenie badacza oraz analiza wrażliwości w ocenie BICR; • bezpieczeństwo – zgodnie ze słownikiem MedDRA i klasyfikacją NCI CTCAE 4.0; • jakość życia – kwestionariusz EORTC-QLQ-C30, QLQ-LC13, CTSQ-16, PRO-CTCAE.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Belgia, Brazylia, Bułgaria, Chiny, Czechy, Filipiny, Francja, Hiszpania, Izrael, Japonia, Kanada, Korea Płd., Malezja, Niemcy, Polska, Portugalia, Rosja, Rumunia, Stany Zjednoczone Ameryki, Szwajcaria, Szwecja, Taiwan, Tajlandia, Ukraina, Węgry, Wielka Brytania, Wietnam, Włochy)
Sponsor badania	AstraZeneca

a) W tym 66 pacjentów leczonych GEF i 34 pacjentów otrzymujących ERL.

b) Nieprawidłowo wykonany test lub nieprawidłowo pobrana próba.

c) U 1 pacjenta brak danych nt. stanu sprawności wg ECOG.

d) Rak wielokomórkowy u 2 pacjentów z ramienia OZM i 3 pacjentów z ramienia GEF/ERL, rak gruczołowo-płaskonabłonkowy u 1 pacjenta z ramienia OZM i 2 pacjentów z ramienia GEF/ERL, rakowiak u 1 pacjenta z ramienia OZM.

C.5. PALOMA-2

PALOMA-2
Wieloośrodkowe, otwarte, nierandomizowane badanie fazy II, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę AMI SC w skojarzeniu z LAZ w I linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR
W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie kohorty 1. oraz 6.
Charakterystykę i ocenę wiarygodności badania PALOMA-2 przeprowadzono wyłącznie w oparciu o opublikowane doniesienia konferencyjne.

PALOMA-2

IA: mediana okresu obserwacji: kohorta 1.: 10,0 mies.; kohorta 6.: 6,1 mies.; ogółem (kohorta 1. i 6.): 8,6 mies. (punkt odcięcia zbierania danych: 06.01.2024 r.)

Kryteria włączenia

- 1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzone w badaniu histologicznym lub cytologicznym rozpoznanie NDRP w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym; 3) Kohorty 1. i 6.: NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR (delecje w eksonie 19, lub substytucja L858R w eksonie 21.); 4) Kohorty 1. i 6.: brak uprzedniej terapii systemowej z powodu zaawansowanego miejscowo lub przerzutowego NDRP; 5) Obecność ≥ 1 mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W przypadku wykrycia wyłącznie 1 mierzalnej zmiany, która była uprzednio naświetlana, wymagane oznaki progresji choroby od momentu zakończenia naświetlania. W przypadku wykrycia wyłącznie 1 mierzalnej zmiany i konieczności dostarczenia tkanki guza na potrzeby wykonania biopsji w ramach skringingu, badania obrazowe wykonane ≥ 14 dni po przeprowadzeniu biopsji; 6) Obecność innego niż NDRP nowotworu w historii choroby lub równocześnie była dopuszczalna jedynie jeżeli nie jest prawdopodobne aby sposób leczenia wpływał na punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia oceniane w badaniu; 7) Prawidłowa funkcja narządów (w tym nerek, wątroby, serca, układu krążenia i krzepnięcia); 8) Stan sprawności ECOG 0–1; 9) Kohorta 6.: Spełnienie kryteriów kwalifikacji i wyrażenie zgody na profilaktyczne leczenie przeciwwątrobowe drogą doustną lub heparyną drobnocząsteczkową przez pierwsze 4 mies. przyjmowania interwencji w ramach badania; 10) Zgoda pacjenta na brak dawstwa oocytów/komórek jajowych w przypadku kobiet lub nasienia w przypadku mężczyzn na potrzeby technik wspomaganą reprodukcji w trakcie trwania badania i w czasie 6 mies. od zakończenia badania; 11) Obecność leczonych przerzutów do mózgu pod warunkiem stabilnego klinicznie stanu pacjenta.

Kryteria wykluczenia

- 1) Obecność przerzutów do mózgu i niestabilny stan pacjenta; 2) Śródmiąższowa choroba płuc (wywołana lekami lub popromienna) w wywiadzie; 3) Nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania którejkolwiek z terapii stosowanych w ramach badania; 4) Przyjęcie szczepionki żywej lub żywej atenuowanej w czasie 3 mies. przed randomizacją (z wyjątkiem sezonowej szczepionki przeciw grypie lub COVID-19); 5) Przyjmowanie leków lub preparatów ziołowych o potencjalnym działaniu indukującym CYP3A4/5 i brak możliwości zaprzestania przyjmowania tych substancji w okresie przed randomizacją zapewniającym brak oddziaływania na organizm; 6) Klinicznie aktywna choroba poinfekcyjna wątroby; 7) Klinicznie istotna choroba układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie; 8) Obecność leczonych przerzutów do mózgu pod warunkiem stabilnej klinicznie, bezobjawowej choroby wewnątrzczaszkowej leczonej GKS w stałych dawkach (≤ 10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów).

Charakterystyka populacji

Populacja		AMI SC + LAZ (kohorta 1)	AMI SC + LAZ (kohorta 6)	Razem
Liczba pacjentów		68	58	126
Mutacje EGFR, %	delecje w eksonie 19.	66%	59%	63%
	substytucja L858R w eksonie 21.	35%	41%	38%
Wiek [lata], mediana (zakres)		58 (28–85)	62 (34–83)	59 (28–85)
Pacjenci, %	<65 r.ż.	bd	bd	bd
	65–74 r.ż.	bd	bd	bd
	≥ 75 r.ż.	bd	bd	bd
Płeć żeńska, %		62%	59%	60%
Rasa, %	biała	28%	28%	28%
	azjatycka	66%	69%	67%
	inna	6%	3%	5%
Europa, %		bd	bd	bd
Masa ciała [kg], mediana (zakres)		bd	bd	bd
Pacjenci, %	<80 kg	bd	bd	bd
	≥ 80 kg	bd	bd	bd
Stan sprawności wg ECOG, %	0	29%	26%	28%
	1	71%	74%	72%
Palenie tytoniu, %	NIE	78%	69%	74%
	TAK	22%	31%	26%
Czas od diagnozy [miesiące], mediana (zakres)		bd	bd	bd
Czas od diagnozy stadium przerzutowego [miesiące], mediana (zakres)		bd	bd	bd

PALOMA-2				
Typ histologiczny nowotworu, %	gruczołowy	96%	98%	97%
	wielkokomórkowy	bd	bd	bd
	inny	4%	2%	3%
Obecność przerzutów do mózgu w historii choroby, %		29%	31%	30%
Interwencja				
Schemat leczenia	Dawkowanie leków w schemacie:			
	• AMI SC: - o tygodnie 1–4: AMI we wstrzyknięciu podskórnym w obszarze jamy brzusznej w dawce 1600 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 2240 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) raz na tydzień; - o od 4. tygodnia: AMI we wstrzyknięciu podskórnym w obszarze jamy brzusznej w dawce 1600 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 2240 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) co 2 tygodnie. • LAZ: - o doustnie w dawce 240 mg raz na dobę.			
Okres leczenia	• bd			
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: • kohorta 1.: 10,0 mies.; • kohorta 6.: 6,1 mies.			
Kointerwencje	Kohorta 1: rekomendowana profilaktyka przeciwzakrzepowa przez pierwsze 4 mies. leczenia. Kohorta 6: wymagana profilaktyka przeciwzakrzepowa przez pierwsze 4 mies. leczenia. • miesiące 1–4: profilaktyka przeciwzakrzepowa (apiksaban, rywaroksaban, dalteparyna, lub enoksaparyna) zgodnie z rekomendacjami NCCN w zakresie postępowania w zylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej związanej z nowotworem wersja 1.2022).			
Uwagi	brak			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIC			
I ^o punkt końcowy	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w ocenie badacza			
Zasłепienie	NIE, brak zasłепienia			
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Zaprzestanie terapii: • 17/68 (25%) pacjentów z kohorty 1. oraz 4/58 (7%) pacjentów z kohorty 6.			
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• odpowiedź na leczenie: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD), odpowiedź całkowita lub częściowa (CBR); • ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie niezależnej komisji (ICR) • najlepsza ogólna odpowiedź (BOR); • czas do uzyskania odpowiedzi (TTR); • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR); • przeżycie wolne od progresji (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • profil bezpieczeństwa; • farmakokinetyka.			
Metody oceny stosowane w badaniu	• odpowiedź na leczenie – zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w ocenie badacza; • bezpieczeństwo – zgodnie ze słownikiem MedDRA i klasyfikacją NCI CTCAE 5.0.			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Brazylia, Chiny, Francja, Hiszpania, Izrael, Japonia, Korea Płd., Malezja, Niemcy, Stany Zjednoczone Ameryki, Wielka Brytania, Włochy)			
Sponsor badania	Janssen Research & Development, LLC			

C.6. PALOMA-3

PALOMA-3

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III, oceniające farmakokinetykę, farmakodynamikę, bezpieczeństwo i skuteczność AMI SC w skojarzeniu z LAZ względem AMI IV w skojarzeniu z LAZ w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej OZM i P-CTH

Analiza podstawowa: mediana okresu obserwacji: 7,0 mies. (punkt odcięcia zbierania danych: 03.01.2024 r.)

