

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Kõrge riskiga varase mitteväikerakk-kopsuvähi perioperatiivne ravi pembrolizumabiga, kolmenädalane ravikuur
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1597
<b>Kuupäev</b>	21.04.24

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse osutamise näidustus on õige, asjakohane ning põhjendatud.

Taotluses toodud näidustus vastab ravimi registreeritud näidustusele.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Näidustuse aluseks oleva haiguse iseloomustus on adekvaatne ja asjakohane.

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

Taotluses esitatud näidustuse aluseks olev kliiniline uuring (Keynote 671) on asjakohane ning tulemused usaldusväärsed. Esmaste tulemusnäitajate (juhuvaba- ja üldine elulemus, EFS ja OS vastavalt) tulemused on statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

Taotluses on segadus terminitega. Neoadjuvantse ravi uuringutes kasutatakse terminit juhuvaba elulemus, mitte haigusvaba elulemus. Viimane on kajastatud ka uuringut iseloomustaval joonisel lk 9.

### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste kohta.

Ära on toodud kõik relevantssed kõrvaltoimete ravimeetodid.

### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Vastav näidustus perioperatiivseks (neoadjuvantseks ja adjuvantseks) raviks mitteväikerakk kopsuvähiga haigetel on äsja heaks kiidetud nii Ameerikas (16.10.23) kui ka Euroopas (28.03.24). Seetõttu ei ole vastava ravikombinatsiooni kogemus väljaspool uuringut kuigi pikk.

### 6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses on ära toodud vaid 1 alternatiiv – keemiaravi (Kopsukasvajate kemoterapiakuur, 265R).

Võimalikke alternatiive on II-III B staadiumis mitteväikerakk kopsuvähiga patsientidele siiski rohkem. Taotluses nimetamata jäänud alternatiivid on ära toodud allpool.

***EGFR muteerunud mitteväikerakk kopsuvähiga patsientide operatsioonijärgne adjuvantne sihtmärkravi osimertiniibiga.*** Vastavalt näidustusele on osimertiniib näidustatud kasvaja täieliku resektsiooni järgselt adjuvantraviks IB kuni IIIA staadiumiga mitteväikerakk kopsuvähiga täiskasvanud patsientidel, kelle kasvajatel on epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) 19. eksoni deletsioonid või 21. eksoni asendusmutatsioonid (L858R) [1]. Eestis on vastav ravi Tervisekassa poolt rahastatud alates 2023. aastast.

Vastav näidustus baseerub ADAURA uuringul [2]. Uuringusse kaasati IB-III A staadiumis EGFR muteerunud mitteväikerakk kopsuvähiga patsiendid, kes said operatsiooni (+/- keemiaravi) järgselt 3 aasta jooksul sihtmärkravi osimertiniibiga või platseebot. Hiljuti on avaldatud ka pikaajased tulemused: II kuni IIIA staadiumiga haigete 5-aasta elulemus oli 85% osimertiniibi ja 73% platseebo grupis (HR 0,49 (0,33-0,73);  $p < 0,001$ ). Üldises uuringu populatsioonis (IB-III A staadium) oli 5-aasta elulemus 88% osimertiniibi ja 78% platseebo grupis (HR 0,49 (0,34-0,70);  $p < 0,001$ ) [3].

Käesoleva taotluse (Keynote 671) aluseks olevasse uuringusse kaasati ka patsiente, kelle EGFR mutatsiooni staatus on teadmata: 69 ja 64% vastavalt pembrolizumabi ja platseebot saanud patsientide grupis. Kuidas perioperatiivne (neoadjuvantne keemia- ja immuunravi pembrolizumabiga pluss adjuvantne immuunravi pembrolizumabiga) ravi mõjutas EGFR mutatsioon positiivseid patsiente selles uuringus ei ole teada.

