

TERVISEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Swixx Biopharma OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	Pärnu mnt 139 E/2, Tallinn 11317
1.3 Taotleja telefoninumber	640 1030
1.4 Taotleja e-posti aadress	nelli.ponomarjova@swixxbiopharma.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Nelli Ponomarjova
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	640 1030
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	nelli.ponomarjova@swixxbiopharma.com

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Mitteväikerakk-kopsuvähi neoadjuvantravi nivolumabi ja plaatinapõhise kemoteeraapiaga
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu	
<input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu	
<input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse	
<input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse	
<input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)	
<input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)	
<input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)	
<input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)	
<input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, Tervisekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine	
<input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine	
<input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust	
<input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise	

kohustuse Tervisekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Taotluse eesmärk on nivolumabi (Opdivo) lisamine tervishoiuteenuste loetellu kombinatsioonis platinapõhise kemoterapiaga resetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) neoadjuvantraviks suure retsidiiviriskiga täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon on $\geq 1\%$.

3. faasi kliinilises uuringus CheckMate 816 saavutas neoadjuvantne nivolumab kombinatsioonis platinapõhise kemoterapiaga näidustusekohases patsiendipopulatsioonis statistiliselt ja kliiniliselt olulise kasu võrreldes ainult kemoterapiaga:

- Kolme aastase (mediaan 41,4 kuud) jälgimisperioodiga ei saavutatud nivolumabi rühmas mediaanset sündmustevaba elulemust (EFS) võrreldes 21,1 kuuga kemoterapia rühmas (HR 0,68; 95% CI 0,49–0,93);
 - PD-L1 $\geq 1\%$ patsientide seas oli kolme aasta EFS määr nivolumabi ja kemoterapiaga 72% versus 47% ainult kemoterapiaga (HR 0,46);
- PD-L1 $\geq 1\%$ patsientide seas saavutasid täieliku patoloogilise ravivastuse 32,6% nivolumabi ja 2,2% võrdlusrühma patsientidest;
- Mediaanset üldist elulemust uuringuperioodil ei saavutatud kummaski ravirühmas, ent PD-L1 $\geq 1\%$ alarühmas vähendas nivolumabi kombinatsioonravi surmariski 63% võrra (HR 0,37);
- Olulise patoloogilise ravivastuse esinemissagedus PD-L1 $\geq 1\%$ patsientide seas oli nivolumabiga 44,9% ja ainult kemoterapiaga 5,6% (erinevus 39,3%);
- Mediaanne aega surmani või kaugmetastaasideni nivolumabi ja kemoterapia ravirühmas ei saavutatud ja võrdlusrühmas oli see 34,3 kuud (HR 0,55).

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Nivolumab kombinatsioonis platinapõhise kemoterapiaga on näidustatud resetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi neoadjuvantraviks suure retsidiiviriskiga täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon on $\geq 1\%$.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

C34 - Bronhi ja kopsu pahaloomuline kasvaja

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Käesolev taotlus käsitleb mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC; RHK-10: C34) neoadjuvantravi. NSCLC moodustab ligikaudu 85% kõigist kopsuvähi juhtudest [1].

Kliinilise staadiumi määramine

Haiguse leviku klassifitseerimisel kasutatakse AJCC poolt väljatöötatud süsteemi [2,3], mis liigitab haiguse laias laastus viide staadiumisse (0-IV). Staadiumeid täiendavad alajaotused kirjeldavad primaarse kasvaja suurust, mõjutatud lümfisõlmi ja kaugmetastaaside ulatust. Sõltuvalt, millisest AJCC väljaandest lähtuda, on nivolumabi neoadjuvantravi näidustatud kas IB-III A staadiumis (AJCC 7. väljaanne) või IIA-IIIB staadiumis (AJCC 8. väljaanne) (Tabel 1) [2,3].

Tabel 1. Nivolumabi neoadjuvantravi näidustus vastavalt NSCLC staadiumile AJCC järgi

	AJCC 7. väljaanne	AJCC 8. väljaanne
Nivolumabi neoadjuvantravi	IB (kasvaja suurusega ≥ 4 cm) kuni IIIA	IIA kuni IIIB

Histoloogilised alatüübid

NSCLC koosneb kahest peamisest erinevast histoloogilisest alatüübist – **lamerakuline kartsinoom** (25–30% juhtudest) ja **mittelamerakuline kartsinoom** (70-75% juhtudest; sealhulgas suurakuline kartsinoom ja adenokartsinoom) [4]. Lamerakuline kartsinoom moodustab 25–30% kõikidest kopsuvähi juhtudest. Alatüübid pärinevad erinevatest rakutüüpidest ja kopsusisestest asukohtadest ning nende haiguse kulg võib olla erinev, ent ravimeetodid on sarnased.

Kliiniline pilt

Kopsuvähki on seostatakse erinevate sümptomitega, nii primaarse kasvaja kui ka kaugmetastaaside korral [5,6]. Peamisteks sümptomiteks on süvenev köha ja valu rinnus ning nende hulka võivad kuuluda ka hemoptüüs (veriköha), düspnoe (hingeldus), kehakaalu langus, väsimus ja korduvad rindkere infektsioonid. Söögitoru kokkusurumine võib põhjustada düsfaagiat (neelamishäire), kõri närvide kokkusurumine häälekähedust, ning ülemise õõnesveeni kokkusurumine ödeemi (näoturse) ning pea ja kaela pindmiste veenide distensiooni [5,6].

NSCLC-ga patsientide hinnangul on mittemetastaatilise haiguse kõige tülikamad sümptomid väsimus, hingeldamine, valu ja köha, mis mõjutavad üldist tervisega seotud elukvaliteeti ja sotsiaalset funktsioneerimist [7–9].

Retsidiveerunud ja metastaseerunud haigus on seotud ägenevate sümptomitega. Luu- ja ajumetastaasidega võivad kaasneda rasked sümptomid nagu luuvalu, luumurdude risk, peavalu, krambid, iiveldus ja muud neuroloogilised tüsistused [10–13].

Epidemioloogia

2020. aastal registreeriti Eestis kokku 8342 vähi esmasjuhtu, millest kopsuvähk oli meeste hulgas esmasjuhtudest teisel (14%) ning naiste seas viiendal (5%) kohal (Tabel 2). Eestis haigestus 2020. aastal hingetoru-, bronhi- ja kopsuvähki (C33-C34) 593 meest (standarditud haigestumuskordaja 49,0/100 000 inimese kohta) ja 225 naist (11,5/100 000) [14]. Patsientide hulgas, kelle haiguse levik diagnoosi ajal on teada, on **27,7% staadiumites II-III** (Tabel 3) [14]. Kopsuvähi patsientide ühe ja viie aasta suhteline elulemus aastatel 2016-2020 oli vastavalt 45% (mehed 42% ja naised 52%) ja 20% (mehed 16% ja naised 28%) [14].

Tabel 2. Hingetoru-, bronhi- ja kopsuvähi (C33-C34) levik diagnoosimisel Eestis, 2020 [14]

Esmasjuhud, n	Mehed (n=593)	Naised (n=225)	Kokku (n=818)
Levik diagnoosi ajal:	%	%	%
Lokaalne (I)	21,1%	32,9%	24,3%
Piirkondlike lümfisõlmede haaratus (II)	12,0%	11,1%	11,8%
Naaberelundite haaratus (III)	12,8%	10,7%	12,2%
Kaugmetastaasid (IV)	40,6%	32,0%	38,2%
Täpsustamata	13,5%	13,3%	13,4%

Tabel 3. Hingetoru-, bronhi- ja kopsuvähi (C33-C34) levik diagnoosimisel, jättes välja täpsustamata juhud

Esmasjuhud, n	Mehed (n=513)	Naised (n=195)	Kokku (n=708)
Levik diagnoosi ajal:	%	%	%
Lokaalne (I)	24,4%	37,9%	28,1%
Piirkondlike lümfisõlmede haaratus (II)	13,9%	12,8%	13,6%
Naaberelundite haaratus (III)	14,8%	12,3%	14,1%
Kaugmetastaasid (IV)	46,9%	36,9%	44,2%
Kokku II+III staadium	28,7%	25,1%	27,7%

Ravimeetodid

NSCLC ravi hõlmab kombinatsiooni kirurgiast, kiiritusravist, keemiaravist ja kemoradioterapiast. Üldine konsensus rahvusvaheliste ravijuhiste põhjal on kirurgilise resektsiooni võimaldamine nendele I ja II staadiumi patsientidele, kelle kasvaja on opereeritav [15,16].

Ligikaudu 50% NSCLC patsientidest diagnoositakse mittemetastaatilises staadiumis ja ligikaudu pooltel neist on võimalik tervistav resektsioon [17–20].

Mittemetastaatilise haigusega patsientide kirurgiline resektsioon on tervistava eesmärgiga, ent paljudel patsientidel, ka varajases staadiumis haigusega, esineb retsidiiv. IA ja IIIA staadiumi (AJCC 7. väljaanne) haigusega patsientide operatsioonijärgne 5-aasta elulemusmäär on vastavalt 67% ja 23% [21]. Kaugretsidiivide risk on suurem patsientidel, kellel oli operatsiooni teostamise ajal hilisem haigusstaadium. Retsidiivi riski vähendamiseks ja elulemuse parandamiseks on soovitatav kasutada neoadjuvant- või adjuvantravi [16,21].

Neoadjuvantravi

Adjuvant- ja neoadjuvantravi kasutatakse äsja diagnoositud resekteeritava mittemetastaatilise NSCLC-patsientidel [15,16]. Operatsioonieelse ravina on **neoadjuvantravi eesmärk vähendada kasvaja suurust, langetades seeläbi operatsioonijärgse retsidiivi riski ja pikendades patsiendi elulemust** [22]. Neoadjuvantravi on ka varaseim võimalus olemasolevate **mikrometastaaside raviks**.