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Udokumentowane rozpoznanie NDRP w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR (delecje w eksonie 19 lub substytucja L858R w eksonie 21.) Z dostarczeniem kopii wyników testu z odpowiedniego, akredytowanego laboratorium; 3) Progresa choroby w trakcie lub po leczeniu OZM (lub innym dopuszczonym EGFR-TKI III generacji) i P-CTH (niezależnie od kolejności stosowania). Uczestnicy odmawiający lub niekwalifikujący się do P-CTH mogli zostać włączeni do badania po uprzednim omówieniu problemu z doradcą medycznym (ang. *medical monitor*). Uprzednie leczenie adiuwantowe lub neoadiuwantowe, za pomocą EGFR-TKI III generacji lub P-CTH, kwalifikuje się jako wcześniejsze leczenie o ile uczestnik doświadczył progresji choroby w ciągu 6 mies. od momentu przyjęcia ostatniej dawki leku; 4) Obecność ≥ 1 mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Jeżeli jedyna obecna mierzalna zmiana była uprzednio naświetlana, wymagane oznaki progresji choroby od czasu zakończenia naświetlania; 5) Stan sprawności ECOG 0–1; 6) Prawidłowa funkcja narządów i szpiku, brak transfuzji czerwonych krwinek lub płytek krwi w czasie 7 dni przed wykonaniem oznaczeń laboratoryjnych: stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl, całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (przy braku stosowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów w czasie 10 dni przed datą wykonania oznaczeń), liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$, ALAT i AspAT $\leq 3 \times$ GGN (przy braku przerzutów do wątroby) lub ALAT i AspAT $\leq 5 \times$ GGN (w przypadku obecnych przerzutów do wątroby), bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN (przy braku przerzutów do wątroby) lub bilirubina całkowita $\leq 3 \times$ GGN (w przypadku obecnych przerzutów do wątroby lub rozpoznania zespołu Gilberta z bilirubiną związaną $< 1,5 \times$ GGN), klirens kreatyniny > 50 ml/min; 7) W przypadku zakażenia wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV) wymagana niewykrywalna wiremia (< 50 kopii wirusa/ml) w momencie skringingu, $CD4^+$ > 300 komórek/mm³ w momencie skringingu, brak infekcji oportunistycznych w czasie 6 mies. przed skringingiem oraz otrzymanie wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej, która nie wchodzi w interakcje z badanym lekiem (bez zmian w terapii z powodu oporności/progresji w czasie ≥ 3 mies. przed skringingiem oraz bez zmian w terapii z powodu toksyczności w czasie do 4 tyg. przed skringingiem); 8) Ustąpienie toksyczności związanych z wcześniej stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym do stopnia 1. wg klasyfikacji CTCAE (w wersji 5.0) lub wyjściowego (z wyjątkiem łysienia (niezależnie od stopnia), neuropatii obwodowej (do stopnia ≤ 2) i niedoczynności tarczycy ustabilizowanej dzięki leczeniu hormonalnemu (do stopnia ≤ 2); 9) Kobiety w wieku rozrodczym pod warunkiem ujemnego wyniku testu ciążowego podczas skringingu oraz zgody na dalsze wykonywanie testów ciążowych w trakcie trwania badania oraz w okresie 7 mies. od momentu przyjęcia ostatniej dawki badanego leku; 10) Zgoda na zastosowanie określonych, wysoce skutecznych metod antykoncepcji w trakcie trwania badania i w czasie 7 mies. od zakończenia badania; 11) Zgoda na brak dawstwa oocytów/komórek jajowych w przypadku kobiet lub nasienia w przypadku mężczyzn na potrzeby technik wspomaganą reprodukcji w trakcie trwania badania i w czasie 7 mies. od zakończenia badania; 12) Wyrażenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym; 13) Zdolność i chęć przestrzegania procedur przewidzianych w ramach badania klinicznego; 14) Obecność leczonych przerzutów do mózgu pod warunkiem stabilnej klinicznie, bezobjawowej choroby wewnątrzczaszkowej leczonej GKS w stałych dawkach (≤ 10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów).

Kryteria wykluczenia

1) Przyjmowanie terapii cytotoksycznych, badanych leków lub terapii celowanych (innych niż P-CTH lub EGFR-TKI); 2) Choroba o niekontrolowanym przebiegu w historii leczenia, tj.: niekontrolowana cukrzyca, trwająca lub aktywna infekcja (w tym infekcja wymagająca leczenia terapią przeciwbakteryjną (o ile antybiotykoterapia nie zostanie ukończona na 1 tydzień przed rozpoczęciem badania) lub zdiagnozowana lub podejrzewana infekcja wirusowa), aktywna skaza krwotoczna, oporność na leczenie nudności i wymioty, przewlekłe choroby przewodu pokarmowego, niezdolność do połykania produktu lub obszerna resekcja jelita, która mogłaby wykluczyć odpowiednie wchłanianie badanego leku, choroba psychiczna lub jakiegokolwiek inne okoliczności (w tym okoliczności społeczne), które ograniczałyby zgodność stosowania się do wymogów badania, klinicznie niestabilny stan okulistyczny; 3) Paliatywna radioterapia w czasie ≤ 7 dni przed randomizacją; 4) Objawy lub progresja przerzutów do mózgu; 5) Choroba opon mózgowo-rdzeniowych lub ucisk rdzenia kręgowego nie wyleczony chirurgicznie lub radioterapią; 6) Niekontrolowany ból związany z guzem. Objawowe zmiany nadające się do paliatywnej radioterapii (np. przerzuty do kości lub przerzuty powodujące ucisk nerwów) powinny być leczone ≥ 7 dni przed randomizacją; 7) Śródmiąższowa choroba płuc (wywołana lekami lub popromienna) w wywiadzie; 8) Wcześniej lub równocześnie rozpoznany nowotwór inny niż leczony w ramach badania (z wyjątkiem określonych nowotworów leczonych w czasie 12 mies. przed włączeniem do badania i o bardzo niskim lub minimalnym ryzyku nawrotu); 9) Nadwrażliwość na którykolwiek z leków stosowanych w ramach badania (w tym na hialuronidazę rHuPH20); 10) Klinicznie istotna choroba układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie; 11) Poważna operacja (w znieczuleniu ogólnym) lub poważny uraz w czasie 4 tyg. przed podpisaniem świadomej zgody na udział w badaniu; 12) Wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu B (przy braku wyniku wskazującego na ustąpienie zapalenia) podczas skringingu lub dodatni wynik w kierunku WZW typu C podczas skringingu lub w czasie 3 mies. przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania (przy braku wyniku wskazującego na ustąpienie zapalenia) lub inne klinicznie aktywne zakażenia wątroby podczas skringingu; 13) Przyjęcie szczepionki żywej lub żywej atenuowanej w czasie 3 mies. przed randomizacją (z wyjątkiem sezonowej szczepionki przeciw grypie); 14) Przyjmowanie leków lub preparatów ziołowych o potencjalnym indukującym CYP3A4/5 i brak możliwości zaprzestania przyjmowania tych substancji w okresie przed randomizacją zapewniającym brak oddziaływania na organizm; 15) Uczestnictwo w innych badaniach klinicznych.

PALOMA-3			
Charakterystyka populacji			
Populacja		AMI SC + LAZ	AMI IV + LAZ
Liczba pacjentów		206	212
Mutacje EGFR, %	delecje w eksonie 19.	66%	65%
	substytucja L858R w eksonie 21.	34%	35%
Wiek [lata], mediana (zakres)		61 (35–82)	62 (29–81)
Pacjenci, %	<65 r.ż.	65%	57%
	65–74 r.ż.	27%	33%
	≥75 r.ż.	9%	10%
Płeć żeńska, %		67%	67%
Rasa, %	biała	38%	36%
	azjatycka	61%	61%
	inna lub bd	1%	3%
Europa, %		18%	19%
Masa ciała [kg], mediana (zakres)		61,8 (35–130)	60,1 (33–150)
Pacjenci, %	<80 kg	89%	87%
	≥80 kg	11%	13%
Stan sprawności wg ECOG, %	0	28%	29%
	1	72%	71%
Palenie tytoniu, %	NIE	68%	68%
	TAK	32%	32%
Czas od diagnozy [miesiące], mediana (zakres)		34,5 (2,8–191,3)	33,7 (6,1–156,9)
Czas od diagnozy stadium przerzutowego [miesiące], mediana (zakres)		32,7 (0,9–169,0)	29,7 (0,6–142,6)
Typ histologiczny nowotworu, %	gruczołowy	99%	98%
	wielkokomórkowy	0,5%	0,5%
	inny*	0,5%	2%
Obecność przerzutów do mózgu w historii choroby, %		34%	34%
Ostatnia terapia stosowana przed randomizacją, %	OZM	44%	45%
	P-CTH	56%	55%

PALOMA-3	
Interwencja	
Układ badania	Porównanie w układzie grup równoległych, w stosunku 1:1
Schemat leczenia w grupie AMI SC + LAZ	Dawkowanie (w cyklach 28-dniowych): • AMI SC: - o tygodnie 1–4: wstrzyknięcie podskórne w dawce 1600 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 2240 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) raz na tydzień (w 1., 8., 15. i 22. dniu pierwszego cyklu leczenia); - o od drugiego cyklu leczenia: wstrzyknięcie podskórne w dawce 1600 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 2240 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) raz na dwa tygodnie (w 1. i 15. dniu kolejnych cykli leczenia). • LAZ: - o doustnie w dawce 240 mg raz na dobę.
Schemat leczenia w grupie AMI IV + LAZ	Dawkowanie (w cyklach 28-dniowych): • AMI IV: - o tygodnie 1–4: dożylnie w dawce 1050 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 1400 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) raz na tydzień (przy czym: pierwsza dawka podzielona na 350 mg w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia i pozostałą część dawki w 2. dniu pierwszego cyklu leczenia), kolejne dawki w 8., 15. i 22. dniu pierwszego cyklu leczenia); - o od drugiego cyklu leczenia: dożylnie w dawce 1050 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 1400 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) raz na dwa tygodnie (w 1. i 15. dniu kolejnych cykli leczenia). • LAZ: - o doustnie w dawce 240 mg raz na dobę.
Okres leczenia	Mediana (zakres) okresu leczenia: • 4,7 mies. (0,1–13,2) w ramieniu AMI SC + LAZ vs 4,1 mies. (0–13,2) w ramieniu AMI IV + LAZ;
Okres obserwacji	Mediana (zakres) okresu obserwacji: • 7,0 mies. (0,1–14,4)
Kointerwencje	• miesiące 1–4: rekomendowana profilaktyka przeciwzakrzepowa (zgodnie z lokalnymi zaleceniami); • przed podaniem AMI, pacjenci otrzymywali GKS, lek przeciwhistaminowy i lek przeciwgorączkowy.
Cross-over pacjentów	Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.
Uwagi	W przypadku wystąpienia toksyczności (AE ≥3 st.) istniała możliwość modyfikacji dawkowania. U 31% pacjentów z ramienia AMI SC + LAZ oraz u 25% pacjentów z ramienia AMI IV + LAZ wystąpiły AE prowadzące do konieczności redukcji dawki któregoś ze stosowanych leków. Kontynuowanie terapii pomimo progresji choroby mogło być dozwolone zgodnie z lokalną praktyką kliniczną, po uzyskaniu zgody doradcy medycznego (ang. <i>medical monitor</i>), jeśli w ocenie badacza pacjent osiągał korzyści kliniczne.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Testowana hipoteza wyjściowa	Non-inferiority
I ^o punkt końcowy	Równorzędne punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki: iloraz średniej geometrycznej dla C_{trough} przed przyjęciem dawki w 1. dniu drugiego cyklu leczenia lub C_{trough} w stanie stabilnym w 1. dniu czwartego cyklu leczenia ^a oraz AUC _{0–15} od 1. do 15. dnia drugiego cyklu leczenia.
Randomizacja	TAK, w stosunku 1:1 ze stratyfikacją ze względu na: • przerzuty do mózgu w historii choroby (obecne vs brak); • mutacje EGFR (delekcje w eksonie 19. vs substytucje L858R w eksonie 21.); • rasa (azjatycka vs inna niż azjatycka); • ostatnia stosowana terapia (OZM vs P-CTH).
Ukrycie kodu alokacji	TAK, centralna przy użyciu systemu IWRS (ang. <i>interactive web response system</i>)
Zaslepienie	NIE, oceniano różnice w sposobie podania leku.