***Lokoregionaalse mitteväikerakk kopsuvähi radiokemoterapia koos adjuvantse immuunravi durvalumabiga.*** Vastavalt registreeritud näidustusele on durvalumab näidustatud monoterapijana lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerub PD-L1  $\geq 1\%$  tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platinapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud. Eestis on vastav ravi Tervisekassa poolt rahastatud alates 2021. aastast, enne seda oli ravim patsientidele kätte saadav kättesaadavusprogrammi kaudu.

Vastav näidustus baseerub PACIFIC uuringul [4]. Uuringusse kaasati III staadiumiga (53% IIIA ja 45% IIIB staadiumiga mitteväikerakk kopsuvähiga patsiendid), kes said radiokemoterapia järgselt 1-aasta jooksul kas immuunravi durvalumabiga või platseebot. Vastava ravikombinatsiooni puhul on avaldatud ka 5- aasta üldise elulemuse tulemused: durvalumabi grupis 43% ning 33% platseebo grupis [5].

Käesoleva taotluse (Keynote 671) aluseks olevasse uuringusse kaasati samuti III staadiumiga patsiente: 70% nii durvalumabi kui ka platseebo grupis. Milline on 5-aasta elulemus perioperatiivse ravi järgselt just III staadiumis ei ole teada, võrdlevad uuringud puuduvad.

***Suure retsidiivi riskiga mitteväikerakk kopsuvähiga patsientide operatsioonijärgne adjuvantne immuunravi atesolizumabiga.*** Vastavalt registreeritud näidustusele on atesolizumab monoterapijana näidustatud adjuvantraviks pärast täielikku resektsiooni ja platinapõhist kemoterapiat täiskasvanud patsientidel, kellel on suure retsidiivide riskiga NSCLC ning kelle kasvajate PD-L1 ekspressioon kasvajakududel (tumour cells, TC) on  $\geq 50\%$  ja kellel ei ole EGFR-mutantne või ALK-positiivne NSCLC. Eestis on vastav ravi Tervisekassa poolt rahastatud alates 2024. aastast.

Järgmised valikukriteeriumid määratlevad suure retsidiivide riskiga patsiente, kellele on ravi näidustatud, ning need vastavad II kuni IIIA staadiumiga patsientipopulatsioonile

staadiumi määramise süsteemi 7. väljaande alusel: kasvaja suurus  $\geq 5$  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 kasvajakud, mis hõlmavad peabronhi  $< 2$  cm kaugusel kariinist, kuid ilma kariini haaratuseta; või kasvajakud, millega kaasuvad atelektaasid või obstruktiivne pneumoniit kogu kopsus; või kasvajakud, 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.

Nädustuse aluseks on IMpower010 uuring [6]. Uuringusse kaasati IB-IIIa staadiumiga patsiente, kes said operatsiooni ja adjuvantse keemiaravi järgselt kas 1 aasta jooksul immuunravi atesolizumabiga või platseebot. PD-L1 kõrge ekspressiooniga (PD-L1 TC  $>50\%$ ) mitteväikerakk kopsuvähiga II-IIIa staadiumiga patsientidel näitas OS-i andmete analüüs tendentsi atesolizumabi kasuks platseebo ees ning selles patsientide populatsioonis oli stratifitseerimata üldise elulemuse riskitiheduse suhe HR 0,42 (0,23; 0,78) [7]. ITT patsientide populatsioonis oli suurem ligikaudu 25% ning seetõttu pole OS andmed veel küpsed.

Käesoleva taotluse (Keynote 671) aluseks olevasse uuringusse kaasati samuti II-III staadiumiga patsiente sõltumata PD-L1 ekspressioonist. Pikaajased ravitulemused perioperatiivse ravi järgselt ei ole teada, võrdlevad uuringud puuduvad.

Kokkuvõttes on nimetatud uuringutesse kaasatud sarnaseid patsiente. Kuidas peaks toimuma eelkõige III staadiumiga mitteväikerakk kopsuvähi ravi ei ole täna üheselt selge, sest otseselt võrdlevad uuringud puuduvad.

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

On taotluses adekvaatselt kajastatud.