Paljulubav lähenemisviis neoadjuvantravi olemasolevate ravivõimaluste tulemuste parandamiseks on immuno-onkoloogiliste ravimeetodite lisamine kemoterapiaskeemidele. Paljud keemiaravimid võivad lisaks otsesele tsütotoksilisele toimele stimuleerida kaasasündinud ja adaptiivset immuunsüsteemi, mis põhjendab nende ainete kombineerimise immuno-onkoloogiliste ravidega [23].

Haiguskoormus ja katmata ravivajadus

Kopsuvähk on juhtiv vähisuremuse põhjus Eestis; 2023. aastal tulenes iga kuues vähisurm kopsuvähist [24]. Parim viis suremuse ennetamiseks ja elulemuse pikendamiseks, on tõhus ravi haiguse varajases staadiumis, kombineerides tervistava eesmärgiga resektsiooni ja (neo)adjuvantse ravi. **Praegustel ravivõimalustel on aga mitmeid piirangud.**

- Esiteks, on leitud, et ettenähtud ravikuuri katkestamist esineb rohkem adjuvantravi kui neoadjuvantravi puhul. Felipe jt kirjeldavad, et 201 patsiendist, kes läbisid NSCLC resektsiooni ja kellel oli planeeritud adjuvantravi, alustasid adjuvantravi vaid 69% (n=139) ning ravikuuri tegid lõpuni 64% (n=128) [25]. Adjuvantravi mitte alustamise põhjused olid patsiendi keeldumine, kirurgilised tüsistused ja arsti soovitus. Seevastu resektsiooni eelset

planeeritud neoadjuvantset keemiaravi alustasid 97% (n=193/199) patsientidest ja kõik kavandatud ravitsükliid läbisid 90% (n=180/199) patsientidest [25]. Resektsioon teostati 91% (n=181/199) patsientidel. Ka Brandt jt leidsid, et ravi pooleli jätmine on sagedasem adjuvantravi puhul (22% patsientidest katkestas) kui neoadjuvantravi puhul (9% katkestas) [26]. Seega võib neoadjuvantse ravi kättesaadavaks tegemine adjuvantse ravi kõrval tõsta tõenäosust, et ettenähtud ravikuur viiakse edukalt lõpuni.

- Teiseks, efektiivse ravi eesmärk peaks olema vähendada retsidiivi riski, mis võib areneda metastaatiliseks haiguseks. Riski saab vähendada mikrometastaaside ja allesjäänud kasvajakarakkude kasvu pärssimisega pärast resektsiooni. **Tänased ravid aga ei oma piisavat efekti.** Prantsusmaal, Saksamaal ja Ühendkuningriigis läbiviidud retrospektiivses uuringus ilmnes, et 33%-l IB-III A (AJCC 7. väljaanne) staadiumi haigusega diagnoositud patsientidest esines 26-kuulise jälgimisperioodi jooksul retsidiiv, vaatamata sellele, et 48% patsientidest said adjuvantset keemiaravi [27]. Üleüldiselt kujunes 24% patsientidel välja metastaatiline haigus. Retsidiveerunud või metastaatilise haiguse korral on elulemusprognos halb (5-aasta OS määr 8,9%) [28].

Immuuno-onkoloogiliste ravide nagu nivolumab lisamine keemiaravi skeemidele on tõhus meetod ravitulemuste parandamiseks. Resektsiooni-eelne immuunravi soodustab organismi loomulikku kasvajakarast reaktsiooni, takistades kasvajakarast kasvajakarastase immuunvastuse pärssimist, ületades sellega praeguste ravimeetodite olulised piirangud. Immuunravi valmistab ette keha immuunvastuse hävitama kasvajakarast, mis resektsiooni ajal vabanevad, ning soodustab ravivastust eksisteerivate mikrometastaaside vastu. Neoadjuvantravi loob soodsa keskkonna PD-1 inhibeerimiseks, kuna arvatakse, et patsiendi immuunsüsteem on enne operatsiooni tervem ja kasvajakarastase immuunvastuse potentsiaal on makroskoopilise kasvaja juuresolekul tugevam [29].

Kokkuvõttes, neoadjuvantne kombinatsioonravi nivolumabi ja keemiaraviga võimaldab ravil võimalikult varakult tegeleda mikrometastaaside põhjustatud riskiga ning vähendada haiguse retsidiivi ja progresseerumise riski.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Käesolev taotlus põhineb 3. faasi uuringul CheckMate 816, mille esmased vahetulemused publikatsiooniga 2022. aastal [30] ning pikaajalised 3-aasta tulemused esitleti 2023. aasta ESMO kongressil [31–33].

CheckMate 816 (NCT02998528) oli randomiseeritud avatud 3. faasi kliiniline uuring, milles hinnati 358 patsiendi seas neoadjuvantse nivolumabi ja platinapõhise kemoterapia kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust võrreldes neoadjuvantse keemiaraviga.

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1	Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide	Uuring CheckMate 816 hõlmas patsiente, kelle ECOG sooritusvõime skoor oli 0 või 1, haigus oli mõõdetav (RECIST-i versiooni 1.1 alusel) ja kelle kasvaja oli resetseeritav, histoloogiliselt kinnitatud IB (≥ 4 cm), II või IIIA staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähk (AJCC 7. väljaande järgi).
-------	---	---

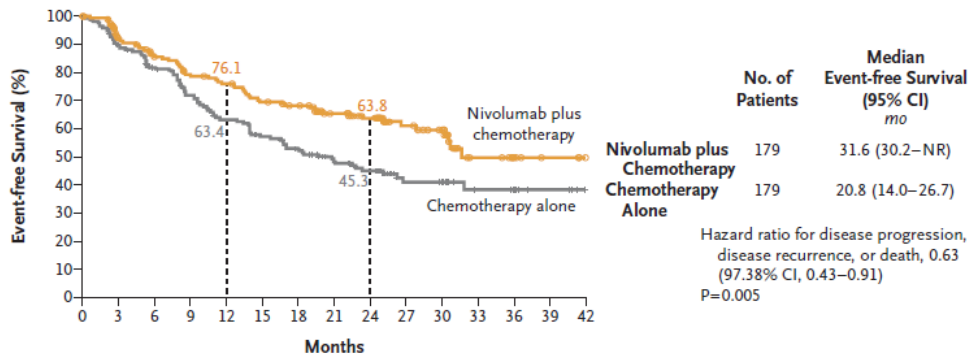
lõikes	<p>Kokku randomiseeriti 358 patsienti saama kas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nivolumabi kombinatsioonis plaatinapõhise kemoterapiaga (n = 179; NIVO+PDC) või • plaatinapõhist kemoterapiat (n = 179; PDC). <p>Ravieelsed näitajad olid ravikavatsuslikus populatsioonis ravirühmade vahel üldiselt tasakaalus.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vanuse mediaan oli 65 aastat (vahemik: 34...84), • 51% patsientidest olid ≥ 65-aastased ja 7% ≥ 75-aastased, • 71% olid mehed, • Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (67%) või 1 (33%), • 50%-l patsientidest oli PD-L1 $\geq 1\%$, • 5%-l oli IB, 17%-l oli IIA, 13%-l oli IIB ja 64%-l IIIA staadiumi haigus; • 51% kasvaja oli lamerakulise ja 49% kasvaja mittelamerakulise histoloogiaga. <p>Nivolumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi rühmas tehti tervistav operatsioon 83%-le patsientidest, kemoterapia rühmas 75%-le patsientidest. Nivolumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi rühmas said süsteemset adjuvantravi 14,8% patsientidest, kemoterapia rühmas 25% patsientidest.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Nivolumabi ja plaatinapõhise kemoterapia kombinatsioonravi rühma (NIVO+PDC) patsiendid said 360 mg nivolumabi, mis manustati 30 minuti jooksul intravenoosselt, kombinatsioonis plaatinapõhise kemoterapiaga iga 3 nädala tagant kuni 3 tsükliks.</p> <p>Keemiaravi valikud olid uurija äranägemisel järgmised:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitakseel annuses 175 mg/m² või 200 mg/m² + karboplatiin AUC 5 või AUC 6 (igasugune histoloogia); • pemetrekseed annuses 500 mg/m² + tsisplatiin annuses 75 mg/m² (mittelamerakuline histoloogia); või • gemtsitabiin annuses 1000 mg/m² või 1250 mg/m² + tsisplatiin annuses 75 mg/m² (lamerakuline histoloogia). <p>Patsiendid, kes ei olnud sobilikud saama tsisplatiini võisid kokkuleppel meditsiinilise järelvalvajaga saada karboplatiini-põhist skeemi.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Kemoterapiarühma (PDC) patsiendid said plaatinapõhist kemoterapiat iga 3 nädala tagant kuni 3 tsükliks.</p> <p>Keemiaravi valikud olid uurija äranägemisel järgmised:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitakseel annuses 175 mg/m² või 200 mg/m² + karboplatiin AUC 5 või AUC 6 (igasugune histoloogia); • pemetrekseed annuses 500 mg/m² + tsisplatiin annuses 75 mg/m² (mittelamerakuline histoloogia); või • gemtsitabiin annuses 1000 mg/m² või 1250 mg/m² + tsisplatiin annuses 75 mg/m² (lamerakuline histoloogia).