PALOMA-3		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/206 (0%)	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 2/212 (1%) – brak informacji o przyczynach nieotrzymania leczenia
	Zaprzestanie terapii: 114/206 (55%) • progresja choroby – 85/206 (41%); • AE – 23/206 (11%); • wycofanie przez pacjenta zgody – 4/206 (2%); • decyzja lekarza – 2/206 (1%).	Zaprzestanie terapii: 114/210 (54%) • progresja choroby – 83/210 (40%); • AE – 25/210 (12%); • wycofanie przez pacjenta zgody – 5/210 (2%); • decyzja lekarza – 1/210 (0,5%).
Metoda analizy wyników	Farmakokinetyka: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali wszystkie dawki bez modyfikacji i dostarczyli próbki wymagane do oznaczeń farmakokinetycznych do ostatniej próbki wymaganej do oceny punktu końcowego).	
	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację). Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji w ramach badania).	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• odpowiedź na leczenie: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD), kontrola choroby (CR + PR + SD) (DCR), progresja choroby (PD); • przeżycie wolne od progresji (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR); • czas do uzyskania odpowiedzi (TTR); • profil bezpieczeństwa; • występowanie przeciwciał przeciwko AMI lub hialuronidazie rHuPH20; • jakość życia.	
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, odpowiedź na leczenie – zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; • bezpieczeństwo – zgodnie ze słownikiem MedDRA i klasyfikacją NCI CTCAE 5.0; • jakość życia – kwestionariusz TASQ, czas potrzebny na podanie leku, PGIS, PGIC.	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Brazylia, Chiny, Francja, Hiszpania, Izrael, Japonia, Kanada, Korea Płd., Malezja, Niemcy, Polska, Portugalia, Stany Zjednoczone Ameryki, Taiwan, Tajlandia, Turcja, Wielka Brytania, Włochy)	
Sponsor badania	Janssen Research & Development, LLC	

a) Inny typ histologiczny, w tym rak wielkokomórkowy, płaskonabłonkowy i inne.

b) C_{trough} definiowane jako stężenie w osoczu/surowicy obserwowane bezpośrednio przed kolejnym podaniem leku w 1. dniu drugiego cyklu leczenia w krajach Unii Europejskiej i innych właściwych lub w 1. dniu czwartego cyklu leczenia w krajach poza obszarem Unii Europejskiej.

Aneks D. Ocena wiarygodności włączonych badań

D.1. PAPILLON

Tabela 118.
Ocena badania PAPILLON pod kątem ryzyka błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	PAPILLON	
Projekt badania		
☒	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
☐	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	AMI IV + KAR + PMX	Komparator: KAR + PMX
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu		PFS
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		HR [95% CI] = 0,40 [0,30; 0,53], p<0,001
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
☒	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
☐	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
☐	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
☐	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
☐	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
☒	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
☒	Protokół badania	
☐	Plan analizy statystycznej (SAP)	
☒	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
☐	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
☐	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
☒	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
☐	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
☐	Wniosek do komisji etyki badań	
☐	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
☐	Osobista komunikacja z badaczem	
☐	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IWRS, ze stratyfikacją wg stanu sprawności ECOG (0 vs 1) oraz obecności przerzutów do mózgu w historii choroby (obecne vs brak).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T

1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	TAK, brak zaślepienia uzasadniono różnicami w sposobie podania, wymaganej premedykacji i profilach bezpieczeństwa porównywanych interwencji.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wystąpiły zmiany w przypisanej interwencji, które są zgodne z protokołem badania.	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia dotyczyło 1% pacjentów, którzy mieli otrzymać AMI IV + KAR + PMX, wszyscy pacjenci z ramienia KAR + PMX otrzymali zaplanowane leczenie. Prawidłowy opis przyczyn utraty z badania. Zaprzeszczenie leczenia z powodów innych niż progresja choroby, zgon lub AE wynosił 11% pacjentów leczonych AMI IV + KAR + PMX oraz u 6% pacjentów z grupy kontrolnej.	PN
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Utracone dane były cenzorowane.	PT
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy podlegał niezależnej ocenie BICR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w grupie interwencji i komparatora podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.	N

4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	NIE, ocena przez niezależną zaślepioną komisję (BICR).	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Analizę danych do oceny I punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem badania przed udostępnieniem niezaślepionych danych.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy został zdefiniowany i był oceniany w określonych punktach czasowych, zgodnie z protokołem badania. Nie stwierdzono niespójności raportowanych wyników.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy

D.2. MARIPOSA

Tabela 119.
Ocena badania MARIPOSA pod kątem ryzyka błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	MARIPOSA
Projekt badania	
☒	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	AMI IV + LAZ
Komparator	OZM
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	PFS
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RIR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	AMI IV + LAZ vs OZM: • HR [95% CI] = 0,70 [0,58; 0,85], p<0,001
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)

- ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
 Które z poniższych źródeł użytkowano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
 - ☒ Protokół badania
 - ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
 - ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - ☐ Wniosek do komisji etyki badań
 - ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - ☐ Osobista komunikacja z badaczem
 - ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IWRS, ze stratyfikacją wg typu mutacji EGFR (delecje w eksonie 19. vs substytucje L858R w eksonie 21.), rasy (azjatycka vs inna niż azjatycka), obecności przerzutów do mózgu w historii choroby (obecne vs brak).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	TAK, brak zaślepienia uzasadniono różnicami w sposobie podania.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie przydzielone w procesie randomizacji. Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia dotyczyło 2% pacjentów, którzy mieli otrzymać AMI IV + LAZ oraz 0,2% pacjentów przydzielonych do ramienia OZM. Prawidłowy opis przyczyn utraty z badania. Zaprzeszczenie leczenia z powodów innych niż progresja choroby lub AE wynosił 5% pacjentów leczonych AMI IV + LAZ oraz 3% pacjentów z grupy OZM.	PN
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Utracone dane były cenzorowane.	PT
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy podlegał niezależnej ocenie BICR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w grupie interwencji i komparatora podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	NIE, ocena przez niezależną zaslepioną komisję (BICR).	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Analizę danych do oceny 1 ^o punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem badania przed udostępnieniem niezasłепionych danych	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy został zdefiniowany i był oceniany w określonych punktach czasowych, zgodnie z protokołem badania. Nie stwierdzono niespójności raportowanych wyników.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy

D.3. MARIPOSA-2

Tabela 120.
Ocena badania MARIPOSA-2 pod kątem ryzyka błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	MARIPOSA-2	
Projekt badania		
☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją		
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	AMI IV (+LAZ) + KAR + PMX	Komparator: KAR + PMX
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu		PFS
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX: • HR [95% CI] = 0,48 [0,36; 0,64], p<0,001 AMI IV + LAZ + KAR + PMX vs KAR + PMX: • HR [95% CI] = 0,44 [0,35; 0,56], p<0,001
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)		
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania		
Które z poniższych źródeł <u>użytkowano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania ☒ Protokół badania ☒ Plan analizy statystycznej (SAP) ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IWRS, ze stratyfikacją wg linii leczenia OZM (I vs II), rasy (azjatycka vs inna niż azjatycka), obecności przerzutów do mózgu w historii choroby (obecne vs brak).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	TAK, brak zaślepienia uzasadniono różnicami w sposobie	T

2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	podania, wymaganej premedykacji i profilach bezpieczeństwa porównywanych interwencji.	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie przydzielone w procesie randomizacji. Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia dotyczyło 1% pacjentów, którzy mieli otrzymać AMI IV + KAR + PMX oraz 6% pacjentów przydzielonych do ramienia KAR + PMX. Prawidłowy opis przyczyn utraty z badania. Zaprzeszczenie leczenia z powodów innych niż progresja choroby lub AE wynosił 6% pacjentów leczonych AMI IV + KAR + PMX oraz 11% pacjentów z grupy kontrolnej.	PN
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Utracone dane były cenzorowane. Przeprowadzono analizy wrażliwości.	PT
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy podlegał niezależnej ocenie BICR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w grupie interwencji i komparatora podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	NIE, ocena przez niezależną zaslepioną komisję (BICR).	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd

4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Analizę danych do oceny 1 ^o punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem badania przed udostępnieniem niezaślepienie danych	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy został zdefiniowany i był oceniany w określonych punktach czasowych, zgodnie z protokołem badania. Nie stwierdzono niespójności raportowanych wyników.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy

D.4. FLAURA

Tabela 121.
Ocena badania FLAURA pod kątem ryzyka błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	FLAURA
Projekt badania	
☒	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	OZM
Komparator	GEF/ERL
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	PFS
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	OZM vs GEF/ERL: • HR [95% CI] = 0,46 [0,37; 0,57], p<0,001
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy

- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł użytkowano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
 - ☒ Protokół badania
 - ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
 - ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - ☐ Wniosek do komisji etyki badań
 - ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - ☐ Osobista komunikacja z badaczem
 - ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IVRS/IVRS, ze stratyfikacją wg typu mutacji EGFR (delecja w eksonie 19. vs substytucja L858R w eksonie 21.), rasę (azjatycka vs inna niż azjatycka).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	NIE, badanie podwójnie zaślepienie.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, wszyscy pacjenci otrzymali przypisane w procesie randomizacji leczenie. Prawidłowy opis przyczyn utraty z badania. Zaprzymanie leczenia z powodów innych niż progresja choroby lub AE wynosił 5% pacjentów leczonych OZM oraz 4% pacjentów z grupy GEF/ERL.	PN
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Utracone dane były cenzorowane.	PT
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy podlegał niezależnej ocenie BICR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w grupie interwencji i komparatora podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	NIE, ocena przez niezależną zaślepią komisję (BICR).	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Analizę danych do oceny I ^o punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem badania przed udostępnieniem niezależnych danych	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy został zdefiniowany i był oceniany w określonych punktach czasowych, zgodnie z protokołem badania. Nie stwierdzono niespójności raportowanych wyników.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?	Niespójności raportowanych wyników.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy

D.5. PALOMA-2

Ocenę wiarygodności badania PALOMA-2 przeprowadzono wyłącznie w oparciu o opublikowane doniesienia konferencyjne.

