

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Atesolizumabi lisamine levinud väikerakk kopsuvähi raviskeemi
<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 ülaserva.</i>	1596
<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 tervises seisundi iseloomustus

Esitatud haiguse (kopsu väikerakk-kartsinoom, *small-cell lung cancer - SCLC*) iseloomustus on adekvaatne ja asjakohane. Välja arvatud seisukoht, et viimase 20 aasta jooksul ei ole uusi, efektiivseid ravimeid levinud ES-SCLC (*Extensive stage SCLC*) kliinilise kasutusse jõudnud. Keemiaravi kombinatsioon etoposiid plus plaatina preparaat (EP skeem) on kasutusel 80ndatest ning seetõttu ei ole SCLC ravis uusi efektiivseid ravimeid lisandunud juba ca 40 aastase ajaperioodi jooksul [1].

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

Taotluses esitatud põhiline näidustuse aluseks olev kliiniline uuring (IMpower133) on asjakohane ning tulemused usaldusväärsed. Esmaste tulemusnäitajate (üldine ja progressioonivaba elulemus, OS ja PFS vastavalt) tulemused on statistiliselt ning kliiniliselt olulised. Täiendusi ja parandusi IMpower133 uuringu osas ei ole.

Hiljuti on avaldatud teemakohane metaanalüüs, kus hinnati kas standardsele keemiaravile (EP skeemile) lisatav immuunkontrollpunkti inhibiitor parandab mitteväikerakk kopsuvähi ravitulemusi [2]. Metaanalüüsi andmed on toodud ära allpool olevas tabelis.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloomustus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Levinud (extensive stage) mitteväikerakk kopsuvähi patsiendid. Metaanalüüsi kaasati 1 II-faasi uuring [3] ning 4 III-faasi uuringut (CASPIAN, IMpower133, KEYNOTE-604, Reck et al. 2016) [4-7]. Kokku analüüsiti 2775 patsienti (66% mehed, 95% suitsetajad, vanuse mediaan 64a, ECOG 0-1).
---	--

Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Metaanalüüsi aluseks olevates kliinilistes uuringutes võrreldi 1. rea keemiaravi (EP skeem) pluss immuunkontrollpunkti inhibiitori (PD-L1-, PD1 või CTLA4 inhibiitori) kombinatsiooni vaid keemiaraviga (EP skeem).
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	1. rea keemiaravi (EP skeem).
Uuringu pikkus	NA
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Tulemusnäitajatena hinnati üldist elulemust ( <i>overall survival, OS</i> ), progressioonivaba elulemust ( <i>progression-free survival, PFS</i> ), ravivastuse määra ( <i>objective response rate, ORR</i> ), ravi tulemuslikkust 12 kuu möödumisel ( <i>response at 12 months</i> ) ning kõrvaltoimeid ( <i>adverse events, AE</i> ).
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Keemiaravi ja immuunkontrollpunkti inhibiitori kombinatsioon pikendas märkimisväärselt üldist elulemust (riskitiheduste suhe (Hazard Ratio, HR) = 0,82 (95% UV: 0,75-0,89; $p < 0,00001$ ). Üldise elulemuse pikenemist kinnitati nii anti-PD-L1 (HR 0,73 (0,63-0,85); $p < 0,0001$ ), kui ka anti-PD-1 antikehade osas (HR 0,76 (0,63-0,93); $p < 0,006$ ). Anti-CTLA-4 antikeha märkimisväärsel efekti üldisele elulemusele ei omanud (HR 0,90 (0,80-1,01); $p = 0,07$ ).
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Keemiaravi ja immuunkontrollpunkti inhibiitori kombinatsioon pikendas märkimisväärselt progressioonivaba elulemust (HR 0,81 (0,75-0,87); $p < 0,00001$ ). Objektiivse ravivastuse määrad olid võrdlusgruppides sarnased (šansside suhe 1,12 (0,97-1,00); $p = 0,12$ ), kuid ravivastused 12 kuu juures näitasid keemiaravi ja immuunkontrollpunkti inhibiitori kombinatsiooni puhul paremust (4,16 (2,81-6,17), $p < 0,00001$ ).
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Rasked kõrvaltoimed (grade 3-4) olid keemiaravi ja immuunkontrollpunkti inhibiitori kombinatsiooni puhul sagedasemad (šansside suhe 1,18 (1,02-1,37); $p = 0,03$ ). Võrreldes keemiaraviga ei andnud keemiaravi ja immuunkontrollpunkti inhibiitori kombinatsioon üldise elulemuse paranemist haigetel kellel olid haiguse diagnoosimisel aju metastaasid (HR 1,14