	<ul style="list-style-type: none"> • vinorelbiin annuses 25 mg/m² või 30 mg/m² + tsisplatiin annuses 75 mg/m²; • dotsetakseel annuses 60 mg/m² või 75 mg/m² + tsisplatiin annuses 75 mg/m² (igasugune histoloogia). <p>Patsiendid, kes ei olnud sobilikud saama tsisplatiini võisid kokkuleppel meditsiinilise järelvalvajaga saada karboplatiini-põhist skeemi.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Mediaanne jälgimisaeg oli esmase andmelõike ajal 29,5 kuud ning 3-aasta andmelõike ajal 41,4 kuud (miinimum 32,9 kuud).</p> <p>Kasvajad hinnati kompuutertomograafiaga ravielselt, 14 päeva enne operatsiooni, pärast operatsiooni iga 12 nädala järel esimesed 2 aastat, seejärel iga 6 kuu järel 3 aasta vältel ja seejärel kord aastas 5 aasta vältel, kuni haiguse taastekkeni või progresseerumiseni.</p>
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	<p>Uuring hõlmas kahte esmast efektiivsuse tulemusnäitajat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sündmustevaba elulemus (<i>event-free survival, EFS</i>), ja • Täielik patoloogiline ravivastus (<i>pathological complete response rate, pCR</i>).
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><u>Esmane vaheanalüüs (jälgimisperiood: mediaan 29,5 kuud, min 21 kuud)</u></p> <p>pCR ja EFS paranes statistiliselt oluliselt NIVO+PDC patsientidel võrreldes ainult PDC patsientidega:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediaan-EFS oli NIVO+PDC rühmas 31,6 kuud ning PDC rühmas 20,8 kuud (HR = 0,63, 97,38% CI: 0,43, 0,91; stratifitseeritud logaritmilise astak testi p-väärtus 0,0052; Joonis 1). <p>NIVO+PDC kombinatsioonravi EFS kasu ilmnis suuremas osas peamistes alarühmades (Joonis 2). Kasu oli suurem IIIA staadiumi haigusega patsientidel ning patsientidel, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioonitase oli 1% või rohkem, ja mitte-lamerakulise histoloogiaga patsientidel.</p> <ul style="list-style-type: none"> • pCR oli NIVO+PDC rühmas 24% ning PDC rühmas 2,2% (pCR-i erinevus 21,6, 99% CI: 13,0, 30,3; pCR-i šansside suhe (<i>odds ratio, OR</i>) 13,9, 99% CI: 3,49, 55,75; stratifitseeritud p-väärtus < 0,0001). <p>pCR-i kasu NIVO+PDC raviga täheldati <u>kõigis peamistes alarühmades</u>, sealhulgas nende seas, mis põhinevad haiguse staadiumil, kasvaja PD-L1 ekspressioonitasemel ja histoloogilisel tüübil (Joonis 4).</p> <p><u>3-aasta vaheanalüüs (jälgimisperiood: mediaan 41,4 kuud; min 32,9 kuud)</u></p> <p>NIVO+PDC näitas jätkuvalt pikaajalist EFS-kasu võrreldes ainult PDC-ga.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Minimaalse jälgimisperioodiga 32,9 kuud ei saavutatud NIVO+PDC rühmas mediaanset EFS-i (NR) võrreldes 21,1 kuuga PDC rühmas (HR 0,68, 95% CI 0,49–0,93). Hinnangulised 36. kuu EFS-i määrad olid NIVO+PDC rühmas 57% ja PDC rühmas 43% (Joonis 5). • Patsientide hulgas, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon oli ≥1%, oli kolme aasta EFS-i esinemissagedus neoadjuvantraviga NIVO+PDC rühmas 72% ja PDC rühmas 47% (HR 0,46; 95% CI: 0,28 kuni 0,77)

(Joonis 6).

- pCR määrad PD-L1 $\geq 1\%$ patsientide seas olid **32,6% NIVO+PDC raviga ja 2,2% PDC raviga** (Joonis 7).

A



No. at Risk

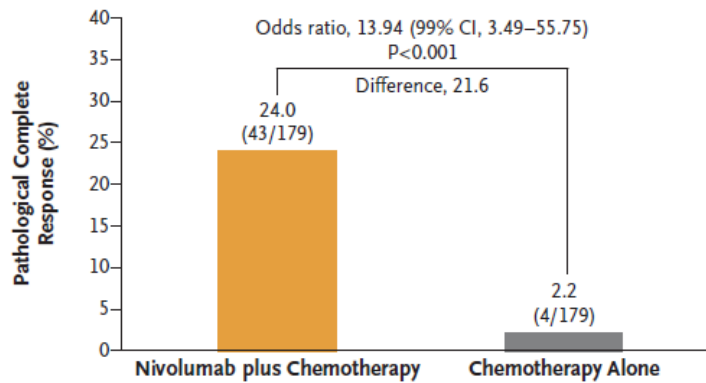
	179	151	136	124	118	107	102	87	74	41	34	13	6	3	0
Nivolumab plus chemotherapy	179	144	126	109	94	83	75	61	52	26	24	13	11	4	0
Chemotherapy alone	179	144	126	109	94	83	75	61	52	26	24	13	11	4	0

Joonis 1. EFS randomiseeritud patsientide hulgas

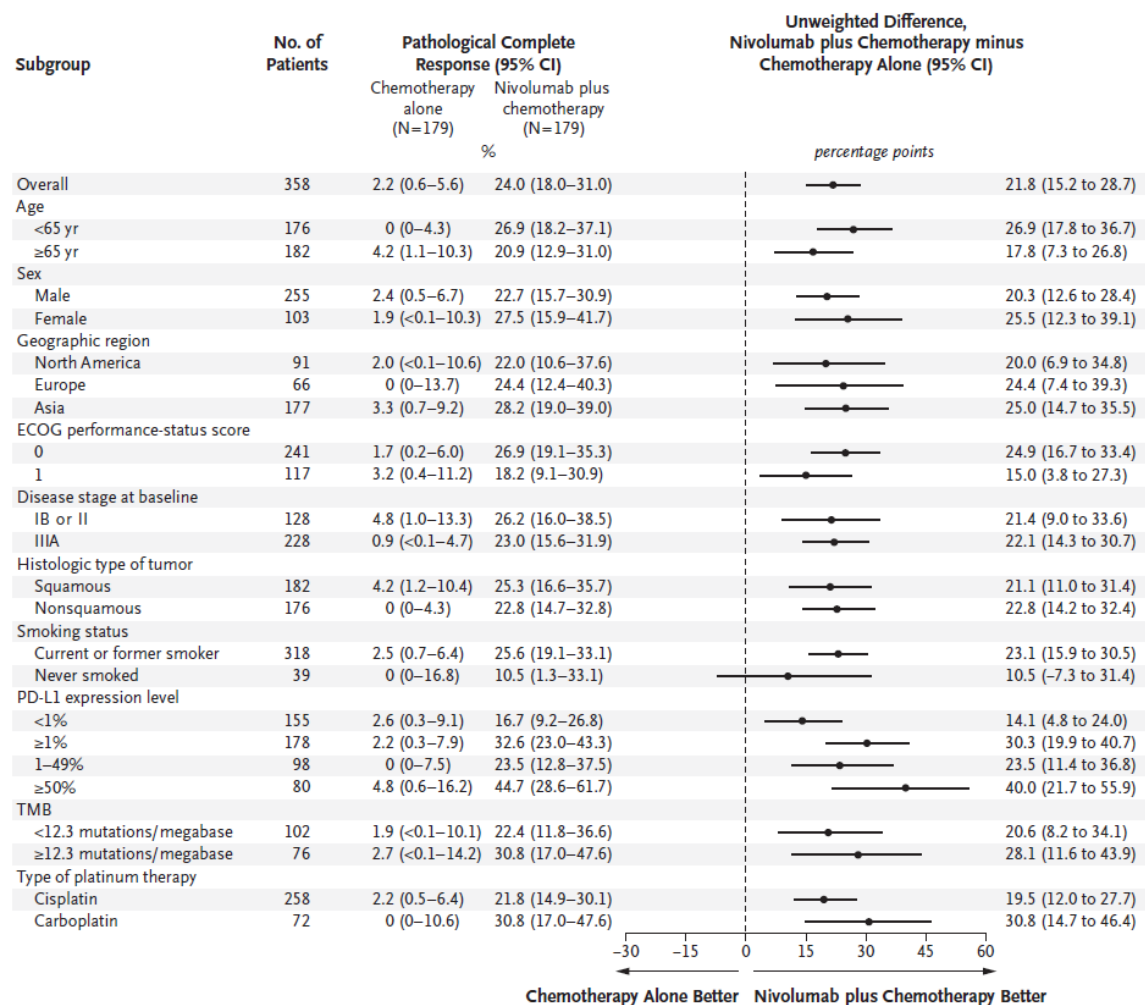
Subgroup	No. of Patients	Median Event-free Survival (95% CI)		Unstratified Hazard Ratio for Disease Progression, Disease Recurrence, or Death (95% CI)
		Nivolumab plus chemotherapy (N=179) mo	Chemotherapy alone (N=179) mo	
Overall	358	31.6 (30.2–NR)	20.8 (14.0–26.7)	0.63 (0.45–0.87)
Age				
<65 yr	176	NR (31.6–NR)	20.8 (14.0–NR)	0.57 (0.35–0.93)
≥ 65 yr	182	30.2 (23.4–NR)	18.4 (10.6–31.8)	0.70 (0.45–1.08)
Sex				
Male	255	30.6 (20.0–NR)	16.9 (13.8–24.9)	0.68 (0.47–0.98)
Female	103	NR (30.5–NR)	31.8 (13.9–NR)	0.46 (0.22–0.96)
Geographic region				
North America	91	NR (25.1–NR)	NR (12.8–NR)	0.78 (0.38–1.62)
Europe	66	31.6 (13.4–NR)	21.1 (10.2–NR)	0.80 (0.36–1.77)
Asia	177	NR (30.2–NR)	16.5 (10.8–22.7)	0.45 (0.29–0.71)
ECOG performance-status score				
0	241	NR (30.2–NR)	22.7 (16.6–NR)	0.61 (0.41–0.91)
1	117	30.5 (14.6–NR)	14.0 (9.8–26.2)	0.71 (0.41–1.21)
Disease stage at baseline				
IB or II	127	NR (27.8–NR)	NR (16.8–NR)	0.87 (0.48–1.56)
IIIA	228	31.6 (26.6–NR)	15.7 (10.8–22.7)	0.54 (0.37–0.80)
Histologic type of tumor				
Squamous	182	30.6 (20.0–NR)	22.7 (11.5–NR)	0.77 (0.49–1.22)
Nonsquamous	176	NR (27.8–NR)	19.6 (13.8–26.2)	0.50 (0.32–0.79)
Smoking status				
Current or former smoker	318	31.6 (30.2–NR)	22.4 (15.7–NR)	0.68 (0.48–0.96)
Never smoked	39	NR (5.6–NR)	10.4 (7.7–20.8)	0.33 (0.13–0.87)
PD-L1 expression level				
<1%	155	25.1 (14.6–NR)	18.4 (13.9–26.2)	0.85 (0.54–1.32)
$\geq 1\%$	178	NR (NR–NR)	21.1 (11.5–NR)	0.41 (0.24–0.70)
1–49%	98	NR (27.8–NR)	26.7 (11.5–NR)	0.58 (0.30–1.12)
$\geq 50\%$	80	NR (NR–NR)	19.6 (8.2–NR)	0.24 (0.10–0.61)
TMB				
<12.3 mutations/megabase	102	30.5 (19.4–NR)	26.7 (16.6–NR)	0.86 (0.47–1.57)
≥ 12.3 mutations/megabase	76	NR (14.8–NR)	22.4 (13.4–NR)	0.69 (0.33–1.46)
Type of platinum therapy				
Cisplatin	258	NR (25.1–NR)	20.9 (15.7–NR)	0.71 (0.49–1.03)
Carboplatin	72	NR (30.5–NR)	10.6 (7.6–26.7)	0.31 (0.14–0.67)