Tabela 122.
Ocena wiarygodności badania PALOMA-2 z zastosowaniem skali NICE

Pytanie	Ocena
Czy badanie było wieloosrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	7/8

D.6. PALOMA-3

Tabela 123.
Ocena badania PALOMA-3 pod kątem ryzyka błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	PALOMA-3
Projekt badania	
☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	AMI SC + LAZ
Komparator	AMI IV + LAZ
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Równorzędne IP punkty końcowe: C _{trough} oraz AUC ₀₋₁₅ Główne IP punkty końcowe: ORR oraz PFS
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	C _{trough} w 1. dniu drugiego cyklu leczenia: • GMR [90% CI] = 1,15 [1,04; 1,26]; C _{trough} w 1. dniu czwartego cyklu leczenia: • GMR [90% CI] = 1,42 [1,27; 1,61]; AUC ₀₋₁₅ : • HR [90% CI] = 1,03 [0,98; 1,09]; ORR: • RR [95% CI] = 0,92 [0,70; 1,23]; PFS: • HR [95% CI] = 0,84 [0,64; 1,10].
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
 - ☒ Protokół badania
 - ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
 - ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - ☐ Wniosek do komisji etyki badań
 - ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - ☐ Osobista komunikacja z badaczem
 - ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IWRS, ze stratyfikacją wg obecności przerzutów do mózgu w historii choroby (obecne vs brak), mutacji EGFR (delecje w eksonie 19, vs substytucje L858R w eksonie 21), rasy (azjatycka vs inna niż azjatycka) oraz ostatniej stosowanej terapii przed włączeniem do badania (OZM vs P-CTH).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	TAK, brak zaślepienia uzasadniono różnicami w sposobie podania porównywanych interwencji.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie przydzielone w procesie randomizacji. Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Farmakokinetyka: analiza mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali wszystkie dawki bez modyfikacji i dostarczyli próbki wymagane do oznaczeń farmakokinetycznych do ostatniej próbki wymaganej do oceny punktu końcowego).	T
Skuteczność: analiza ITT		

2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Farmakokinetyka: analiza mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali wszystkie dawki bez modyfikacji i dostarczyli próbki wymagane do oznaczeń farmakokinetycznych do ostatniej próbki wymaganej do oceny punktu końcowego). Skuteczność: analiza ITT Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia dotyczyło 1% pacjentów, którzy mieli otrzymać AMI IV + LAZ, wszyscy pacjenci z ramienia AMI SC + LAZ otrzymali zaplanowane leczenie. Prawidłowy opis przyczyn utraty z badania. Zaprzeszczenie leczenia z powodów innych niż progresja choroby lub AE dotyczyło 3% pacjentów leczonych AMI SC + LAZ oraz 3% pacjentów z ramienia AMI IV + LAZ.	PT
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	nd
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Oceny dokonywano w oparciu o oznaczenia stężenia w surowicy krwi lub w osoczu w określonych laboratoriach.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie niezaślepienie.	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w sposób obiektywny pomiary przeprowadzane w laboratorium. Główne drugorzędowe punkty końcowe oceniano wg niezależnych kryteriów RECIST 1.1.	PN
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Analizę danych do oceny 1 ^o punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem badania. Punkty końcowe raportowano w sposób poprawny.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące farmakokinetyki, bezpieczeństwa, immunogenności, farmakodynamiki oraz preferencji względem drogi podania. Określono definicje i rodzaj analizy punktów końcowych.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

D.7. Przeglądy systematyczne

Tabela 124.
Ocena wiarygodności włączonych przeglądów systematycznych z wykorzystaniem narzędzia AMSTAR II

Domena	Mei 2025 [52]	Liu 2024 [53]	Papassotiri ou 2024 [48]	Zhang 2024 [54]	John 2023 [55]
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	T	T	T	T	N
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	T	T	C	T	N
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	T	N	N	N	N
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	C	T	T	C	C
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	T	T	T	N	N
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	T	T	T	T	N
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	N	N	N	N	N
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	C	T	T	C	N
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	T BBN	T BBN	T BBN	T BBN	N N
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	N	N	N	N	N

Domena	Mei 2025 [52]	Liu 2024 [53]	Papassotiriou 2024 [48]	Zhang 2024 [54]	John 2023 [55]
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	T BBN	T BBN	BM BM	T BBN	BM BM
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	T	T	BM	T	BM
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	T	T	N	T	N
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	T	T	T	T	N
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	T	T	BM	N	N
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	T	N	T	T	T
DOMENY KRYTYCZNE	1xN	1xN	2xN	2xN	5xN
DOMENY NIEKRYTYCZNE	1xN	3xN	2xN	3xN	7xN
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU	niska	niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska

T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych.

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

Aneks E. Pozostałe wyniki badań klinicznych

E.1. Badanie PAPILLON

E.1.1. Analiza w warstwach

Tabela 125.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20 (populacja EGFRex20 1L) – analiza w podgrupach [6]

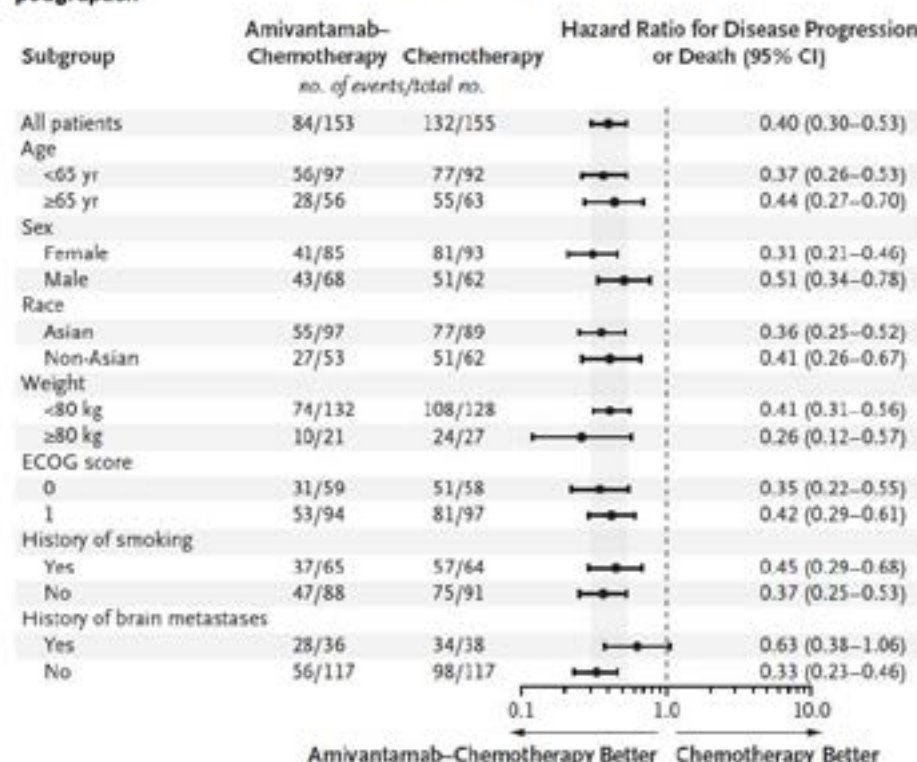
Populacja		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		N	N	HR [95% CI]	p dla interakcji ^a
PFS w ocenie BICR					
Wiek	<65 r.ż.	97	92	0,37 [0,26; 0,53]	0,536
	≥65 r.ż.	56	63	0,44 [0,27; 0,70]	
Płeć	żeńska	85	93	0,31 [0,21; 0,46]	0,092
	męska	68	62	0,51 [0,34; 0,78]	
Rasa	azjatycka	97	89	0,36 [0,25; 0,52]	0,678
	inna niż azjatycka	53	62	0,41 [0,26; 0,67]	
Masa ciała	<80 kg	132	128	0,41 [0,31; 0,56]	0,291
	≥80 kg	21	27	0,26 [0,12; 0,57]	
Stan sprawności wg ECOG	0	59	58	0,35 [0,22; 0,55]	0,542
	1	94	97	0,42 [0,29; 0,61]	
Palenie tytoniu	TAK	65	64	0,45 [0,29; 0,68]	0,483
	NIE	88	91	0,37 [0,25; 0,53]	
Przerzuty do mózgu	obecne	36	38	0,63 [0,38; 1,06]	0,040
	brak	117	117	0,33 [0,23; 0,46]	
PFS w ocenie badacza					
Wiek	<65 r.ż.	97	92	0,34 [0,24; 0,50]	0,557
	≥65 r.ż.	56	63	0,41 [0,25; 0,67]	
Płeć	żeńska	85	93	0,31 [0,21; 0,46]	0,160
	męska	68	62	0,47 [0,30; 0,72]	
Rasa	azjatycka	97	89	0,31 [0,21; 0,45]	0,223
	inna niż azjatycka	53	62	0,45 [0,28; 0,72]	
Masa ciała	<80 kg	132	128	0,38 [0,28; 0,52]	0,694
	≥80 kg	21	27	0,32 [0,14; 0,71]	
Stan sprawności wg ECOG	0	59	58	0,37 [0,23; 0,58]	0,861
	1	94	97	0,39 [0,27; 0,57]	
	TAK	65	64	0,38 [0,24; 0,59]	0,928

Populacja		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		N	N	HR [95% CI]	p dla interakcji*
Palenie tytoniu	NIE	88	91	0,37 [0,25; 0,54]	0,317
Przerzuty do mózgu	obecne	36	38	0,47 [0,28; 0,80]	
	brak	117	117	0,34 [0,24; 0,48]	

a) Obliczenia własne.

Wykres 41.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BICR dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20 (populacja EGFRex20 1L) – analiza w podgrupach

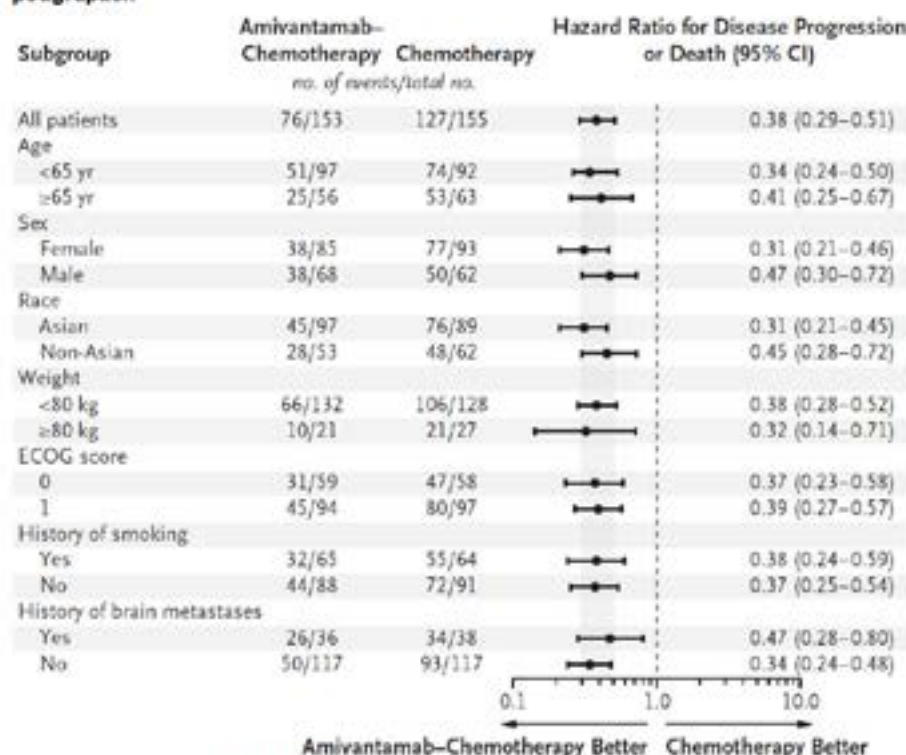


Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.

Źródło: Zhou 2023 [6].

Wykres 42.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20 (populacja EGFRex20 1L) – analiza w podgrupach



Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.

Źródło: Zhou 2023 [6].

E.1.2. Kolejne terapie

Tabela 126.

