



Hyväksytty 15.6.2022 julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palvelussa

## Palveluvalikoimaneuvoston suositusluonnos

# Amivantamabi ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa

Amivantamabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon monoterapiana aikuispotilailla, joilla on aktivoivia EGFR-geenin eksonin 20 insertiomutaatioita ja joita on aiemmin hoidettu platinaa sisältävällä solunsalpaajahoidolla.

Palkon näkemyksen mukaan tutkimusnäyttöön liittyy merkittävää epävarmuutta. Tutkimusnäytön perusteella ei ole mahdollista ottaa kantaa siihen onko hoitovaikutuksen suuruus kliinisesti merkittävä. Hoidon kustannusvaikuttavuudesta ei ole tietoa.



## Sisälllys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja .....	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	1
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan .....	2
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi .....	2
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset .....	4
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat .....	4
8	Johtopäätökset.....	4
9	Yhteenveto suosituksesta .....	5
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta .....	5
11	Suosituksen valmisteluun osallistuneet.....	5
12	Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet .....	7
13	Suosituksen valmistelun vaiheet .....	7
14	Lähteet.....	7

## Lyhenteet

DOR	Vasteen kesto (duration of response)
ECOG	Syöpäpotilaiden toimintakykyä kuvaava luokitus (Eastern Cooperative Oncology Group)
EGFR	Epidermaalinen kasvutekijäreseptori (epidermal growth factor receptor)
eksoni20ins	Eksonin 20 insertiomutaatio
ICER	<a href="#">Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde</a>
HR	Hasardisuhde, vaarasuhde (hazard ratio)
LV	Luottamusväli
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
QALY	<a href="#">Laatupainotettu elinvuosi</a> (quality-adjusted life year)
RECIST	Kriteeristö, jota käytetään kiinteiden kasvainten yhteydessä mm. taudin etenemisen ja hoitovasteen arviointiin (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)



## Palkon suosituksista

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveyspalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveydenhuollon menetelmä terveydenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveysongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suosituksot perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveydenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveydenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveydenhuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.

## 1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suosituksen kohteena on amivantamabi, joka on tarkoitettu monoterapiana edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon aikuispotilailla, joilla on aktivoivia epidermaalisen kasvutekijäreseptorin eksonin 20 insertiomutaatioita, platinapohjaisen hoidon epäonnistumisen jälkeen. Suositus perustuu Fimean huhtikuussa 2022 julkaisemaan arviointiraporttiin (Oravilahti ym. 2022).

## 2 Terveysongelma

Keuhkosyöpä on maailman yleisin kuolemaan johtava syöpä. Vuonna 2019 Suomessa todettiin 2 835 uutta keuhko- tai henkitorvisyöpää ja 2 358 niiden aiheuttamaa kuolemaa.

Keuhkosyöivistä ei-pienisoluisia on noin 85 %. Noin 14 prosentissa esiintyy EGFR-reseptorissa syövän etenemistä kiihdyttäviä aktivoivia muutoksia. Näistä noin kymmenesosassa on eksonin 20 insertioita (eksoni20ins), joka voi johtaa suurentuneeseen riskiin sairauden etenemiseen ja kuolemaan verrattuna yleisempien EGFR-mutaatioiden potilaisiin.

## 3 Arvioitava menetelmä

Amivantamabi (Rybrevant®) on humaanin immunoglobuliini G1 (IgG1) -pohjainen bispesifinen vasta-aine, joka kohdentuu epidermaalisen kasvutekijän (EGF) ja mesenkymaalisen epidermaalisen siirtymän (MET) reseptoreihin kasvaimissa, joissa on aktivoivia EGFR:n eksonin 20 insertiomutaatioita. Amivantamabi estää syöpäsolujen kasvusignalointia ja leviämistä. Lisäksi se aktivoi kehon immuunijärjestelmää tuhoamaan näin merkityt kasvainsolut.

Euroopan komissio on myöntänyt amivantamabille ehdollisen myyntiluvan joulukuussa 2021 (ks. valmisteen käyttöaihe kohdasta 1: Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja). Toistaiseksi amivantamabilla ei ole muita käyttöaiheita.