#### **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

On taotluses kajastatud.

#### **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

On taotluses kajastatud.

#### **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

On taotluses kajastatud.

Eestis on kogemus neoadjuvantse või adjuvantse keemiaraviga. Metastaatilise haiguse korral on kogemus pembrolizumabi monoterapiaga ning pembrolizumabi ja keemiaravi kombinatsioonidega.

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

On taotluses adekvaatselt kajastatud.

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

On taotluses kajastatud.

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

On taotluses adekvaatselt kajastatud.

**14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Puudub.

**15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Ei ole teada.

**16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Peab olema vastavuses registreeritud näidustusele.

**17. Kokkuvõte**

Esitatud taotlusega soovitakse saada rahastust järgmisele näidustusele: pembrolizumab kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga varajase või lokaalselt levinud resetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi neoadjuvantraviks kõrge retsidiiviriskiga täiskasvanud patsientidele, millele pärast kirurgilist operatsiooni järgneb adjuvantravi pembrolizumab monoterapiaga.

Viimastel aastatel on muutunud arusaam „resetseeritavusest“ [8]. On võimalik, et tänane hinnang erineb 5-10 aasta tagusest ning seetõttu soovitatakse „resetseeritavust“ hinnata enne ravi algust multidistsiplinaarses konsiiliumis. Eelkõige puudutab see III staadiumit (T4, N2 haigust) ning otsust, kas opereerida või kasutada siiski radiokemoterapiat ja sellele järgnevat immuunravi.

Kokkuvõttes on tegemist haigete grupiga, kellele on näidustatud ja rahastatud ka mitmed teised ravivalikud, mille puhul on tänaseks raporteeritud ka pikaajagsed ravitulemused:

- EGFR muteerunud mitteväikerakk kopsuvähiga patsientide operatsioonijärgne adjuvantne sihtmärkravi osimertiniibiga;
- Lokoregionaalse mitteväikerakk kopsuvähi radiokemoterapia koos adjuvantse immuunravi durvalumabiga;
- Suure retsidiivi riskiga mitteväikerakk kopsuvähiga patsientide operatsioonijärgne adjuvantne immuunravi atesolizumabiga.

Teema vajab arutelusid nii torakaalkirurgidega (selged resetseeritavuse kriteeriumid) kui ka onkoloogidega, et leida optimaalseim ravikombinatsioon ja järjestus erinevatele lokaalsete ning lokoregionaalsete mitteväikerakk kopsuvähi subgruppidele.

## 18. Kasutatud kirjandus

- [1] 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.
- [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.
- [3] Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, Wang J, Goldman JW, Lu S, Su WC, de Marinis F, Shepherd FA, Lee KH, Le NT, Dechaphunkul A, Kowalski D, Poole L, Bolanos A, Rukazenzov Y, Wu YL; ADAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023 Jul 13;389(2):137-147.
- [4] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hiret S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Faivre-Finn C, Reck M, Vansteenkiste J, Spigel DR, Wadsworth C, Melillo G, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2342-2350.
- [5] Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, Garassino MC, Hui R, Quantin X, Rimmer A, Wu YL, Özgüroğlu M, Lee KH, Kato T, de Wit M, Kurata T, Reck M, Cho BC, Senan S, Naidoo J, Mann H, Newton M, Thiyagarajah P, Antonia SJ. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20;40(12):1301-1311. doi: 10.1200/JCO.21.01308. Epub 2022 Feb 2. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022 Jun 10;40(17):1965.
- [6] Felip E, Altorki N, Zhou C, Csösz 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.
- [7] Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Martínez-Martí A, Rittmeyer A, Chella A, Reck M, Goloborodko O, Huang M, Belleli R, McNally V, Srivastava MK, Bennett E, Gitlitz BJ, Wakelee HA. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol*. 2023 Oct;34(10):907-919. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.001.
- [8] Brandao M et al. Definition of Resectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Clinical Case Review by a PanEuropean Expert Panel. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 18 No. 11S, S292.