Kolejne terapie systemowe, z uwzględnieniem cross-over, dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20 (populacja EGFRex20 1L) [6]

Kolejna terapia systemowa		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX
Ogółem		43/153 (28%)	94/155 (61%)
Terapia ukierunkowana na EGFR lub obejmująca TKI		12/153 (8%)	82/155 (53%)
AMI		1/153 (1%)	71/155 (46%)*
Monoterapia EGFR-TKI	ogółem	9/153 (6%)	7/155 (5%)
	afłutininib	4/153 (3%)	2/155 (1%)
	mobocertininib	2/153 (1%)	4/155 (3%)
	AFA	1/153 (1%)	1/155 (1%)
	OZM	2/153 (1%)	0/155 (0%)
	ogółem	2/153 (1%)	4/155 (3%)
Terapia obejmująca EGFR-TKI	AFA + bewacyzumab + DOC	0/153 (0%)	1/155 (1%)
	bewacyzumab + OZM	1/153 (1%)	0/155 (0%)
	KAR + catequentininib + GEM	0/153 (0%)	1/155 (1%)
	catequentininib + PAC + sintilimab	0/153 (0%)	1/155 (1%)
	DOC + nintedanib	1/153 (1%)	0/155 (0%)
	ogółem	1/153 (1%)	0/155 (0%)

Kolejna terapia systemowa		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX
inne EGFR-TKI		0/153 (0%)	1/155 (1%)
Schematy oparte na chemioterapii lub immunoterapii		23/153 (15%)	11/155 (7%)
Chemioterapia	ogółem	13/153 (8%)	2/155 (1%)
	PMX	6/153 (4%)	0/155 (0%)
	DOC	3/153 (2%)	0/155 (0%)
	KAR + PAC	2/153 (1%)	0/155 (0%)
	KAR + PMX	0/153 (0%)	1/155 (1%)
	CIS + GEM	1/153 (1%)	0/155 (0%)
	PAC	1/153 (1%)	0/155 (0%)
	WIN	0/153 (0%)	1/155 (1%)
Chemioterapia + inhibitor VEGF	ogółem	6/153 (4%)	3/155 (2%)
	DOC + ramucirumab	3/153 (2%)	1/155 (1%)
	bewacyzumab + PAC	3/153 (2%)	0/155 (0%)
	bewacyzumab + KAR + PAC	0/153 (0%)	2/155 (1%)
Chemioterapia + inhibitor VEGF + immunoterapia	ogółem	1/153 (1%)	3/155 (2%)
	atezolizumab + bewacyzumab + KAR + PAC	1/153 (1%)	1/155 (1%)
	bewacyzumab + PAC + sintilimab	0/153 (0%)	1/155 (1%)
	bewacyzumab + PMX + sintilimab	0/153 (0%)	1/155 (1%)
Chemioterapia + immunoterapia	ogółem	2/153 (1%)	1/155 (1%)
	KAR + pembrolizumab + PMX	1/153 (1%)	0/155 (0%)
	DOC + niwolumab	1/153 (1%)	0/155 (0%)
	DOC + tislelizumab	0/153 (0%)	1/155 (1%)
Immunoterapia	ogółem	1/153 (1%)	2/155 (1%)
	atezolizumab	1/153 (1%)	0/155 (0%)
	inhibitory PD-1/PD-L1	0/153 (0%)	1/155 (1%)
	pembrolizumab	0/153 (0%)	1/155 (1%)
Substancje czynne o działaniu przeciwnowotworowym (w tym substancje w trakcie badań klinicznych)		8/153 (5%)	1/155 (1%)

a) 65 pacjentów przeszło cross-over z ramienia KAR + PMX do monoterapii AMI.

E.1.3. Ekspozycja na leczenie

Tabela 127.

Ekspozycja na leczenie dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi insercjami w EGFRex20 (populacja EGFRex20 1L) [10, 15]

Punkt końcowy	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
Czas do zaprzestania terapii	153	13,2 mies. [11,8; 15,2]	155	7,5 mies. [7,0; 8,4]	0,38 [0,28; 0,51]	<0,0001

Mediana okresu obserwacji 14,9 mies.

E.2. Badanie MARIPOSA

E.2.1. Analiza w warstwach

PFS

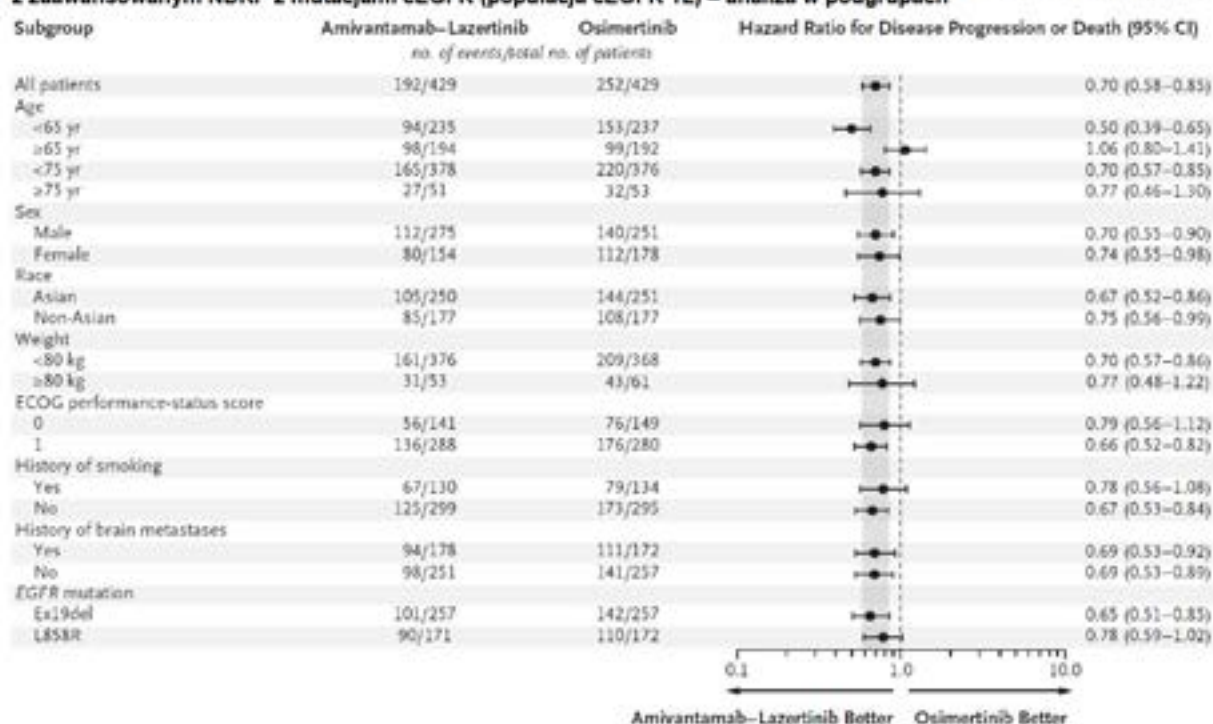
Tabela 128.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR (populacja cEGFR 1L) – analiza w podgrupach [16]

Populacja		AMI IV + LAZ	OZM	AMI IV + LAZ vs OZM	
		N	N	HR [95% CI]	p dla interakcji ^a
PFS w ocenie BICR					
Wiek	<65 r.ż.	235	237	0,50 [0,39; 0,65]	0,0001
	≥65 r.ż.	194	192	1,06 [0,80; 1,41]	
	<75 r.ż.	378	376	0,70 [0,57; 0,85]	0,738
	≥75 r.ż.	51	53	0,77 [0,46; 1,30]	
Płeć	żeńską	275	251	0,70 [0,55; 0,90]	0,773
	męską	154	178	0,74 [0,55; 0,98]	
Rasa	azjatycka	250	251	0,67 [0,52; 0,86]	0,554
	inna niż azjatycka	177	177	0,75 [0,56; 0,99]	
Masa ciała	<80 kg	376	368	0,70 [0,57; 0,86]	0,711
	≥80 kg	53	61	0,77 [0,48; 1,22]	
Stan sprawności wg ECOG	0	141	149	0,79 [0,56; 1,12]	0,391
	1	288	280	0,66 [0,52; 0,82]	
Palenie tytoniu	TAK	130	134	0,78 [0,56; 1,08]	0,452
	NIE	299	295	0,67 [0,53; 0,84]	
Przerzuty do mózgu	obecne	178	172	0,69 [0,53; 0,92]	1,000
	brak	251	257	0,69 [0,53; 0,89]	
Mutacje EGFR	delecje w eksonie 19.	257	257	0,65 [0,51; 0,85]	0,346
	substytucja L858R w eksonie 21.	171	172	0,78 [0,59; 1,02]	

a) Obliczenia własne.

Wykres 43.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BICR dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR (populacja cEGFR 1L) – analiza w podgrupach



Mediana okresu obserwacji 22,0 mies.
Źródło: Cho 2024 [16].

OS

Tabela 129.

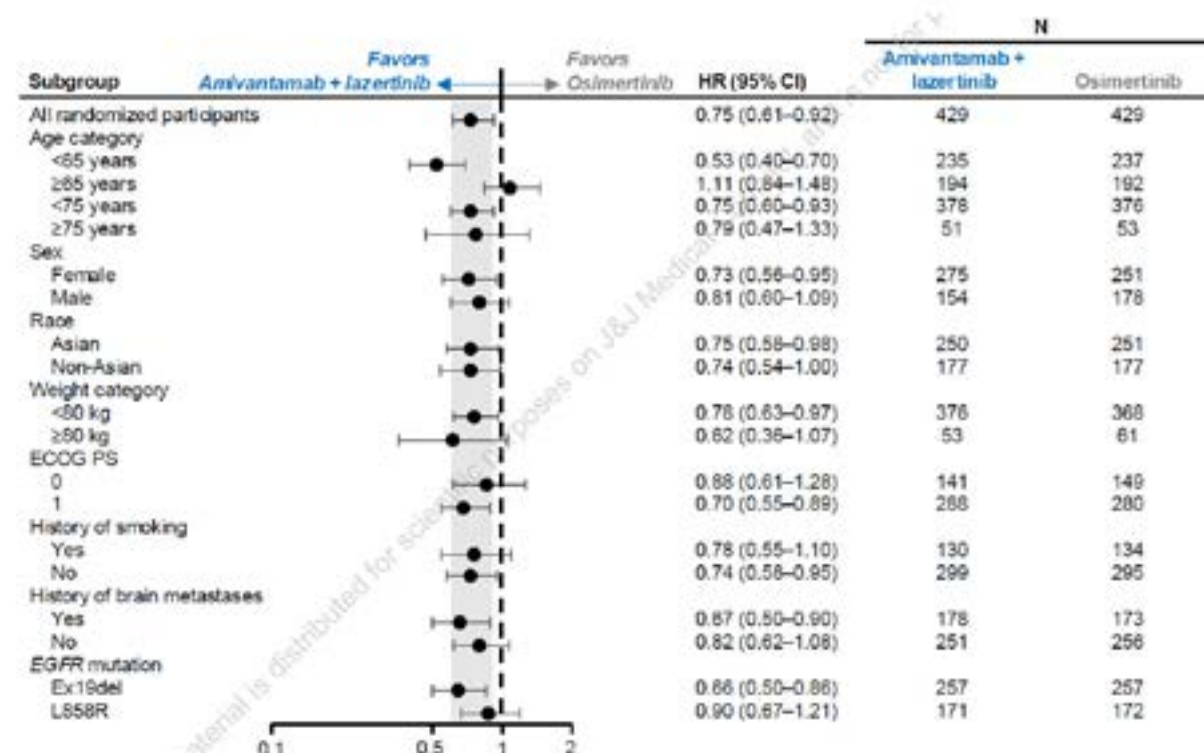
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR – analiza w podgrupach [17]

