

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Tervishoiuteenuse 265R täiendamine: Adjuvantravi atesolizumabiga varases staadiumis mitte-väikerakk kopsuvähiga patsientidele operatsiooni ja plaatinapõhise kemoteraapia järgselt
Taotluse number	1526
Kuupäev	23.04.2023

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud nii mujal maailmas kui ka Eesti oludes.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Esitatud haiguse iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane. Midagi juurde lisada ei ole.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluse aluseks on 2021. aastal avaldatud IMpower010 uuring [1].

Taotluses on arvesse võetud kõiki olulisi aspekte:

- 1) EU näidustuse ja esitatud taotluse aluseks on 21% (n=209) uuringusse kaasatud patsientidest, kelle kasvajate PD-L1 ekspressioon kasvajarakkudel (TC) on $\geq 50\%$ ja kellel ei ole EGFR-mutantne või ALK-positiivne NSCLC. EGFR mutatsiooniga patsientide tulemusnäitajate analüüsist välja jätmine on oluline, kuna EGFR mutatsiooniga patsientidele on pärast operatiivset ravi näidustatud 3-aastane ravi EGFR türosiinkinaasi inhibiitori osimertiniibiga [2,3], mis on alates 01.04.2023 kättesaadav ka Eesti patsientidele. Lisaks eeltoodule näitas ka IMpower uuring, et nii EGFR-mutantse kui ka ALK-positiivse mitteväikerakulise kopsuvähiga patsientide alagrupid adjuvantsest immuunravist atesolizumabiga kasu ei saa.
- 2) Samuti on oluline, et PD-L1 ekspressioon kasvajarakkudel on tulemusanalüüsiks määratud kasutades SP263 antikeha. IMpower010 uuringus oli algselt planeeritud PD-L1 ekspressiooni määrata SP142 antikehaga, mis varasemate võrdlusuuringute alusel ei tuvasta kõiki positiivseid juhte [4,5]. Samas on SP263 tulemuste poolest sarnane 22C3 antikehaga, mille abil toimub haiglates rutiinne PD-L1 ekspressiooni määramine.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta, s.h surmaga lõppenud kõrvaltoimete kohta.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Atesolizumab on näidustatud mitmete pahaloomuliste kasvajate korral ning selle ravimiga on olemas pikaajaline kogemus nii mujal maailmas kui ka Eestis.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Atesolizumabi alternatiiviks on parim toetusravi (ingl k *best supportive care*, BSC), mida sai IMpower010 uuringus kontrollrühm. Antud uuringu tulemuste valguses ei ole parim toetusravi enam taotluses määratletud haigete alagrupil eetilise.

Alternatiiviks võib tulevikus kujuneda immuunkontrollpunkti inhibiitor pembrolizumab. Sarnaselt atesolizumabile on pembrolizumabi testitud adjuvantse ravina pärast operatsiooni IB-IIIa staadiumi mitteväikerakulise kopsuvähi korral [6]. Tänapäevaks on vastava pembrolizumabi näidustuse heaks kiitnud vaid USA toidu- ja raviamet (26.01.2023; Food and Drug Administration, FDA) [7]. Euroopas vastav näidustus veel registreeritud ei ole.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid, mis toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v3.2023:

Kõige uuema NCCN juhise kohaselt on alternatiiviks pembrolizumab, mis on näidustatud opereeritud IIB-IIIa staadiumi IIIB staadiumi (T3, N2) või kõrge riskiga IIA staadiumi mitteväikerakulise kopsuvähi korral, kui kasvajakude ei ole EGFR-mutantne ega ole ALK-positiivne ning kes on saanud adjuvantset keemiaravi ja kellel ei esine vastunäidustusi immuunkontrollpunkti inhibiitoritele.

Pembrolizumab sai vastava FDA heakskiidu 26.01.2023, Euroopas see näidustus veel registreeritud ei ole.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Raviasutustel on olemas immuunravi läbi viimiseks vajalik personal ja kogemus.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Mitteväikerakulise kopsuvähi adjuvantses ravis ei ole varasemalt atesolizumabi kasutatud. Küll aga on Eestis olemas pikaajaline kogemus selle ravimi kasutamiseks metastaatilise mitteväikerakulise kopsuvähi (PD-L1 >50%, EGFR-neg, ALK-neg) 1. reas ning ka 2. reas pärast esmast keemiaravi.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed ning täiendamist ei vaja.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusle.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

On kajastatud adekvaatselt taotluses.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Teenuse võimalikku väär-, ala või liigkasutamist ei saa olla, sest selgelt on defineeritud haigete grupp ning ravikuuride arv.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei ole teada.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Tecentriq monoteerapiana on näidustatud adjuvantraviks pärast täielikku resektsiooni ja platinapõhist kemoteerapiat täiskasvanud patsientidel, kellel on suure retsidiivide riskiga NSCLC ning kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon kasvajakududel (tumour cells, TC) on $\geq 50\%$ ja kellel ei ole EGFR-mutantne või ALK-positiivne NSCLC.