0.125 0.25 0.50 1.00 2.00 4.00
 ← Nivolumab plus Chemotherapy Better | Chemotherapy Alone Better →

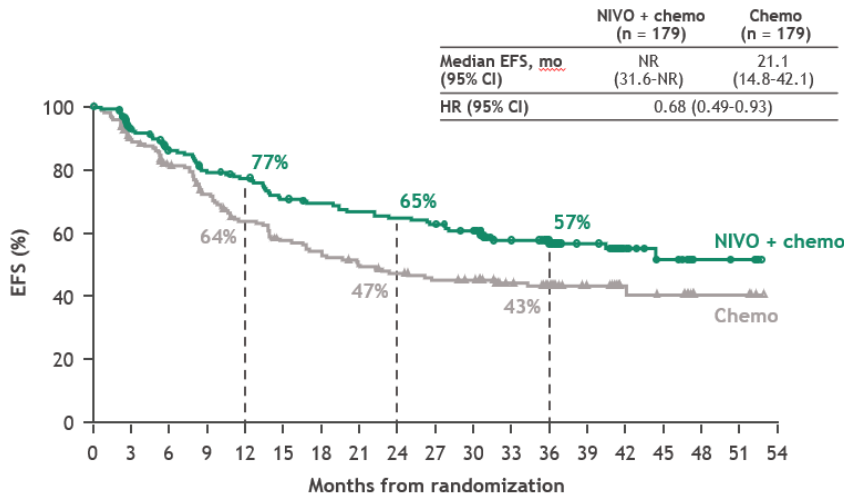
Joonis 2. EFS eelnevalt kindlaksmääratud patsientide alarühmades



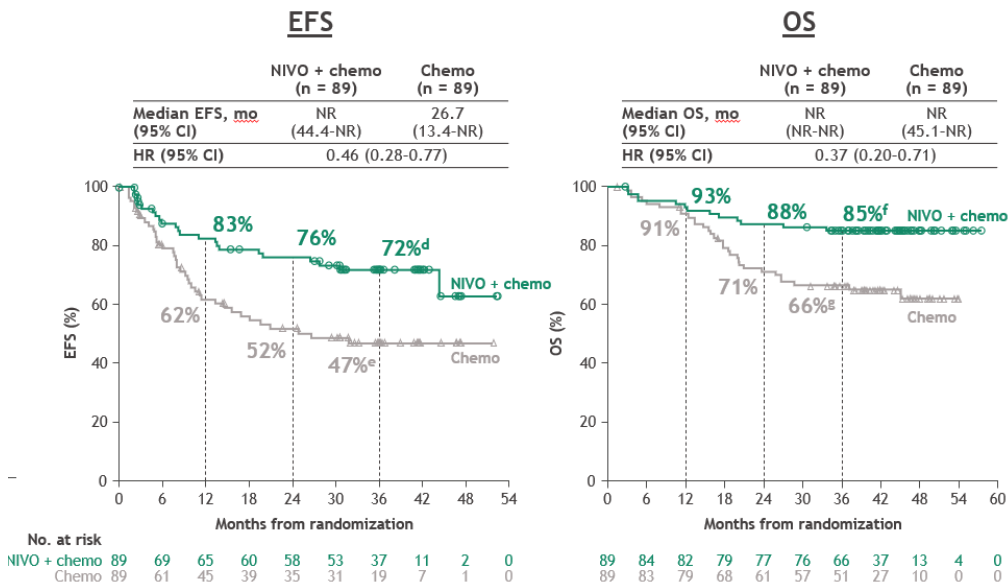
Joonis 3. pCR vastavalt BIPR-ile, primaarse analüüsi populatsioon



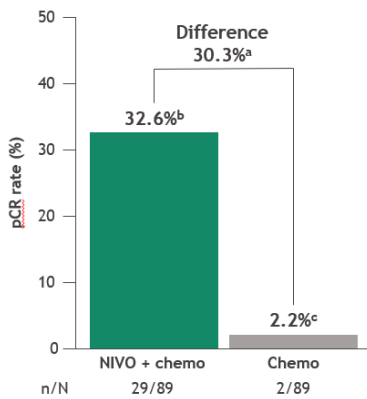
Joonis 4. pCR vastavalt BIPR-ile, eelnevalt määratletud patsientide alarühmad