Amivantamabista on päätetty aloittaa tai on aloitettu arviointi mm. Norjassa, Ruotsissa, Tanskassa, Englannissa ja Kanadassa, mutta ne eivät ole valmistuneet (tilanne19.5.2022)

#### 4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö

Yhdysvaltojen syöpäjärjestön (NCCN, National Comprehensive Cancer Network) vuonna 2021 päivitetyn hoitosuosituksen mukaan amivantamabia tai mobosertinibiä (ei myyntilupaa Euroopassa) voidaan harkita eksoni20ins-positiivisille potilaille, joilla sairaus on edennyt ensilinjan hoidon jälkeen.

Eksoni 20 -insertiomutaatiota ilmentävässä edenneessä keuhkosyövässä tavallisin ensilinjan hoito on platinapohjainen solunsalpaaja hoito. Platinapohjaisen hoidon epäonnistuttua tavallisimmin harkitaan ei-platinapohjaista solunsalpaajahoidoa kuten dosetakselia. Immuno-onkologisen hoidon asema näiden potilaiden lääkehoidossa on epävarma.

#### 5 Vaikuttavuus ja turvallisuus

Tutkimusnäyttö perustuu faasin I avoimeen CHRYSALIS-tutkimukseen ([NCT02609776](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02609776), Park ym. 2021). Tutkimuksessa oli kuusi kohorttia, joista tämän arvioinnin kohteena on kohortti, jossa amivantamabi-monoterapialla hoidettiin EGFR Exon20ins -potilaita (n= 114). Tutkimus oli avoin, eikä siinä ollut vertailuhoitoa. Mukaan otettiin hyväkuntoisia potilaita (ECOG-toimintakykyluokka 0–1), joilla tauti oli edennyt tai oli etäpesäkkeinen, mutta joilla ei ollut hoitamattomia aivoetäpesäkkeitä. Aiempien hoitolinjojen määrän mediaani oli 2 (vaihteluväli 1–7).

Välialalyysin kohdalla (data cut-off 30.3.2021), 54 % potilasta oli keskeyttänyt hoidon taudin etenemisen ja 10 % haittatapahtumien vuoksi 27 % potilasta sai vielä hoitoa. Ensisijainen lopputulosmuuttuja oli RECIST-kriteereiden mukainen kokonaisvasteisuus (ORR), jonka tutkijan arvioimana oli saavuttanut välialalyysin kohdalla 37 % potilaista (95 %:n luottamusväli LV 28,0–46,4 %). Kaikki havaitut hoitovasteet arvioitiin osittaisiksi, jolloin syöpäkasvainten koko pieneni yli 30 %, mutta yhdenkään potilaan kasvaimet eivät hävinneet kokonaan. Puolella (49 %) potilaista tauti pysyi stabiilina ja 13 %:lla eteni.

Vasteen saavuttaneilla potilailla (n=42) vasteen keston (DOR) mediaani oli 12,5 kuukautta (95 %:n LV 6,5–16,1 kuukautta) ja hoidon keston mediaani 13,6 kuukautta (vaihteluväli 2,3–23,9 kuukautta).

Elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä (PFS) oli 6,9 kuukautta (95 %:n LV 5,6–8,6). 6 ja 12 kuukauden PFS-arviot olivat 55 % (95 %:n LV 45–64 %) ja 35 % (95 %:n LV 26–44 %). Kokonaiselossaolon (OS) mediaaniaikaa ei saavutettu välianalyysiajankohtaan mennessä. Arvioitu OS-mediaaniaika oli 22,8 kuukautta (95 %:n LV 17,5–yläraja ei voitu määrittää). Arvioidut elossaolo-osuudet 12 ja 18 kuukauden jälkeen olivat 73 % (95 %:n LV 63–80 %) ja 61 % (95 %:n LV 49–71 %).

Tutkimuksessa ei mitattu potilaiden elämänlaatua.