Järgmised valikukriteeriumid määratlevad suure retsidiivide riskiga patsiente, kellele on ravi näidustatud, ning need vastavad II...IIIA staadiumiga patsiendipopulatsioonile staadiumi määramise süsteemi 7. väljaande alusel:

Kasvaja suurus ≥ 5 cm; või mis tahes suurusega kasvaja, millel on kas N1 või N2 staatus; või rindkerestruktuuridesse invaseeruvad kasvajakud (vahetu sissekasv parietaalsesse pleurasse, rindkereseina, vahelihasesse, vahelihase närvi, mediastiinumi pleurasse, parietaalsesse perikardi, mediastiinumisse, südamesse, suurtesse veresoontesse, hingetorusse, tagasikulgevasse kõrinärvi, söögitorusse, lülikehasse,

kariini (bifurkatsiooni alune piirkond)); või kasvavad, mis hõlmavad peabronhi < 2 cm kaugusel kariinist, kuid ilma kariini haaratuseta; või kasvavad, millega kaasuvad atelektaasid või obstruktiivne pneumoniit kogu kopsus; või kasvavad, millel on eraldi sõlm(ed) samas sagaras või teises samapoolses sagaras esmase kasvajaga.

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli N2 staatus ja kasvaja sissekasv mediastiinumisse, südamesse, suurtesse veresoontesse, hingetorusse, tagasikulgevasse kõrinärvi, söögitorusse, lülikehasse, kariini või kellel olid eraldi kasvajasõlmed teises samapoolses sagaras.

17. Kokkuvõte

Tegemist on täiendava raviga pärast operatsiooni ja adjuvantset keemiaravi, mis oluliselt parandab mitteväikerakulise kopsuvähi ravitulemust (57% väiksem haiguse taastekke/suremuse risk). IMpower010 uuringu tulemuste valguses ei ole parim toetusravi enam taotluses määratud haigete grupele eetilise.

18. Kasutatud kirjandus

- [1] Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McClelland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Oct 9;398(10308):1344-1357. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5. Epub 2021 Sep 20. Erratum in: *Lancet*. 2021 Sep 23;: PMID: 34555333.
- [2] Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Laktionov K, Kim SW, Kato T, Vu HV, Lu S, Lee KY, Akewanlop C, Yu CJ, de Marinis F, Bonanno L, Domine M, Shepherd FA, Zeng L, Hodge R, Atasoy A, Rukazenzov Y, Herbst RS; ADAURA Investigators. Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1711-1723. doi: 10.1056/NEJMoa2027071. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32955177.
- [3] Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, Kato T, Goldman JW, Laktionov K, Kim SW, Yu CJ, Vu HV, Lu S, Lee KY, Mukhametshina G, Akewanlop C, de Marinis F, Bonanno L, Domine M, Shepherd FA, Urban D, Huang X, Bolanos A, Stachowiak M, Tsuboi M. Adjuvant Osimertinib for Resected *EGFR*-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 1;41(10):1830-1840. doi: 10.1200/JCO.22.02186. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36720083; PMCID: PMC10082285.
- [4] Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K, Richardson W, Towne P, Hanks D, Vennapusa B, Mistry A, Kalamegham R, Averbuch S, Novotny J, Rubin E, Emancipator K, McCaffery I, Williams JA, Walker J, Longshore J, Tsao MS, Kerr KM. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol*. 2017 Feb;12(2):208-222. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.2228. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27913228.
- [5] Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, Beasley MB, Borczuk AC, Botling J, Bubendorf L, Chirieac L, Chen G, Chou TY, Chung JH, Dacic S, Lantuejoul S, Mino-Kenudson M, Moreira AL, Nicholson AG, Noguchi M, Pelosi G, Poleri C, Russell PA, Sauter J, Thunnissen E, Wistuba I, Yu H, Wynes MW, Pintilie M, Yatabe Y, Hirsch FR. PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of

Blueprint Phase 2 Project. *J Thorac Oncol.* 2018 Sep;13(9):1302-1311. doi: 10.1016/j.jtho.2018.05.013. Epub 2018 May 22. PMID: 29800747; PMCID: PMC8386299.

- [6] O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, Esteban E, Isla D, Martinez-Marti A, Faehling M, Tsuboi M, Lee JS, Nakagawa K, Yang J, Samkari A, Keller SM, Mauer M, Jha N, Stahel R, Besse B, Peters S; EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Oct;23(10):1274-1286. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36108662.
- [7] <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-adjuvant-treatment-non-small-cell-lung-cancer>