Populacja		AMI IV + LAZ	OZM	AMI IV + LAZ vs OZM	
		N	N	HR [95% CI]	p dla interakcji*
Wiek	<65 r.ż.	235	237	0,53 [0,40; 0,70]	0,0003
	≥65 r.ż.	194	192	1,11 [0,84; 1,48]	
	<75 r.ż.	378	376	0,75 [0,60; 0,93]	0,857
	≥75 r.ż.	51	53	0,79 [0,47; 1,33]	
Płeć	żeńską	275	251	0,73 [0,56; 0,95]	0,608
	męską	154	178	0,81 [0,60; 1,09]	
Rasa	azjatycka	250	251	0,75 [0,58; 0,98]	0,948
	inna niż azjatycka	177	177	0,74 [0,54; 1,00]	
Masa ciała	<80 kg	376	368	0,78 [0,63; 0,97]	0,444
	≥80 kg	53	61	0,62 [0,36; 1,07]	
Stan sprawności wg ECOG	0	141	149	0,88 [0,61; 1,28]	0,314
	1	288	280	0,70 [0,55; 0,89]	
Palenie tytoniu	TAK	130	134	0,78 [0,55; 1,10]	0,808
	NIE	299	295	0,74 [0,58; 0,95]	
Przerzuty do mózgu	obecne	178	173	0,67 [0,50; 0,90]	0,327
	brak	251	256	0,82 [0,62; 1,08]	

Populacja	AMI IV + LAZ		OZM	AMI IV + LAZ vs OZM	
	N		N	HR [95% CI]	p dla interakcji ^a
Mutacje EGFR	delecje w eksonie 19.	257	257	0,66 [0,50; 0,86]	0,126
	substytucja L858R w eksonie 21.	171	172	0,90 [0,67; 1,21]	

a) Obliczenia własne.

Wykres 44.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR – analiza w podgrupach



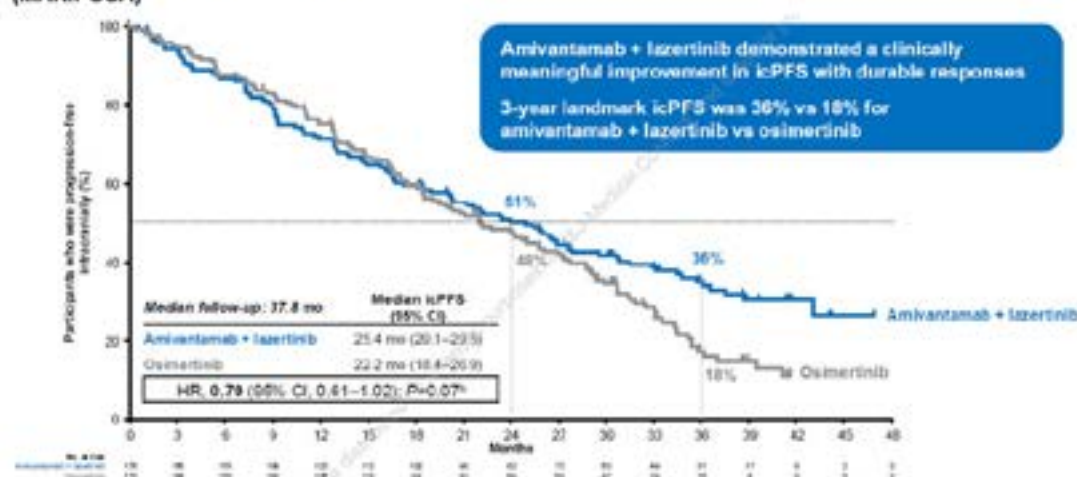
Źródło: Yang 2025 [17].

PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI WEWNĄTRZCZASZKOWEJ

Tabela 130.
Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej (icPFS) dla porównania AMI IV + LAZ vs w populacji cEGFR 1L (MARIPSA) [17]

Mediana okresu obserwacji	AMI IV + LAZ		OZM		AMI IV + LAZ vs OZM	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
icPFS w ocenie BICR						
37,8 mies.	178	25,4 mies. [20,1; 29,5]	173	22,2 mies. [18,4; 26,9]	0,79 [0,61; 1,02]	0,07

Wykres 45.
Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej (icPFS) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)



Mediana okresu obserwacji 37,8 mies.
Źródło: Yang 2025 [17].

WEWNĄTRZCZASZKOWA ODPOWIEŹ NA LECZENIE

Tabela 131.
Wewnątrzczaszkowa ogólna odpowiedź na leczenie (icORR) w ocenie BICR dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) [17]

Punkt końcowy	AMI IV + LAZ	OZM	AMI IV + LAZ vs OZM		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	wartość p
mediana okresu obserwacji 37,8 mies.					
icORR	98/125 (78%) ^b	100/130 (77%) ^b	1,02 [0,89; 1,16]	RD = 0,01 [-0,09; 0,12]	bd

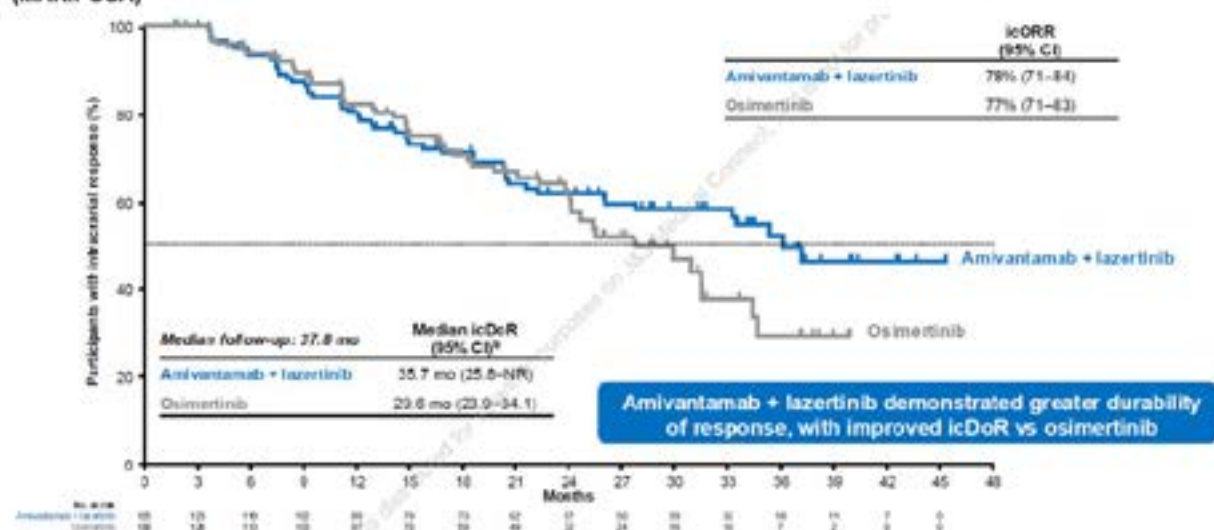
a) Obliczenia własne.
b) 95%CI = [71; 84].
c) 95%CI = [71; 83].

Tabela 132.
Czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (iDoR) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)[17]

Punkt końcowy	AMI IV + LAZ		OZM		AMI IV + LAZ vs OZM	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
mediana okresu obserwacji 37,8 mies.						
icDoR	125	35,7 mies. [25,8; NR]	130	29,6 mies. [23,9; 34,1]	bd	bd

icDoR (ang. *intracranial duration of response*) – czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej był analizowany jako czas od momentu pierwszej udokumentowanej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (pełnej lub częściowej) do momentu wystąpienia udokumentowanej progresji wewnątrzczaszkowej lub zgonu wśród pacjentów z obecnością przerzutów do mózgu w momencie skriningu i dostępną oceną odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (pełnej lub częściowej) przeprowadzoną przez BICR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.
NE (ang. *not reached*) – nie osiągnięto.

Wykres 46.
Czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (iDoR) dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w populacji cEGFR 1L (MARIPOSA)



E.2.2. Kolejne terapie

Tabela 133.
Kolejne terapie systemowe dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR (populacja cEGFR 1L) [17]

Kolejna terapia systemowa	AMI IV + LAZ	OZM
Ogółem ^a	129/175 (74%)	195/258 (76%)
Schematy oparte na chemioterapii	72/129 (56%)	131/195 (67%)
Terapia oparta o TKI ^b	50/129 (39%)	55/195 (28%)
Inne ^c	6/129 (5%)	10/195 (5%)

a) Wśród pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby i którzy zaprzestali przyjmowania terapii przydzielonej w procesie randomizacji.
b) Terapia oparta o TKI (w tym TKI + CTH 5% pacjentów w obu ramionach badania).
c) Inne, w tym inhibitory VEGF, immunoterapia, preparaty ziołowe, konjugaty przeciwciało-lek, inhibitory kinazy tyrozynowej ALK, inhibitory kinazy tyrozynowej c-MET, AMI (po AMI + LAZ, 1 pacjent otrzymał AMI + CTH, po OZM, 1 pacjent otrzymał AMI + CTH, 1 pacjent otrzymał AMI + LAZ oraz 1 pacjent otrzymał AMI).

E.2.3. Ekspozycja na leczenie

Tabela 134.
Czas trwania leczenia pacjentów, którzy kontynuowali leczenie >28 dni po wystąpieniu progresji choroby dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR (populacja cEGFR 1L) [20]

Mediana okresu obserwacji	AMI IV + LAZ		OZM		AMI IV + LAZ vs OZM	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
22,0 mies.	78	23,6 tyg. [16,0; 34,9]	103	15,9 tyg. [10,7; 21,6]	bd	bd

Wykres 47.

Czas trwania leczenia pacjentów, którzy kontynuowali leczenie >28 dni po wystąpieniu progresji choroby dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR (populacja cEGFR 1L)

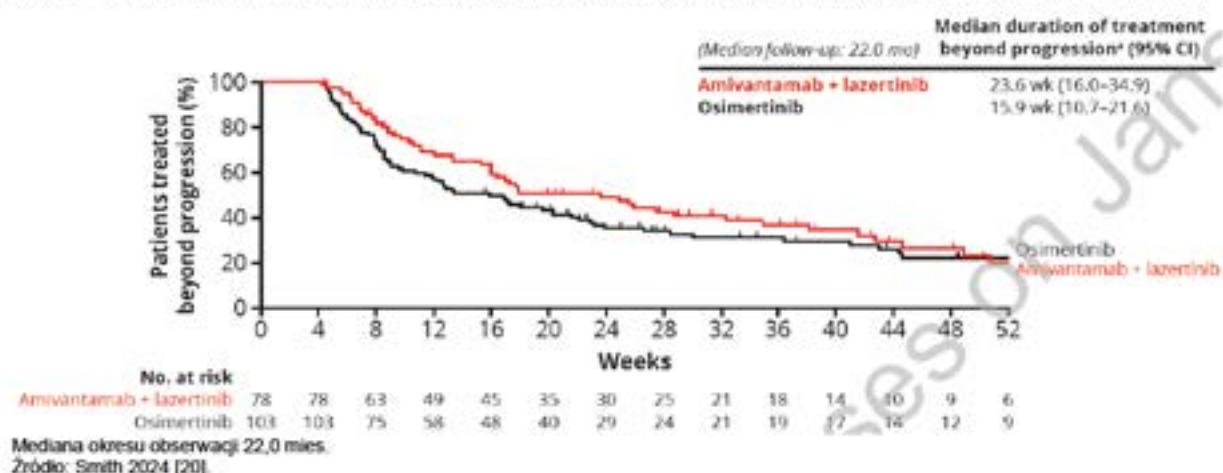


Tabela 135.