Alaryhmäanalyysijä tehtiin mm. potilaan iän, rodun, tupakoinnin ja ECOG-toimintakykyluokka mukaan. Suurin ero todettiin ECOG-toimintakykyluokkien kokonaisvasteosuuksien vertailussa, jossa ORR oli 49 % potilailla, joilla ECOG-luokka oli 0 ja 32 % potilailla, joiden ECOG-luokka oli vähintään 1. Amivantamabin vaste ei vaikuttanut riippuvan myöskään eksoni20ins-alatyypistä. Pienen potilasmäärän perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi amivantamabin monoterapia-hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.

Koska CHRYSALIS-tutkimuksessa ei ollut mukana vertailuryhmää, myyntiluvan haltija on tehnyt epäsuoran vertailun amivantamabihoidon ja nykyisin käytössä olevien hoitojen välillä neljästä eurooppalaisesta rekisteristä poimittujen rekisteritietojen avulla. Vertailun tuloksia ei ole toistaiseksi julkaistu ja ne on peitetty Fimean arviointiraportista salassa pidettävänä tietona.

Kaikilla potilailla havaittiin hoidon aikana vähintään yksi minkä tahansa asteinen haittatapahtuma ja 42 %:lla haittatapahtuma oli vaikea tai henkeä uhkaava (aste 3-4). Suoraan amivantamabiin liittyviä vakavia tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia raportoitiin viidenneksellä (20 %) ja hoidon joutui lopettamaan 5 % amivantamabin aiheuttaman haittatapahtuman takia. Yleisimmät haittatapahtumat olivat ihottuma (76 %), infuusioon liittyvät haittatapahtumat (67 %) ja kynsitoksisuus (47%).

## 6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Taloudellinen arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan budjettivaikutusanalyysiin, jossa amivantamabia verrataan sen hoitovaihtoehtoihin. Budjettivaikuttavuusanalyysin menetelmät ja tulokset on kuvattu Fimean arviointiraportissa.

Analyysissä huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset sekä hoidon kesto. Hoitojen optimaalista kestoja ei tiedetä. Tulokset hoitojen potilaskohtaisista kokonaiskustannuksista sekä budjettivaikutuksesta on Fimean raportista peitetty salassapidettävänä tietona myyntiluvan haltijan pyynnöstä. Myös myyntiluvan haltijan arviot nykyhoitojen käyttösuuksista on peitetty.

Amivantamabihoidosta ei ole käytettävissä kustannusvaikuttavuusanalyysiä.

## 7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Ei-pienisoluisen eksoni20ins-positiivisen keuhkosityövän ennuste sairauden edenneessä vaiheessa on huono eikä siihen ole Suomessa amivantamabin lisäksi muita kohdennettuja myyntiluvallisia hoitoja platinapohjaisen hoidon jälkeen. Tutkimuksessa todettiin runsaalla kolmanneksella amivantamabia saaneista potilaista kasvainten pienentyneen. Tutkimuksessa ei ollut mukana vertailuryhmää. Valmisteen kustannusvaikuttavuudesta ei ole tietoa.

Amivantamabin käyttöönotto ei edellytä erityisiä lisäresursseja palveluiden järjestämisessä.

## 8 Johtopäätökset

Edennyt ei-pienisoluisen keuhkosityöpä, jossa on aktivoivia EGFR eksonin 20 insertiomutaatioita, on vakava sairaus, eikä siihen ole tällä hetkellä vaikuttavia hoitovaihtoehtoja. CHRYSALIS-tutkimuksessa runsas kolmannes potilaista sai amivantamabi-hoidosta osittaisen vasteen.



Tutkimuksessa ei ollut mukana vertailuryhmää, näytön epävarmuus on erittäin korkea ja tulosten kliininen merkitys on epävarma. Tutkimukseen osallistui vain hyväkuntoisia potilaita (ECOG-luokka 0–1). Alaryhmäanalyysien perusteella hyväkuntoisimmat (ECOG-luokka 0) hyötyivät useammin. Koska tutkimukseen on valikoitunut mukaan hyväkuntoisimmat potilaat, voivat tulokset yliarvioida hoidon tehoa eikä vastaavia hoitotuloksia saavutettaisi tosielämässä.