Joonis 5. Pikaajalised tulemused: EFS

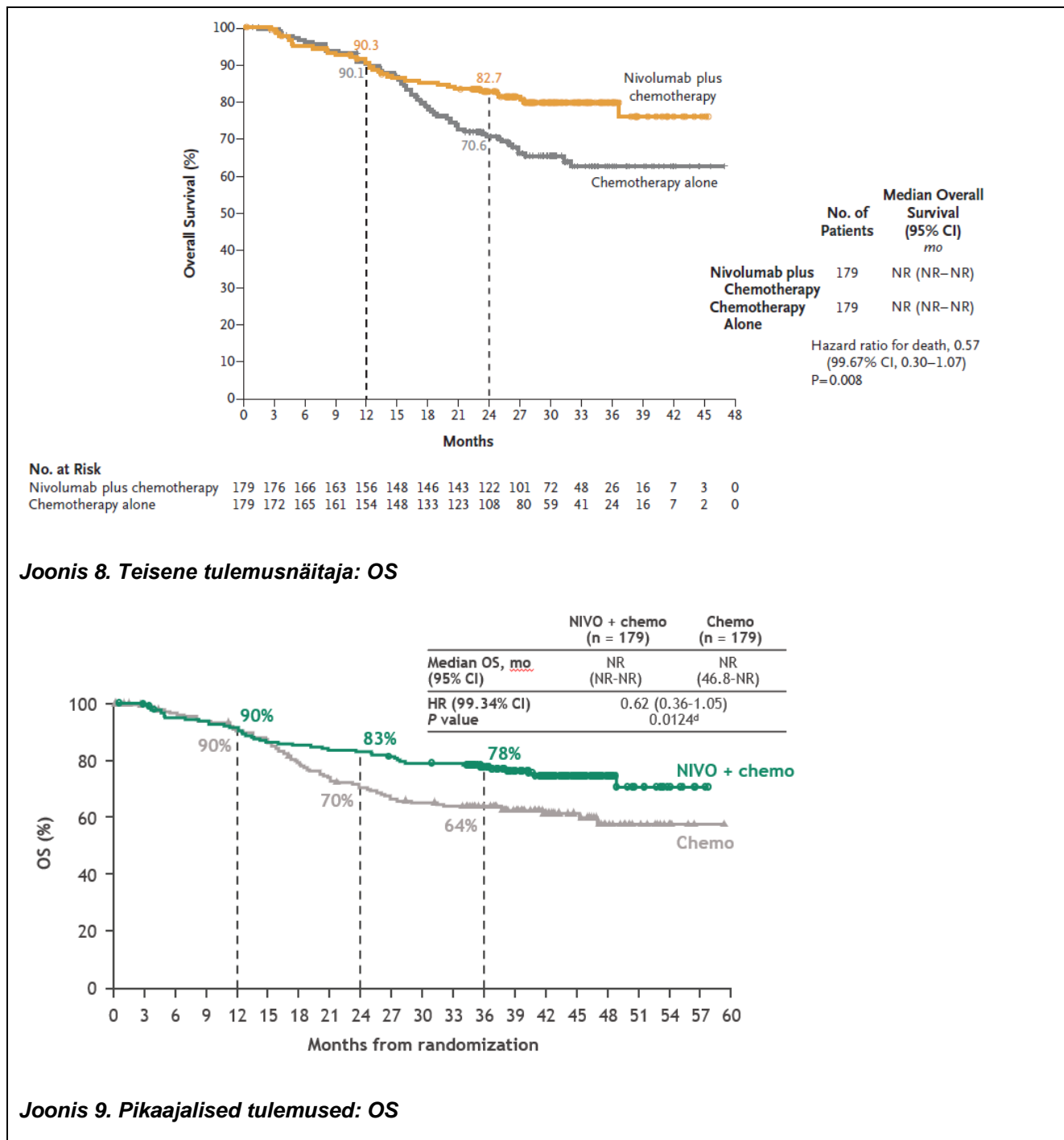


Joonis 6. EFS ja OS tulemused PD-L1 ≥1% patsientide alarühmas



Joonis 7. PD-L1 ≥1% patsientide pCR määrad

4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<ul style="list-style-type: none"> • Üldine elulemus (<i>overall survival, OS</i>) • Oluline patoloogiline ravivastus (<i>major pathological response, MPR</i>) • Aeg surmani või kaugmetastaasideni (<i>time to death or distant metastases, TTDM</i>)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p><u>Esmane vaheanalüüs (Minimaalne jälgimisperiood: mediaan 29,5 kuud, min 21 kuud)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediaan-OS-i ei saavutatud esmase andmelõike raames kummaski ravirühmas (HR 0,57%; 99,67% CI: 0,30; 1,07; Joonis 8). • MPR-ga patsientide osakaal oli NIVO+PDC rühmas kõrgem kui ainult PDC ravirühmas nii peamise analüüsi populatsioonis (36,9% vs 8,9%; OR, 5,70; 95% CI, 3,16 kuni 10,26) kui ka peamiste alarühmade lõikes. • TTDM tulemused näitasid NIVO + PDC rühmas paremaid tulemusi kui ainult PDC ravirühmas; surma või kaugmetastaaside HR oli 0,53 (95% CI, 0,36 kuni 0,77). <p><u>3-aasta vaheanalüüs (Minimaalne jälgimisperiood: mediaan 41,4 kuud; min 32,9 kuud)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS oli viimase andmelõike ajal endiselt ebaküps ning mediaanset OS-i ei saavutatud kummaski ravirühmas (HR 0,62 [99,34% CI, 0,36–1,05; p=0,0124], Joonis 9). NIVO+PDC ja PDC hinnangulised 36-kuu OS-i määrad olid vastavalt 78% ja 64%. <ul style="list-style-type: none"> ○ PD-L1 $\geq 1\%$ alarühmas vähendas NIVO+PDC surmariski 63% võrra (HR 0,37; 95% CI, 0,20 kuni 0,71) (Joonis 6). Kolme aasta OS-i määrad eelistasid NIVO+PDC-d ainult PDC-le (85% versus 66%). • MPR esinemissagedus PD-L1 $\geq 1\%$ patsientide seas oli NIVO+PDC rühmas 44,9% (95% CI, 34,4–55,9) ja PDC rühmas 5,6% (95% CI, 1,8–12,6) (erinevus 39,3%; 95% CI, 27,3–50,1). • Mediaanset TTDM-i NIVO+PDC rühmas ei saavutatud versus 34,3 kuud PDC rühmas (HR 0,55, 95% CI 0,39–0,78). <ul style="list-style-type: none"> ○ PD-L1 $\geq 1\%$ ja II–IIIA staadiumi alarühmas ei saavutatud mediaanset TTDM-i ei NIVO+PDC (95% CI, 44,4–NR) ega PDC (18,8–NR) rühmas (HR, 0,40; 95% CI, 0,22–0,72).



4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhisuse andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Neutropeenia, aneemia, leukopeenia, lümfopeenia, trombotsütopeenia, söögiisu vähenemine, hüpoalbumineemia, hüperglükeemia, hüpoglükeemia, perifeerne neuropaatia, köha, kõhulahtisus, stomatiit, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, kõhukinnisus, lööve, sügelus, lihaste ja luustiku valu, väsimus, püreeksia,

	tursed (sh perifeersed tursed), hüpokaltseemia, ASAT aktiivsuse suurenemine, ALAT aktiivsuse suurenemine, hüponatreemia, amülaasi aktiivsuse suurenemine, hüpomagneseemia, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, hüpokaleemia, kreatiniinisalduse suurenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaleemia, üldbilirubiinisalduse suurenemine
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	ülemiste hingamisteede infektsioon, pneumoonia, febrilne neutropeenia, ülitundlikkus, infusiooniga seotud reaktsioon (sh tsütokiinide vabanemise sündroom), hüpotüreos, hüpertüreos, suhkurtõbi, hüpofosfateemia, paresteesia, pearinglus, peavalu, kuivsilmsus, hägune nägemine, tahhükardia, kodade virvendusarütmia, tromboos, hüpertensioon, vaskuliit, pneumoniit, hingeldus, koliit, suukuivus, hepatiit, palmoplantaarne erütrodüesteesia sündroom, naha hüperpigmentatsioon, alopeetsia, naha kuivus, erüteem, artralgia, lihasenõrkus, neerupuudulikkus, üldine halb enesetunne, hüpernatreemia, hüperkaltseemia, hüpermagneseemia
Rasked kõrvaltoimed	Uuringus CM816 teatati järgnevatest kõige sagedastematest 3. või 4. astme raviga seotud kõrvalnähtudest: neutropeenia (8,5%) ja neutrofiilide arvu vähenemine (7,4%). Mis tahes raskusastmega raviga seotud kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamiseni, esinesid 10,2%-l patsientidest.
Võimalikud tüsistused	Nivolumabi ja kemoteraapia kombinatsioonravi ajal on täheldatud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, sh: <ul style="list-style-type: none"> - rasket pneumoniiti; - rasket koliiti; - rasket hepatiiti; - rasket nefriiti ja neerupuudulikkust; - raskeid endokrinopaatiaid; - raskeid nahakahjustusi

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Nivolumabi ravi sagedasemad kõrvaltoimed on äratoodud ravimiomaduste kokkuvõtetes [34].

Sõltuvalt individuaalsest ohutusest ja talutavusest võib olla vajalik ravimi manustamise edasilükkamine või katkestamine.

Nivolumab põhjustab **immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid**. Patsiente tuleb pidevalt jälgida (vähemalt 5 kuud pärast viimase annuse manustamist), sest nivolumabi kõrvaltoimed võivad ilmned mis tahes hetkel nivolumab-ravi ajal või pärast selle katkestamist. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtlusel tuleb etioloogia kinnitamiseks anda adekvaatne hinnang või välistada muud põhjused. Vastavalt kõrvaltoime raskusele tuleb katkestada nivolumabi kasutamine ning manustada kortikosteroide. Kui kõrvaltoimete raviks kasutatakse immunosuppressiooni kortikosteroididega, tuleb paranemise korral annust astmeliselt vähendada vähemalt 1 kuu jooksul. Kiire annuse vähendamine võib põhjustada kõrvaltoime süvenemist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, siis tuleb lisada immunosupressiivne ravi, mis ei sisalda kortikosteroide. Nivolumabi manustamist ei tohi uuesti alustada ajal, mil patsient

saab kortikosteroide immunosupressiivse annusena või muud immunosupressiivset ravi. Immunosupressiivset ravi saavatel patsientidel tuleb oportunistlike infektsioonide ennetamiseks kasutada antibiootikumprofülaktikat.

Pneumoniit – Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes. Võimalik pneumoniit tuleb kinnitada radioloogiliselt ja välistada teised põhjused. ≥ 2 . raskusastme juhtude korral tuleb manustada kortikosteroide (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine), ravimi manustamine tuleb edasi lükata 2. raskusastme pneumoniidi korral ja ravi PD-1 antikehaga tuleb lõplikult katkestada 3. raskusastme, 4. raskusastme või korduva 2. raskusastme pneumoniidi korral.

Koliit – Patsiente tuleb jälgida koliidi nähtude ja sümptomite suhtes ning välistada teised põhjused. ≥ 2 . raskusastme juhtude korral tuleb manustada kortikosteroide (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või ekvivalentset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine), PD-1 antikeha manustamine tuleb edasi lükata 2. või 3. raskusastme koliidi korral ja ravi tuleb lõplikult katkestada 4. raskusastme koliidi korral. Arvesse tuleb võtta seedetrakti mulgustumise võimalikku riski.

Hepatiit – Patsiente tuleb jälgida maksafunktsiooni muutuste (ravi alguses, perioodiliselt ravi ajal ja nagu on näidustatud kliinilise hindamise põhjal) ja hepatiidi sümptomite suhtes ning välistada teised põhjused. Manustada tuleb kortikosteroide (esialgne annus 0,5...1 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas (2. raskusastme juhud) ja 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas (≥ 3 . Raskusastme juhud), millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine) ja maksaensüümide taseme tõusu raskuse põhjal tuleb ravimi manustamine edasi lükata või ravi katkestada.

Nefriit ja neerufunktsiooni häire – Patsiente tuleb jälgida neerufunktsiooni muutuste suhtes ja välistada teised neerufunktsiooni häire põhjused. Enamikul patsientidest ilmneb seerumi kreatiniinisalduse asümptomaatiline tõus. Kreatiniinisalduse 4. raskusastme suurenemise korral tuleb ravi nivolumabi või nivolumabi ja ipilimumabiga alaliselt lõpetada ja alustada kortikosteroidide manustamist annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Kreatiniinisalduse tõusu 2. või 3. raskusastme korral tuleb ravi nivolumabiga ajutiselt katkestada ja alustada kortikosteroidide manustamist annusena 0,5 kuni 1 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Paranemise korral võib nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, tuleb kortikosteroidi annust suurendada 1 kuni 2 mg/kg-ni metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas ja lõpetada alaliselt nivolumabi manustamine.