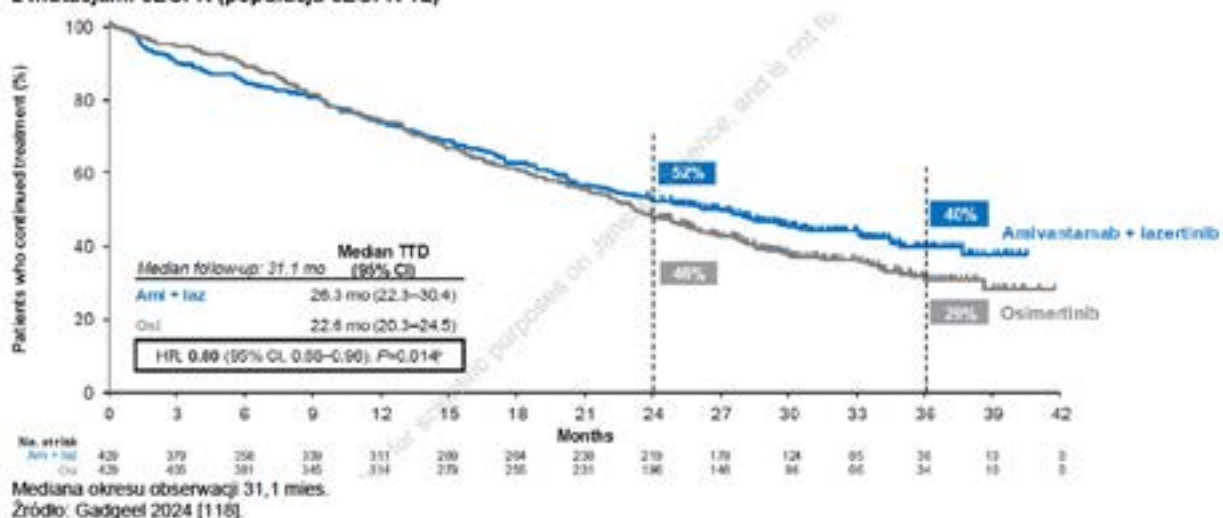
Ekspozycja na leczenie dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR (populacja cEGFR 1L) [16, 118]

Punkt końcowy	AMI IV + LAZ		OZM		AMI IV + LAZ vs OZM	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
Mediana okresu obserwacji 22,0 mies.						
Czas do zaprzestania terapii	429	26,2 mies. [22,1; NE]	429	23,0 mies. [20,3; 25,3]	0,88 [0,73; 1,07]	bd
Mediana okresu obserwacji 31,1 mies.						
Czas do zaprzestania terapii	429	26,3 mies. [22,3; 30,4]	429	22,6 mies. [20,3; 24,5]	0,80 [0,68; 0,96]	0,014

NE (ang. not estimable) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania.

Wykres 48.

Czas do zaprzestania terapii dla porównania AMI IV + LAZ vs OZM w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR (populacja cEGFR 1L)



E.3. Badanie MARIPOSA-2

E.3.1. Analiza w warstwach

Tabela 136.

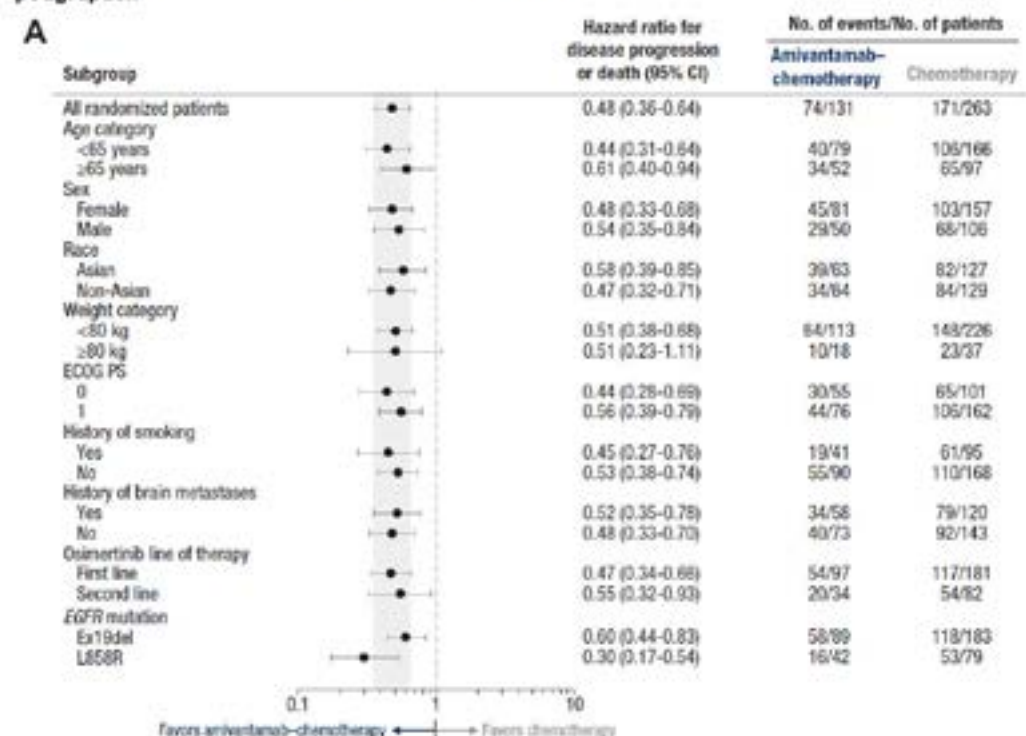
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BICR dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM (populacja cEGFR 2L+) – analiza w podgrupach [30]

Populacja		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		N	N	HR [95% CI]	p dla interakcji ^a
PFS w ocenie BICR					
Wiek	<65 r.ż.	79	166	0,44 [0,31; 0,64]	0,263
	≥65 r.ż.	52	97	0,61 [0,40; 0,94]	
Płeć	żeńska	81	157	0,48 [0,33; 0,68]	0,682
	męska	50	106	0,54 [0,35; 0,84]	
Rasa	azjatycka	63	127	0,58 [0,39; 0,85]	0,464
	inna niż azjatycka	64	129	0,47 [0,32; 0,71]	
Masa ciała	<80 kg	113	226	0,51 [0,38; 0,68]	1,000
	≥80 kg	18	37	0,51 [0,23; 1,11]	
Stan sprawności wg ECOG	0	55	101	0,44 [0,28; 0,69]	0,404
	1	76	162	0,56 [0,39; 0,79]	
Palenie tytoniu	TAK	41	95	0,45 [0,27; 0,76]	0,606
	NIE	90	168	0,53 [0,38; 0,74]	
Przerzuty do mózgu	obecne	58	120	0,52 [0,35; 0,78]	0,777
	brak	73	143	0,48 [0,33; 0,70]	
Wcześniejsze leczenie OZM	w I linii	97	181	0,47 [0,34; 0,66]	0,622
	w II linii	34	82	0,55 [0,32; 0,93]	
Mutacje EGFR	delecje w eksonie 19.	89	183	0,60 [0,44; 0,83]	0,043
	substytucja L858R w eksonie 21.	42	79	0,30 [0,17; 0,54]	
PFS w ocenie badacza					
Wiek	<65 r.ż.	79	166	0,39 [0,27; 0,56]	0,440
	≥65 r.ż.	52	97	0,49 [0,31; 0,77]	
	<75 r.ż.	118	244	0,42 [0,31; 0,56]	0,465
	≥75 r.ż.	13	19	0,61 [0,24; 1,59]	
Płeć	żeńska	81	157	0,41 [0,28; 0,58]	0,811
	męska	50	106	0,44 [0,28; 0,70]	
Rasa	azjatycka	63	127	0,41 [0,27; 0,62]	0,587
	inna niż azjatycka	64	129	0,48 [0,32; 0,71]	
Masa ciała	<80 kg	113	226	0,43 [0,32; 0,58]	1,000
	≥80 kg	18	37	0,43 [0,20; 0,92]	

Populacja		AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX	AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
		N	N	HR [95% CI]	p dla interakcji ^a
Stan sprawności wg ECOG	0	55	101	0,43 [0,28; 0,68]	0,876
	1	76	162	0,41 [0,29; 0,60]	
Palenie tytoniu	TAK	41	95	0,33 [0,19; 0,57]	0,251
	NIE	90	168	0,48 [0,34; 0,67]	
Przerzuty do mózgu	obecne	58	120	0,43 [0,29; 0,65]	0,935
	brak	73	143	0,42 [0,28; 0,62]	
Wcześniejsze leczenie OZM	w I linii	97	181	0,39 [0,28; 0,55]	0,570
	w II linii	34	82	0,47 [0,28; 0,81]	
Mutacje EGFR	delecje w eksonie 19.	89	183	0,54 [0,39; 0,74]	0,008
	substytucja L858R w eksonie 21.	42	79	0,21 [0,11; 0,39]	

a) Obliczenia własne.