Haittavaikutukset olivat yleisiä, mutta eivät ole este amivantamabin käytölle.

Myyntiluvan haltijan pyynnöstä Fimean arviointiraportista on peitetty poikkeuksellisen paljon tietoja salassapidettävänä liittyen mm. epäsuoraan vertailuun, potilasmääriin ja kustannuksiin. Oletettavasti käyttöaiheenmukainen potilasmäärä olisi kuitenkin pieni. Hoidon vaikutusta elämänlaatuun ei ole tutkittu. Hoidon optimaalista kestoa ei tiedetä. Hoidon kustannusvaikuttavuus ei ole arvioitavissa.

## 9 Yhteenveto suosituksesta

Amivantamabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa aikuispotilailla, joilla on aktiivisia EGFR-geenin eksonin 20 insertiomutaatioita ja joita on aiemmin hoidettu platinaa sisältävällä solunsalpaajahoidolla.

Palkon näkemyksen mukaan tutkimusnäyttöön liittyy merkittävää epävarmuutta. Tutkimusnäytön perusteella ei ole mahdollista ottaa kantaa siihen onko hoidolla osoitettu hoitovaikutuksen suuruus kliinisesti merkittävä. Hoidon kustannusvaikuttavuudesta ei ole tietoa.

## 10 Lisänäytön kerääminen

Amivantamabin myyntilupa on myönnetty ehdollisena, koska myyntiluvan perustana oleva CHRYSALIS-tutkimus oli yksihaarainen eikä tehosta ole vielä riittävää näyttöä. Euroopan lääkeviraston ihmislääkekomitea (CHMP) on edellyttänyt myyntiluvan haltijaa toimittamaan faasi III:n PAPPILLON-tutkimuksen ([NCT04538664](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04538664)) tulokset lisänäyttönä amivantamabin kliinisestä tehosta ja turvallisuudesta. Siinä verrataan amivantamabin ja platinapohjaisen

solunsalpaajahoidon yhdistelmää pelkkään solunsalpaajahoitoon eksoni20ins-positiivisen edenneen keuhkosyövän ensi linjan hoitona. Tutkimuksen tiedonkeruu päättyy ensisijaisen tulomuuttujan osalta elokuussa 2022 ja tutkimus loppuu tammikuussa 2025.

## 11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet.

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 14.8.2020–30.6.2023) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Vs. sairaalajohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- Ylilääkäri Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala
- Lääkintöneuvos Vesa Jormanainen, sosiaali- ja terveysministeriö (10.5.2022 alkaen)
- Linjajohtaja, infektiotaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala (ei osallistunut suosituksen valmisteluun)
- Lääketieteellinen johtaja Vesa Kataja, KaikuHealth
- Arviointiylilääkäri Kati Kinnunen, Kuopion yliopistollinen sairaala (10.5.2022 alkaen)
- Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
- Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM
- Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Asiantuntijat:

- Arviointipäällikkö Vesa Kiviniemi, Fimea
- Ylilääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Jaoston vastuusihteereinä: erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisena vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup (Kela).

## 12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Täydentyy

## 13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Huhtikuu 2022 Fimean arviointiraportin julkaisu
- 25.4.2022 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 16.5.2022 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa
- 6.6.2022 suositusluonnoksen 3. käsittely lääkejaostossa
- 15.6.2022 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun

## 14 Lähteet

Suomen Syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus. 2021.

<https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>

Oravilahti T, Kotajärvi J, Lamminsalo M. [Amivantamabi ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa](#). Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2022. Julkaisuajankohta huhtikuu 2022, Kuopio.

Rybrevant® (amivantamabi) [Valmisteyhteenveto](#). Euroopan lääkevirasto EMA 2021.

European Medicines Agency. Rybrevant. CHMP assessment report. EMA/629045/2021 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybrevant-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybrevant-epar-public-assessment-report_en.pdf).

Park K, Haura E, ym. [Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study](#). J Clin Oncol 2021 Oct 20;39(30):3391-3402. doi:

10.1200/JCO.21.00662. Epub 2021 Aug 2.