Endokrinopaatiad – Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiate korral võib olla vajalik pikaajaline hormoonasendusravi. Raviga on täheldatud endokrinopaatiate, sealhulgas hüpofüsiidi, I tüüpi suhkurtõve, diabeetilise ketoatsidoosi, hüpotüreoidismi ja hüpertüreoidismi esinemist. Patsientidel tuleb jälgida endokrinopaatia kliiniliste nähtude ja sümptomite esinemist ning muutusi kilpnäärme talitluses (ravi alguses, perioodiliselt ravi käigus ning vastavalt kliinilisele hinnangule). Patsientidel võib esineda väsimus, peavalu, vaimse seisundi muutused, kõhuvalu, ebatavaline sooletalitlus ja hüpotensioon või mittespetsiifilised sümptomid, mis võivad sarnaneda muude põhjustega, nagu aju metastaasid või põhihaigus. Kui muu etioloogia ei ole kinnitust leidnud, tuleb neid käsitleda kui immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia tunnuseid ja sümptome.

Sümptomaatilise hüpotüreoidismi korral tuleb ravi PD-1 antikehaga katkestada ja alustada kilpnäärmehormoonide asendusravi vastavalt vajadusele. Ägeda kilpnäärme infektsiooni kahtluse korral tuleks mõelda ka kortikosteroidide kasutamisele annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Vajadusel võib paranemise korral PD-1 antikeha manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Kilpnäärme funktsiooni

jälgimist tuleb jätkata tagamaks sobiva hormoonasendusravi rakendamist.

Sümptomaatilise neerupealiste puudulikkuse korral tuleb ravi PD-1 antikehaga katkestada ja vastavalt vajadusele alustada füsioloogilise kortikosteroidi asendusravi. Neerupealiste funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva kortikosteroidasendusravi rakendamist.

Sümptomaatilise hüpfüsiidi korral tuleb ravi PD-1 antikehaga katkestada ja vastavalt vajadusele alustada hormoonasendusravi. Ägeda hüpfüsi põletiku kahtluse korral tuleks mõelda ka kortikosteroidide kasutamisele annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Vajadusel võib paranemise korral nivolumab manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Hüpfüsi funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva kortikosteroidasendusravi rakendamist.

Sümptomaatilise diabeedi korral tuleb ravi PD-1 antikehaga katkestada ja alustada vastavalt vajadusele insuliinasendusravi. Veresuhkru jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva insuliinasendusravi rakendamist.

Nahakahjustused – Raske lööbe korral tuleb manustada kortikosteroidide annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Ravi nivolumabiga tuleb katkestada 3. astme lööbe ja lõpetada 4. astme lööbe korral. Kui ilmnevad Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) või toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) sümptomid või tunnused tuleb ravi nivolumabiga katkestada ning patsient suunata seisundi hindamiseks ja edasiseks raviks selleks spetsialiseerunud üksusesse. Ettevaatus on vajalik nivolumabi kasutamisel patsientidel, kellel varasema ravi korral teiste immunostimuleerivate vähivastaste ravimitega on esinenud tõsiseid või eluohtlikke naha kõrvaltoimeid.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

-

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
Tervishoiuteenus	265R - Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur	plaatinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi (gemtsitabiin, vinorelbiin, etoposiid, paklitaksel või dotsetaksel) kopsuvähi korral perioperatiivselt või koos samaaegse või järjestikuse kiiritusraviga

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	
		Soovitused taotletava teenuse osas	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas	

			tase
1. ESMO [15,35]	2017, 2021	ESMO juhised aastast 2017 (uendatud 2021) ei anna üksikasjalikku kirjeldust immuno-onkoloogiliste raviskeemide kohta (neo)adjuvantravis, kuid juhistes märgitakse, et mitmed olulised III faasi kliinilised uuringud on veel käimas.	-
		Süsteemse ravi soovitusel on välja toodud, et patsiendid peaksid saama platinapõhist keemiaravi (eelistatavalt tsisplatiini)	I, A
2. NCCN [16]	2024	Ravijuhised soovivad kõiki patsiente hinnata operatsioonieelse ravi osas, kaaludes tugevalt nivolumabi või pembrolizumabi + keemiaravi nende patsientide puhul, kellel on kasvaja ≥ 4 cm või lümfisõlm positiivne ja kellel puuduvad vastunäidustused immuunsüsteemi kontrollpunkti inhibiitoritele.	Kategooria 2A
		Nivolumab 360 mg ja platinapõhine kemoterapia iga 3 nädala järel 3 tsükli. Kemoterapia raviskeemid: - Karboplatiin AUC 5 või AUC 6 1. päeval, paklitaxkeel 175 mg/m ² või 200 mg/m ² 1. päeval (mis tahes histoloogia) - Tsisplatiin 75 mg/m ² 1. päev, pemetrekseed 500 mg/m ² 1. päev (mittelamerakuline histoloogia) - Tsisplatiin 75 mg/m ² 1. päev, gemtsitabiin 1000 mg/m ² või 1250 mg/m ² 1. ja 8. päev (lamerakuline histoloogia) - Tsisplatiin 75 mg/m ² 1. päev, paklitaxkeel 175 mg/m ² või 200 mg/m ² 1. päev (mis tahes histoloogia) Kemoterapia skeemid patsientidele, kes ei ole tsisplatiinipõhise ravi kandidaadid: - Karboplatiin AUC 5 või AUC 6 1. päev, pemetrekseed 500 mg/m ² 1. päev (mittelamerakuline histoloogia) - Karboplatiin AUC 5 või AUC 6 1. päev, gemtsitabiin 1000 mg/m ² või 1250 mg/m ² 1. ja 8. päeval (lamerakuline histoloogia)	Kategooria 2A
		Pembrolizumab 200 mg ja tsisplatiinil põhinev kemoterapia iga 3 nädala järel 4	Kategooria 1

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisesest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Nivolumab on inimese immuunglobuliin G4 (IgG4) tüüpi monoklonaalne antikeha (HuMAb), mis seondub PD-1 (*programmed death-1*, programmeeritud rakusurm-1) retseptori külge ja blokeerib selle ühinemise PD-L1 ja PD-L2-ga. PD-1 retseptor hoiab ära T-rakkude inaktiveerimise või taasaktiveerib nende võime kasvajat rünnata [36,37] Nivolumab potentseerib T-rakulist immuunvastust, sealhulgas kasvjavastaseid reaktsioone blokeerides PD-1 seondumise PD-L1 ja PD-L2 ligandidega.

Täna on tervishoiuteenuste loetelu kaudu soodustatud keemiaravi perioperatiivselt (st kas neoadjuvantse või adjuvantse ravina) või koos samaaegse või järjestikuse kiiritusraviga. 3. faasi randomiseeritud kliiniline uuring CheckMate 816 näitas, et nivolumabi lisamine platiinapõhisele keemiaravile parandab neoadjuvantse ravi tulemusi võrreldes ainult platiinapõhise keemiaraviga.

Taotletavas patsiendipopulatsioonis, kelle kasvajate PD-L1 ekspressioon on $\geq 1\%$, leiti CheckMate 816 uuringus, et:

- **Nivolumab pikendas sündmustevaba elulemust (EFS) ehk aega kuni progressiooni, retsidiivi või surmani.** 3-aasta EFS oli nivolumabi ja kemoterapiaga **72%** ning ainult kemoterapiaga **47%** (HR 0,46). Mediaan EFS oli nivolumabi rühmas saavutamata (95% CI 44,4-NR) ja võrdlusrühmas 26,7 kuud (95% CI 13,4-NR).
- **Nivolumab pikendas üldist elulemust (OS).** 3-aasta OS oli nivolumabi ja kemoterapiaga **85%** ja ainult kemoterapiaga **66%** (HR 0,37).
- **Täieliku patoloogilise ravivastuse** saavutasid **32,6%** patsiente nivolumabi rühmas ja **2,2%** patsiente võrdlusrühmas (erinevus 30,4%).
 - **Olulise patoloogilise ravivastuse** (ehk $\leq 10\%$ elujõuliseid kasvajakasvaja rakke testitud kudedes) saavutasid nivolumabi rühmas **44,9%** patsientidest ja võrdlusrühmas **5,6%** patsientidest (erinevus 39,3%);
- Mediaanset aega kaugmetastaaside või surmani nivolumabi ja kemoterapia ravirühmas **ei saavutatud** (95% CI 18,8-NR); ainult keemiaravi rühmas oli see 34,3 kuud (95% CI 0,19-0,62; HR 0,55).

Immuuno-onkoloogiliste ravide nagu nivolumab lisamine keemiaravi skeemidele on tõhus meetod ravitulemuste parandamiseks. Resektsiooni-eelne immuunravi soodustab organismi loomuliku kasvjavastast reaktsiooni, takistades kasvaja kasvjavastase immuunvastuse pärssimist, ületades sellega praeguste ravimeetodite olulised piirangud. Immuunravi valmistab ette keha immuunvastuse hävitama kasvajakasvaja rakke, mis resektsiooni ajal vabanevad, ning soodustab ravivastust eksisteerivate mikrometastaaside vastu. Neoadjuvantravi loob soodsa keskkonna PD-1 inhibeerimiseks, kuna arvatakse, et patsiendi immuunsüsteem on enne operatsiooni tervem ja kasvjavastase immuunvastuse potentsiaal on makroskoopilise kasvaja juuresolekul tugevam [29].

Neoadjuvantne ravi võib pakkuda eeliseid adjuvantravi ees:

- On leitud, et neoadjuvantravi on paremini talutav kui adjuvantravi [38].
- Patsiendid viivad neoadjuvantravi suurema tõenäosusega lõpuni, sest seda manustatakse operatsioonieelselt, optimeerides seega süsteemse ravi eeliseid [39].
 - Felip et al. (2010) leidsid, et neoadjuvantravi puhul läbisid kogu planeeritud ravikuuri 90% patsientidest, adjuvantravi puhul aga 61% [25].
- Kirurgilise sekkumise tagajärjed (nt kopsufunktsiooni langus) ei mõjuta neoadjuvantravi

vastust negatiivselt [39].