	(0,87-1,50); $p=0,34$ ). Viimast tuleb tänase päeva seisuga võtta reservatsiooniga, sest ei ole teada kui paljud ja kas üldse on saanud efektiivset aju metastaaside täppiskiiritusravi. Seetõttu ei ole mõistlik täna aju metastaasidega haigetele ravikombinatsiooni piirata.
--	---

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste kohta. Autoimmuunsete reaktsioonide raviks kasutatakse glükokortikoide, nii nagu ka taotluses mainitud. Lisada võib, et hematoloogilise toksilisuse (aneemia, trombotsütopeenia) korral võivad osutada vajalikuks verekomponentide (erütrotsüütide suspensioon, trombomass) ülekanded ning neutropeenia korral granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva hormooni manustamine. Febriilse neutropeenia raviks kasutatakse antibakteriaalseid ravimeid.

#### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Atesolizumabi näidustus levinud mitteväikerakk kopsuvähi raviks on kinnitatud Ameerika Ühendriikides ja Euroopa Liidus 2019. aastal. Seetõttu on ravimit kasutatud juba ca 5-aastat ning kogemus pikaajaline. Uusi olulisi kõrvaltoimeid ei ole lisandunud.

#### 6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Atesolizumabi kombinatsiooni karboplatiini ja etoposiidiga levinud väikerakk kopsuvähi ravis on võrreldud siiani kasutusel oleva standardse raviskeemiga karboplatiin plus etoposiid (EP skeem). Seetõttu võib öelda, et võrreldes alternatiiviga (karboplatiin pluss etoposiid), on kombinatsioon (karboplatiin pluss etoposiid pluss atesolizumab) efektiivsem (pikem OS ja PFS).

Mainimist väärrib, et EP skeemi all mõeldakse tavapraktikas nii etoposiidi kombinatsiooni karboplatiiniga kui ka tsisplatiiniga. Nimetatud skeemid (tsisplatiin pluss etoposiid, karboplatiin pluss etoposiid) on võimalustena nimetatud ka ravijuhistes. Igapäevatoos on EP kombinatsioonis siiani eelistatud tsisplatiini, kuid kui patsiendil ei ole võimalik tsisplatiini kasutada (nt esinevad kaasuvad haigused, neerufunktsiooni langus), kasutatakse karboplatiini. Hetkel kehtivas tervishoiuteenuste loetelus (Tervishoiuteenuste loetelu peatükis "Meditsiiniseadmed ja ravimid" sisalduvate ravimite maksumus, kasutusvajadus ja osakaalud teenuses, lisa 15) on SCLC 1. rea raviks arvestatud EP kombinatsioon, mis sisaldab tsisplatiini. Atesolizumabi toime kombinatsioonis EP skeemiga, mis sisaldab tsisplatiini ei ole teada. Samuti ei ole teada, kas atesolizumabi kombinatsioon etoposiidi ja karboplatiiniga on efektiivsem EP skeemist, mis sisaldab tsisplatiini.

Samuti on antud taotluse kontekstis oluline, et alternatiiviks EP keemiaravi ja atesolizumabi kombinatsioonile on EP keemiaravi ja durvalumabi kombinatsioon (CASPIAN uuringu alusel) [4]. CASPIAN III-faasi uuring on läbi viidud sarnasel haigete grupil (levinud väikerakk kopsuvähk, ES-SCLC) ning kus on testitud esimese valiku ravina durvalumabi ja EP kombinatsiooni. Nimetatud uuringus on ES-SCLC haiged EP raames saanud nii tsisplatiini (25%) kui ka karboplatiini (ca 75%). Uuringu raames randomiseeriti 268 patsienti gruppi, kes said durvalumabi ja EP kombinatsiooni ning 269 gruppi, kes said EP keemiaravi. CASPIAN uuringu esmaseks tulemus näitajaks oli üldine elulemus (OS). Uuring näitas OS-i statistiliselt olulist paranemist durvalumabi ja EP kombinatsiooniga ravitud rühmas võrdluses vaid EP keemiaravi saanutega, OS mediaanid olid vastavalt 13,0 kuud (95% UV: 11,5-14,8) versus 10,3 kuud (95% UV: 9,3-11,2) ning riskitiheduste suhe (HR) = 0,73 (95% UV: 0,59-0,91; p=0,0047). Arvestades IMpower133 ja CASPIAN uuringute sarnast haigete gruppi (ES-SCLC, ECOG 0-1) ning üldjoontes sarnast efektiivsust (OS 12,3-13,0 kuud; 18 kuu OS määr mõlemas uuringus 34%), oleks Eesti Tervisekassal mõistlik atesolizumabi või durvalumabi lisamist EP-skeemile käsitleda koos. Vastava taotluse on teinud Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts (taotluse number 1437).

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

On kajastatud taotluses.