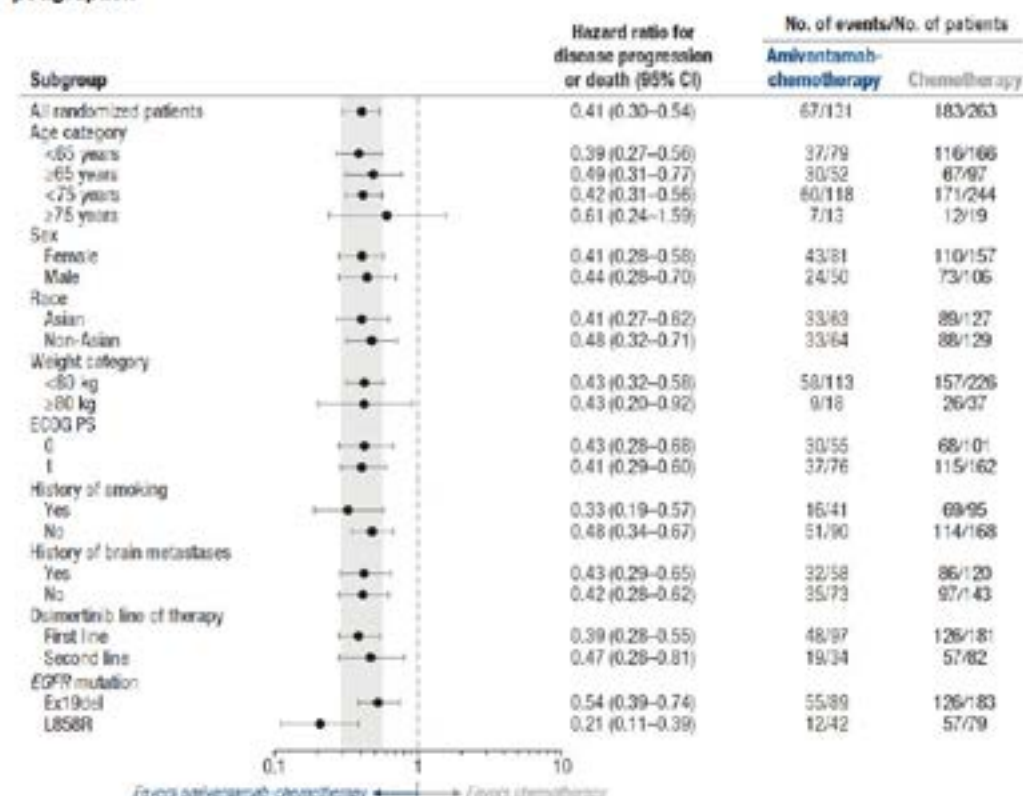
Wykres 49.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BICR dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM (populacja cEGFR 2L+) – analiza w podgrupach



Mediana okresu obserwacji 8,7 mies.
Źródło: Passaro 2024 [30].

Wykres 50.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM (populacja cEGFR 2L+) – analiza w podgrupach



Mediana okresu obserwacji 8,7 mies.

Źródło: Passaro 2024 [30].

PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI WEWNĄTRZCZASZKOWEJ

Tabela 137.

Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej (icPFS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30, 37]

Mediana okresu obserwacji	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
icPFS w ocenie BICR						
18,1 mies.	131	12,5 mies. [10,6; 14,4]	263	8,9 mies. [8,2; 11,1]	0,65 [0,49; 0,84]	0,0012
8,7 mies.	131	12,5 mies. [10,8; NE]	263	8,3 mies. [7,3; 11,3]	0,55 [0,38; 0,79]	bd

NE (ang. not estimable) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania.

Tabela 138.

Estymowany odsetek pacjentów z raportowanym przeżyciem wolnym od progresji wewnątrzczaszkowej (icPFS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2) [30]

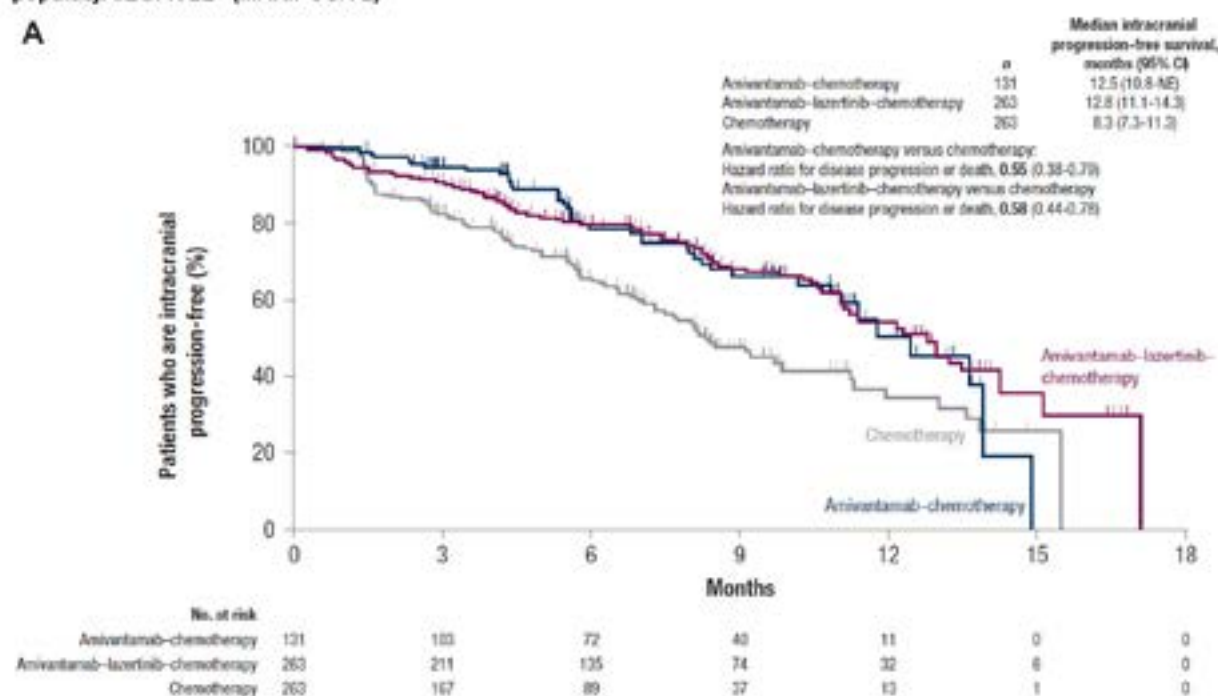
Okres obserwacji	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX	
	N	odsetek pacjentów [95% CI]	N	odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.	131	78% [69; 85]	263	66% [59; 72]
12 mies.	131	50% [35; 64]	263	34% [23; 45]

Mediana okresu obserwacji 8,7 mies.

Wykres 51.

Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej (icPFS) dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+ (MARIPOSA-2)

A



Mediana okresu obserwacji 8,7 mies.

W niniejszej analizie uwzględniono ramię AMI IV + KAR + PMX oraz grupę kontrolną leczoną KAR + PMX. Natomiast interwencja AMI IV + LAZ + KAR + PMX nie została objęta analizą.

Źródło: Passaro 2024 [30].

E.3.2. Kolejne terapie

Tabela 139.

Kolejne terapie systemowe dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM (populacja cEGFR 2L+) [31]

Kolejna terapia systemowa	AMI IV + KAR + PMX	KAR + PMX
Terapia skojarzona TKI		
Terapia skojarzona TKI	6/49 (12%)	27/142 (19%)
Inne TKI	3/49 (6%)	3/142 (2%)
OZM lub inne TKI III generacji	8/49 (16%)	20/142 (14%)
Chemioterapia dwulekowa + immunoterapia / inhibitor VEGF / inhibitor VEGFR		
Chemioterapia dwulekowa	6/49 (12%)	14/142 (10%)
Chemioterapia jedulekowa	10/49 (20%)	30/142 (21%)
Chemioterapia jedulekowa + immunoterapia / inhibitor VEGF / inhibitor VEGFR		
Chemioterapia jedulekowa + immunoterapia / inhibitor VEGF / inhibitor VEGFR	4/49 (8%)	16/142 (11%)
Immunoterapia		
Immunoterapia	3/49 (6%)	9/142 (6%)
Inne*		
Inne*	5/49 (10%)	13/142 (9%)

Dane z prezentacji konferencyjnej Popat 2024 [31] przedstawiono odsetki pacjentów otrzymujących kolejne terapie systemowe w populacji pacjentów po progresji choroby (N = 49 w grupie AMI IV + KAR + PMX, N = 142 w grupie KAR + PMX).

a) W tym inhibitor VEGF, bispecyficzne przeciwciała monoklonalne, schematy oparte na koniugatach przeciwciało-lek, ALK TKI, substancje zielone i inne badane.

E.3.3. Ekspozycja na leczenie

W badaniu MARIPOSA-2 mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 6,3 mies. w ramieniu AMI IV + KAR + PMX oraz 3,7 mies. w ramieniu KAR + PMX.

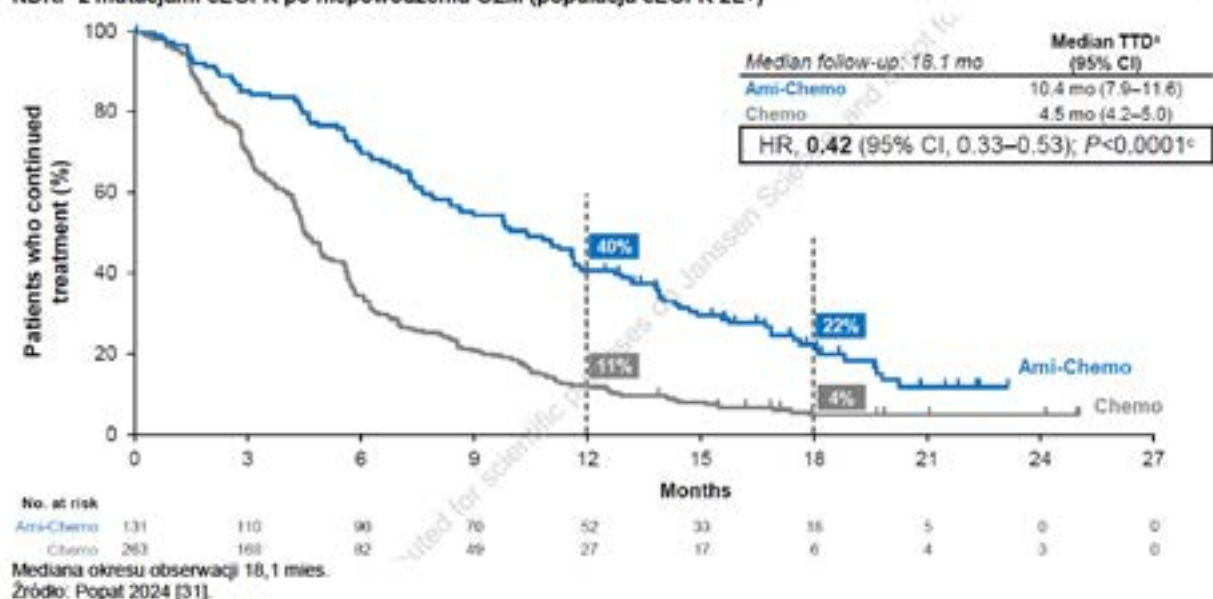
Tabela 140.

Ekspozycja na leczenie dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM (populacja cEGFR 2L+) [31, 33]

Punkt końcowy	AMI IV + KAR + PMX		KAR + PMX		AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
Mediana okresu obserwacji 8,7 mies.						
Czas do zaprzestania terapii	131	11,0 mies. [7,9; 12,7]	263	4,5 mies. [4,2; 5,2]	0,37 [0,28; 0,50]	<0,0001
Mediana okresu obserwacji 18,1 mies.						
Czas do zaprzestania terapii	131	10,4 mies. [7,9; 11,6]	263	4,5 mies. [4,2; 5,0]	0,42 [0,33; 0,53]	<0,0001

Wykres 52.

Czas do zaprzestania terapii dla porównania AMI IV + KAR + PMX vs KAR + PMX w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami cEGFR po niepowodzeniu OZM (populacja cEGFR 2L+)



E.4. Badanie PALOMA-3

E.4.1. Ekspozycja na leczenie

W badaniu PALOMA-3 mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 4,7 mies. w ramieniu AMI SC + LAZ oraz 4,1 mies. w ramieniu AMI IV + LAZ.