- Neoadjuvantravi annab võimaluse hinnata kasvaja tundlikkust ravi suhtes, mis võib retsidiivi ravis olla abiks [39].
- Neoadjuvantravi võimaldab kasvaja suurust vähendada, mis võib hõlbustada või võimaldada täielikku resektsiooni [39].

Ehkki adjuvant- või neoadjuvantravi eesmärk on vähendada haiguse progresseerumise riski, on oluline tagada patsiendi jaoks minimaalne ravikoormus ja elukvaliteedi langus [40,41]:

- Neoadjuvantravi manustatakse üldiselt lühiajaliselt (kuni 2 kuud), piirates seeläbi patsiendi ravikoormust.
- Operatsioonieelne neoadjuvantravi on üldiselt paremini talutav kui operatsioonijärgne adjuvantravi [38]. Operatsioonieelset ravi saanud patsiendid võivad püsida pikaajaliselt sümptomivabad ja ei vaja täiendavat ravi enne, kui esineb potentsiaalne retsidiiv.
- Efektive varajane sekkumine lükkab edasi või hoiab ära haiguse metastaseerumise, ehk ennetatakse ka aju- ja luumetastaasidega seotud kurnavate sümptomite teket. Seega võib eeldada, et tõhus neoadjuvantravi parandab pikaajaliselt patsiendi terviseiga seotud elukvaliteeti.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Nivolumabi soovitatav annus mitteväikerakk-kopsuvähi neoadjuvantravis on 360 mg nivolumabi intravenoosselt 30 minuti jooksul kombinatsioonis platinapõhise kemoterapiaga iga 3 nädala järel 3 tsükli vältel.

Ravimi peab ette valmistama vastava väljaõppe saanud personal kooskõlas heade tavadega, pöörates erilist tähelepanu aseptika nõuetele. Nivolumab infusioon ei vaja eelnevat premedikatsiooni ning intensiivravi palatiga jälgimist. Ravim manustatakse intravenoosselt 30 minuti jooksul ilma premedikatsioonita. Ravi teostamise järel ei vaja patsient jälgimist. Teenus on eelistatult ambulatoorne.

Vajalikud toimingud:

- Haiguse leviku-ulatuse selgitamine, raviplaani koostamine ja täpsete ravimidooside arvutus tulenevalt patsiendi parameetritest ning analüüside ja teostatud uuringute tulemustest.
- Vajadusel lisaravi (näiteks valuravi) määramine.
- Dokumenteerimine vastavalt kehtestatud korrale.
- Ravi läbiviimine (Nivolumabi 30-minutiline infusioon)
- Patsiendi jälgimine ravi ajal, kõrvaltoimete ja raviinfusiooniaegsete tüsistuste raporteerimine.
- Nõustamine toimetulekuks ravikuuride vahelisel perioodil

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla, kellel on varasem kogemus kopsuvähi ravis.

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Teenust osutatakse eelistatult ambulatoorselt.
7.3 Raviarve eriala	Onkoloogiline raviteenus
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Ei ole kohaldatav
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Teenuseosutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ravikogemus nivolumabiga teistel näidustustel on Eestis olemas.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Nivolumab on tervishoiuteenuste loetelu kaudu soodustatud alates 2017. aastast.
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	<i>Teenust ei ole taotletaval näidustusel Eestis rakendatud.</i>
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	<i>Teenust ei ole taotletaval näidustusel Eestis rakendatud.</i>
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	<i>Teenust ei ole taotletaval näidustusel Eestis rakendatud.</i>
8.6 Ravi tulemused Eestis	<i>Teenust ei ole taotletaval näidustusel Eestis rakendatud.</i>

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Ühele raviarvele märgitakse 1 ravijuht (1 manustamiskord).	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku

1. aasta	30	3	90
2. aasta	30	3	90
3. aasta	30	3	90
4. aasta	30	3	90

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Tervise Arengu Instituudi andmetel on 5-aasta (2017-2021) keskmine C33-C34 esinemisjuhtumite arv 827 patsienti aastas [42]. Vähiregistri andmete järgi on II-III staadiumi patsientide osakaal 27,7% [14] (kui arvestada vaid patsiente, kelle haigusstaadium diagnoosi ajal on teada) ehk kokku diagnoostakse Eestis kopsuvähi II-III staadiumis umbes 230 patsienti aastas.

Prantsusmaal, Saksamaal ja Ühendkuningriigis läbi viidud uuringud varajase staadiumi NSCLC kohta näitavad, et reseksiooni läbivad keskmiselt 67% patsientidest [43–45]. Eesti puhul on 67% patsientidest 153 patsienti aastas.

CheckMate 816 uuringus osalejatest olid 49,7%-i PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$.

Nende andmete põhjal on Eestis **76 patsienti**, kes on sobivad neoadjuvantse nivolumabi ja kemoterapia kombinatsioonravile.

Taotleja konsulteeris Tallinna onkoloogidega, kelle hinnangul võiks Eestis olla ~20 sobivat patsienti. Epidemioloogilistest andmetest lähtuvalt võiks arvata, et Eesti patsiente avastatakse hilisemas staadiumis. Eeldades olukorra paranemist prognoosime patsientide arvuks 30 patsienti aastas.

Nivolumabi sihtgrupp Eestis	Osakaal	Patsientide arv	Allikas
Hingetoru-, bronhi- ja kopsukasvajate esinemissagedus	100%	827	Tervise Arengu Instituut, keskmine C33-C34 haigusjuhtude arv eelneva 5 aasta jooksul (2017-2021) [42].
Diagnoosimisel lokaalselt või regionaalselt levinud	27,7%	229	Piirkondlike lümfisõlmede või naaberelundite haaratus diagnoosil, C33-C34. Täpsustamata haaratus arvestatud välja [14].
Resetseeritav kasvaja	67,0%	153	Prantsusmaa, Saksamaa ja Ühendkuningriigi uuringud [43–45].
PD-L1 $\geq 1\%$	49,7%	76	CheckMate 816 [33].
Nivolumab raviks sobilikud	-	30	Ekspert hinnang.

Soovitav raviannus on 360 mg nivolumabi intravenoosselt 30 minuti jooksul kombinatsioonis platinapõhise kemoterapiaga iga 3 nädala järel 3 tsükli vältel. Seega on neoadjuvantravi ravijuhtude arv ühe patsiendi kohta ühes aastas kolm.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtastutus Põhja-Eesti</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>50% (Orienteeruvalt)</i>

<i>Regionaalhaigla</i>		
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>30% (Orienteeruvalt)</i>
<i>Ida-Tallinna Keskhaigla AS</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>20% (Orienteeruvalt)</i>

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Kood 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	-
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Jah, tervishoiuteenus 265R. Patsiente ravitakse täna koodi 265R all sisalduvate platinapõhise keemiaravi skeemidega perioperatiivselt ehk neoadjuvantselt või adjuvantselt; nende skeemide kasutus perioperatiivse ravina väheneb ligikaudu 50% võrra nende patsientide poolest, kes on PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$, kuna selliste patsientide puhul saab eelistatud ravivalikuks neoadjuvantne nivolumab.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Uusi ravijuhte tekib minimaalselt; enamik sihtrühma patsiente saavad täna perioperatiivselt platinapõhist keemiaravi.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u>	Kasvaja PD-L1 ekspressiooni määramiseks ravieelselt kasutatakse tervishoiuteenust 66804 - Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (üks klaas)
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u>	Kemoterapia hõlmab arstivisiite ja radioloogilisi uuringuid (KT või MRT).
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Ei ole teada.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel	-

alternatiivse raviviisi korral?	
---------------------------------	--

11. Kulud ja kulutõhusus			
11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus			
Müügiloahoidja esitab hinnapakkumise eraldi. Kontaktandmed: nelly.ponomarjova@swixxbiopharma.com			
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte			
Müügiloahoidja esitab tervishoiu ökonomilise analüüsi eraldi. Kontaktandmed: nelly.ponomarjova@swixxbiopharma.com			
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes			
11.3.1 Hinnangu asutuse nimi	Kulutõhususe koostanud	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
NICE [46]		2023	NICE andis positiivse otsuse nivolumabi kasutamiseks resetseeritava mitteväikerakk kopsuvähi neoadjuvantravis. NICE Komitee järeldas, et ICER tulemused olid vahemikus, mida peetakse NHS-i ressursside kuluefektiivseks kasutamiseks.
SMC [47]		2023	SMC andis positiivse otsuse nivolumabi kasutamiseks resetseeritava (kasvajad ≥ 4 cm või sõlm-positiivsed) mitteväikerakk-kopsuvähi neoadjuvantraviks täiskasvanutele. Kulukasulikkuse analüüsi baasjuhtumi tulemused näitasid QALY arvu tõusu võrreldes adjuvantse plaatinapõhise keemiaravi ja -kirurgia korral, samuti tõusid Šotimaa NHS kulud. Konfidentsiaalse allahindluse ja kemoteraapia monoravi võrdluses andis nivolumabi ja kemoteraapia kombinatsioon ICER/QALY tulemuseks £5137.
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult			
Teenuse osutamisel ei ole reaalne eeldada patsiendilt omaosalust.			