Atesolizumabi kombinatsioon karboplatiini ja etoposiidiga ning durvalumabi kombinatsioonid karboplatiini või tsisplatiini ja etoposiidiga on sarnaselt kajastatud NCCN 2024. aasta ravijuhendis I kategooria tõendus põhiselega (versioon 2.2024).

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

On kajastatud adekvaatselt taotluses. Välja arvatud raviviis: teenust võib osutada nii ambulatoorselt kui ka statsionaarselt (3-päevane intravenoosne ravikuur).

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

On kajastatud adekvaatselt taotluses.

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

Siiani on levinud väikerakk kopsuvähiga patsiendid saanud atesolizumabi ja EP-keemiaravi kombinatsiooni kas kliiniliste uuringute raames või „Kingitud Elu“ fondi toel. Viimase osakaal on viimastel aastatel oluliselt suurenenud. Kokkuvõttes on ravikombinatsiooni kasutamise kogemus Eestis olemas.

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

On kajastatud adekvaatselt taotluses.

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

On kajastatud adekvaatselt taotluses.

Lisada võib siia juurde kiiritusravi, mis on näidustatud kõikides väikerakk kopsuvähi staadiumites, s.h levinud haigusega patsientidel. Kiiritusravi (väliskiiritusravi, täppiskiiritusravi) kasutatakse nii konsolideeriva ravina algkoldele kui ka metastaasidele (intrakraniaalsetele ja ekstrakraniaalsetele metastaasidele).

## **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**

Puudub.

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

Ei ole teada.

## **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Atesolizumab on näidustatud kombinatsioonis **karboplatiini** ja etoposiidiga kaugelearenenud staadiumis väikerakk kopsuvähi (*extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC*) esmavaliku ravina täiskasvanud patsientidel.

## **17. Kokkuvõte**

Atesolizumab on näidustatud kombinatsioonis karboplatiini ja etoposiidiga kaugelearenenud staadiumis väikerakk kopsuvähi (*extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC*) esmavaliku ravina täiskasvanud patsientidel. Tegemist on esimese ravikombinatsiooniga, mis on viimase ca 40 aasta jooksul pikendanud levinud väikerakulise kopsuvähiga patsientide elulemust.

Arvestades IMpower133 ja CASPIAN uuringute sarnast haigete gruppi (ES-SCLC, ECOG 0-1) ning üldjoontes sarnast efektiivsust (OS 12,3-13,0 kuud; 18 kuu OS määr mõlemas uuringus 34%), oleks Eesti Tervisekassal mõistlik atesolizumabi ja/või durvalumabi (taotluse number 1437) lisamist EP-skeemile käsitleda koos.

## 18. Kasutatud kirjandus

- [1] Oze I, Hotta K, Kiura K, *et al*: Twenty-seven years of phase III trials for patients with extensive disease small-cell lung cancer: disappointing results. *PloS one* 4: e7835, 2009
- [2] Landre T, Chouahnia K, Des Guetz G, Duchemann B, Assié JB, Chouaïd C. First-line immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy *versus* chemotherapy alone for extensive-stage small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2020 Dec 9;12:1758835920977137.
- [3] Ticiana Leal et al. Randomized phase II clinical trial of cisplatin/carboplatin and etoposide (CE) alone or in combination with nivolumab as frontline therapy for extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): ECOG-ACRIN EA5161. *JCO* **38**, 9000-9000(2020).
- [4] Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, Hochmair MJ, Özgüroğlu M, Ji JH, Voitko O, Poltoratskiy A, Ponce S, Verderame F, Havel L, Bondarenko I, Kazarnowicz A, Losonczy G, Conev NV, Armstrong J, Byrne N, Shire N, Jiang H, Goldman JW; CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939.
- [5] Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbinarav F, Lin W, Sandler A, Liu SV; IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 6;379(23):2220-2229. doi: 10.1056/NEJMoa1809064.
- [6] Rudin CM, Awad MM, Navarro A, Gottfried M, Peters S, Csósz T, Cheema PK, Rodriguez-Abreu D, Wollner M, Yang JC, Mazieres J, Orlandi FJ, Luft A, Gümüş M, Kato T, Kalemkerian GP, Luo Y, Ebiana V, Pietanza MC, Kim HR; KEYNOTE-604 Investigators. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jul 20;38(21):2369-2379.
- [7] Reck M, Luft A, Szczesna A, Havel L, Kim SW, Akerley W, Pietanza MC, Wu YL, Zielinski C, Thomas M, Filip E, Gold K, Horn L, Aerts J, Nakagawa K, Lorigan P, Pieters A, Kong Sanchez T, Fairchild J, Spigel D. Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Nov 1;34(31):3740-3748.