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused			
12.1 Tõenäosus	Tervishoiuteenuse väärkasutamise		Ravimit manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelevalve all, seega on ravimi väärkasutamine vähetõenäoline.
12.2	Tervishoiuteenuse liigkasutamise		Teoreetilist liigkasutamist aitab vältida regulaarsete raviefekti hindavate uuringute ning

tõenäosus	haiguse progressioonile viitavate tunnuste korrektne dokumenteerimine. Neoadjuvantse nivolumabi manustamiskordade arv on fikseeritud üheksale korral patsiendi kohta (iga 3 nädala tagant 3 tsükli jooksul; tsükli kestus 3 nädalat).
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	Ei ole kohaldatav.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
<p>Taotletud teenust osutab raviasutus, millel on olemas tegevusluba onkoloogiliste haigete tervishoiuteenuste osutamiseks. Ravi peab alustama ja juhtima vähiravi kogemusega arst.</p> <p>Ravi teostamise tingimusteks on:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resetseeritav mitteväikerakk-kopsuvähk • Suur retsidiivirisk • Kasvaja PD-L1 ekspressioon on $\geq 1\%$ <p>Nivolumabi neoadjuvantset ravi manustatakse üheksal korral (iga 3 nädala järel kolme tsükli vältel).</p>	

13. Kasutatud kirjandus

1. American Cancer Society. Lung Cancer Statistics | How Common is Lung Cancer? 2024. Available: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/key-statistics.html>
2. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest. 2009;136: 260–271. doi:10.1378/chest.08-0978
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2016;11: 39–51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009
4. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. Transl Lung Cancer Res. 2016;5: 288–300. doi:10.21037/tlcr.2016.06.07
5. National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®) - NCI. 2024. Available: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>
6. American Cancer Society. Lung Cancer Signs & Symptoms | Early Signs of Lung Cancer. 2024. Available: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html>
7. Bezjak A, Lee CW, Ding K, Brundage M, Winton T, Graham B, et al. Quality-of-life outcomes for adjuvant chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer: results from a randomized trial, JBR.10. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2008;26: 5052–5059.

doi:10.1200/JCO.2007.12.6094

8. Gralla RJ, Edelman MJ, Detterbeck FC, Jahan TM, Loesch DM, Limentani SA, et al. Assessing quality of life following neoadjuvant therapy for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): results from a prospective analysis using the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2009;17: 307–313. doi:10.1007/s00520-008-0489-y
9. Kenny PM, King MT, Viney RC, Boyer MJ, Pollicino CA, McLean JM, et al. Quality of life and survival in the 2 years after surgery for non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26: 233–241. doi:10.1200/JCO.2006.07.7230
10. da Silva GT, Bergmann A, Thuler LCS. Skeletal related events in patients with bone metastasis arising from non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2016;24: 731–736. doi:10.1007/s00520-015-2835-1
11. Kato M, Shukuya T, Mori K, Kanemaru R, Honma Y, Nanjo Y, et al. Cerebral infarction in advanced non-small cell lung cancer: a case control study. *BMC Cancer*. 2016;16: 203. doi:10.1186/s12885-016-2233-1
12. Kuchuk M, Kuchuk I, Sabri E, Hutton B, Clemons M, Wheatley-Price P. The incidence and clinical impact of bone metastases in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth*. 2015;89: 197–202. doi:10.1016/j.lungcan.2015.04.007
13. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, Goldberg WG, Lee P, Michaud GC, et al. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143: e455S-e497S. doi:10.1378/chest.12-2366
14. Zimmermann M-L, Innos K, Paapsi K, Härmaorg P, Mägi M. Vähk Eestis: haigestumus 2020, elulemus 2016–2020 ja hematoloogilised kasvajaad 2011–2020. *Tervise Arengu Instituut*. 2023.
15. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28: iv1–iv21. doi:10.1093/annonc/mdx222
16. NCCN. Non-small cell lung cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 5.2024. 2024. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
17. Canadian Cancer Statistics Advisory Committee. Canadian Cancer Statistics 2018. Toronto, ON: Canadian Cancer Society. 2018. Available: <https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2018-statistics/canadian-cancer-statistics-2018-en.pdf>
18. Cancer Research UK. Lung cancer incidence statistics. In: Cancer Research UK [Internet]. 2020. Available: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer/incidence>
19. Fan H, Shao Z-Y, Xiao Y-Y, Xie Z-H, Chen W, Xie H, et al. Incidence and survival of non-small cell lung cancer in Shanghai: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2015;5:

e009419. doi:10.1136/bmjopen-2015-009419

20. SEER. Surveillance Epidemiology and End Results Program Stat Fact Sheets: Lung and Bronchus Cancer. 2020. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
21. Wozniak AJ, Gadgeel SM. Adjuvant therapy for resected non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2009;1: 109–118. doi:10.1177/1758834009338634
22. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Lond Engl.* 2014;383: 1561–1571. doi:10.1016/S0140-6736(13)62159-5
23. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ.* 2014;21: 15–25. doi:10.1038/cdd.2013.67
24. Tervise Arengu Instituut (TAI). SD21: Surmad põhjuse, soo ja vanuserühma järgi (2016-2020). Available: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__01Rahvastik__04Surmad/SD21.px/table/tableViewLayout2/
25. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010;28: 3138–3145. doi:10.1200/JCO.2009.27.6204
26. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet Lond Engl.* 2007;369: 1929–1937. doi:10.1016/S0140-6736(07)60714-4
27. Chouaid C, Danson S, Andreas S, Siakpere O, Benjamin L, Ehness R, et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer Amst Neth.* 2018;124: 310–316. doi:10.1016/j.lungcan.2018.07.042
28. Cancer of the Lung and Bronchus - Cancer Stat Facts. In: SEER [Internet]. 2024 [cited 23 Aug 2024]. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
29. Liu J, Blake SJ, Yong MCR, Harjunpää H, Ngiow SF, Takeda K, et al. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. *Cancer Discov.* 2016;6: 1382–1399. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0577
30. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386: 1973–1985. doi:10.1056/NEJMoa2202170
31. Pulla MP, Forde PM, Spicer J, Et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in the phase 3 CheckMate 816 study: 3-year results by tumor PD-L1 expression | Presentation number LBA57 | ESMO Congress 2023 Madrid. 2023. Available: Data on file
32. BMS. Neoadjuvant Opdivo (nivolumab) with Chemotherapy Provides Benefits for Patients

with Resectable Non-Small Cell Lung Cancer Across PD-L1 Expression Levels with Three-Year Follow Up in CheckMate -816 Trial. 2023 [cited 7 May 2024]. Available: <https://news.bms.com/news/details/2023/Neoadjuvant-Opdivo-nivolumab-with-Chemotherapy-Provides-Benefits-for-Patients-with-Resectable-Non-Small-Cell-Lung-Cancer-Across-PD-L1-Expression-Levels-with-Three-Year-Follow-Up-in-CheckMate--816-Trial/default.aspx>

33. Girard N, Spicer J, Provencio M, Lu S, Wang C, Awad M, et al. Neoadjuvant nivolumab plus platinum-doublet chemotherapy for resectable NSCLC: 3-year update from CheckMate 816. Presentation number 84O. 2023.
34. OPDIVO (nivolumab) - Ravimi omaduste kokkuvõte. Available: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_et.pdf
35. Remon J, Soria J-C, Peters S, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2021;32: 1637–1642. doi:10.1016/j.annonc.2021.08.1994
36. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I Study of Single-Agent Anti-Programmed Death-1 (MDX-1106) in Refractory Solid Tumors: Safety, Clinical Activity, Pharmacodynamics, and Immunologic Correlates. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023;41: 715–723. doi:10.1200/JCO.22.02270
37. Menzies AM, Long GV. New combinations and immunotherapies for melanoma: latest evidence and clinical utility. *Ther Adv Med Oncol*. 2013;5: 278–285. doi:10.1177/1758834013499637
38. Brandt WS, Yan W, Zhou J, Tan KS, Montecalvo J, Park BJ, et al. Outcomes after neoadjuvant or adjuvant chemotherapy for cT2-4N0-1 non-small cell lung cancer: A propensity-matched analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157: 743-753.e3. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.09.098
39. Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res*. 2014;3: 242–249. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2013.12.05
40. Fujinami R, Sun V, Zachariah F, Uman G, Grant M, Ferrell B. Family caregivers' distress levels related to quality of life, burden, and preparedness. *Psychooncology*. 2015;24: 54–62. doi:10.1002/pon.3562
41. Grant M, Sun V, Fujinami R, Sidhu R, Otis-Green S, Juarez G, et al. Family caregiver burden, skills preparedness, and quality of life in non-small cell lung cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2013;40: 337–346. doi:10.1188/13.ONF.337-346
42. Tervise Arengu Instituut. PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. PxWeb. detsember 2022 [cited 13 Dec 2022]. Available: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04Pahaloomulise dKasvajad/PK10.px/
43. Andreas S, Chouaid C, Danson S, Siakpere O, Benjamin L, Ehness R, et al. Economic burden

of resected (stage IB-III A) non-small cell lung cancer in France, Germany and the United Kingdom: A retrospective observational study (LuCaBIS). Lung Cancer Amst Neth. 2018;124: 298–309. doi:10.1016/j.lungcan.2018.06.007

44. Cykert S, Dilworth-Anderson P, Monroe MH, Walker P, McGuire FR, Corbie-Smith G, et al. Factors associated with decisions to undergo surgery among patients with newly diagnosed early-stage lung cancer. JAMA. 2010;303: 2368–2376. doi:10.1001/jama.2010.793
45. Williams CD, Stechuchak KM, Zullig LL, Provenzale D, Kelley MJ. Influence of comorbidity on racial differences in receipt of surgery among US veterans with early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2013;31: 475–481. doi:10.1200/JCO.2012.44.1170
46. NICE. TA876 | Nivolumab with chemotherapy for neoadjuvant treatment of resectable non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. NICE; 2023. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta876>
47. SMC. nivolumab (Opdivo). In: Scottish Medicines Consortium [Internet]. 2023. Available: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-nsclc-full-smc2619/>

Taotluse esitamise kuupäev	01.11.2024
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Nelli Ponomarjiova <i>allkirjastatud digitaalselt</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	