

TERVISEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, [redacted], Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	[redacted]
1.4 Taotleja e-posti aadress	[redacted]
1.5 Kaastaotleja	Medison Pharma Eesti OÜ
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	[redacted]
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Hiie Nurm
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	[redacted]
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	[redacted]

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Mitteväikerakk-kopsuvähi ravi tsemiplimabiga, kolmenädalane ravikuur
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) ¹	
<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) ²	
<input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, Tervisekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³	
<input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

² Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁵

Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Tervisekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁶

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Käesoleva taotluse eesmärgiks on lisada tsempiimab (LIBTAYO) Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu järgnevatel näidustustel:

- **monoteraapiana** mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC) esimese rea raviks täiskasvanud patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 ($\geq 50\%$ vähirakkudes), kellel puuduvad EGFR, ALK või ROS1 aberratsioonid ja kellel on:
 - lokaalselt kaugelearenenud NSCLC ning kes ei sobi lõplikuks keemia- ja kiiritusraviks, või
 - metastaatiline NSCLC.
- **kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga** NSCLC esimese rea raviks täiskasvanud patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 ($\geq 1\%$ vähirakkudes), kellel puuduvad EGFR, ALK või ROS1 aberratsioonid ja kellel on:
 - lokaalselt kaugelearenenud NSCLC ning kes ei sobi lõplikuks keemia- ja kiiritusraviks, või
 - metastaatiline NSCLC.

Varajases staadiumis NSCLC on ravitav ja võib haiguse ilmnedes olla suures osas asümptomaatiline, kuid enam kui pooled NSCLC patsientidest on diagnoosimisel lokaalselt kaugelearenenud (**laNSCLC**; IIIB/IIIC staadium) või metastaatilise (**mNSCLC**; IV staadium) haigusega [1]. Hinnanguliselt 30% NSCLC patsientidest on sihtmärgistatud raviga ravitava genoomse muutusega ning 70% patsientide ravi juhindub **kasvaja valgu ekspressioonimustritest** [2–4].

Tsempiimab on täielikult inimese IgG4 monoklonaalne antikeha, mis seondub PD-1 retseptoriga ja blokeerib selle koostoime selle ligandidega PD-L1 ja PD-L2. Tsempiimabi monoteraapiana ja kombinatsioonis keemiaraviga on uuritud järgmistes mitmekeskuselistes 3. faasi kliinilistes uuringutes:

→ **EMPOWER-Lung 1 [5–8], milles tsempiimabi monoteraapia:**

- näitas **statistiliselt ja kliiniliselt olulist elumuse (OS) kasu** võrreldes keemiaraviga: PD-L1 $\geq 50\%$ populatsioonis oli tsempiimab ravirühmas patsientide mediaanne üldine elumus **26,1 kuud** (95% CI 22,1–31,9) ja keemiarühmas **13,3 kuud** (10,5–16,2) (HR 0,585, 95% CI 0,476–0,718; **$p < 0,0001$**).
- saavutas **märkimisväärselt kõrgema objektiivse ravivastuse (ORR) ja ravivastuse määra (DOR) kestuse** võrreldes keemiaraviga: PD-L1 $\geq 50\%$ populatsiooni ORR tsempiimab ravirühmas oli **46,5%** ja keemiaravi rühmas **20,6%** (**$p < 0,0001$**) ning DOR vastavalt **24,1 kuud** ja **5,9 kuud**.

→ **EMPOWER-Lung 3 [9,10], milles tsempiimab kombinatsioonis keemiaraviga:**

- näitas **kliiniliselt ja statistiliselt olulist elumuse paranemist** võrreldes platseebo + keemiaraviga: mediaanne OS tsempiimabi + keemiaravi ravirühmas oli **21,1 kuud** (95% CI:

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulga“

15,9–23,5) ja platseebo + keemiaravi rühmas **12,9 kuud** (95% CI: 10,6–15,7) (**HR = 0,65**, 95% CI: 0,51–0,82, **p = 0,0003**).

- pikendas PD-L1 $\geq 1\%$ populatsioonis mediaanset PFS-i (8,2 kuud versus 6,1 kuud) ja ORR-i (43,0% versus 19,7%)
- näitas PD-L1 $\geq 1\%$ populatsioonis paremat kasu elumuse tulemusnäitajate osas nii NSCLC lamerakuliste kui ka mittelamerakuliste alarühmade seas.

Tsemiylimabi monoterapia ja kombinatsioonravi platinapõhise keemiaraviga pakub lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise NSCLC-ga patsientidele võimaluse elada kauem ja parema elukvaliteediga.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

LIBTAYO on näidustatud **monoterapiana** NSCLC esimese rea raviks täiskasvanud patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 ($\geq 50\%$ vähirakkudes), kellel puuduvad EGFR, ALK või ROS1 aberratsioonid ja kellel on:

- lokaalselt kaugelearenenud NSCLC ning kes ei sobi lõplikuks keemia- ja kiiritusraviks, või
- metastaatiline NSCLC.

LIBTAYO **kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga** on näidustatud NSCLC esimese rea raviks täiskasvanud patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 ($\geq 1\%$ vähirakkudes), kellel puuduvad EGFR, ALK või ROS1 aberratsioonid ja kellel on:

- lokaalselt kaugelearenenud NSCLC ning kes ei sobi lõplikuks keemia- ja kiiritusraviks, või
- metastaatiline NSCLC.

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 tervises seisundi iseloomustus

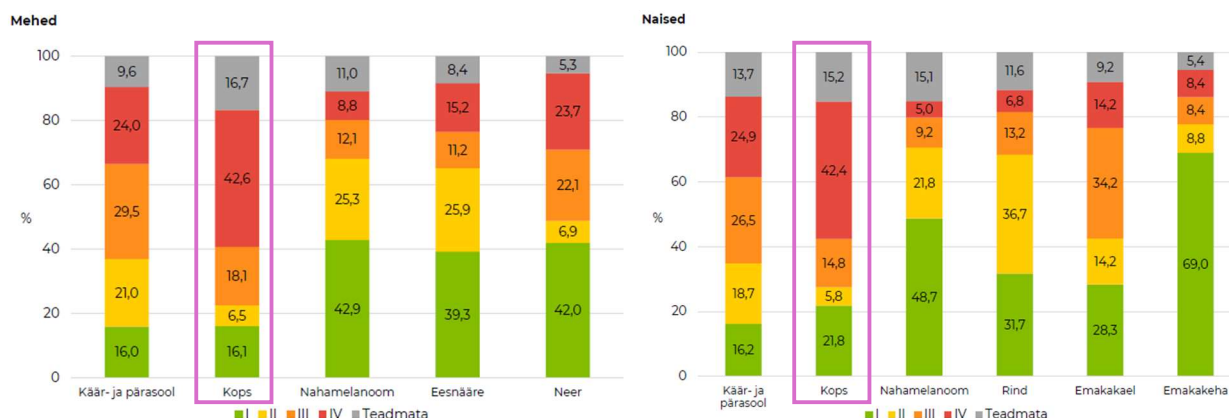
Käesolev taotlus keskendub mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer, NSCLC*) esimese rea ravile.

NSCLC, mis moodustab ligikaudu 85% kõigist kopsuvähi diagnoosidest [11,12], kujutab endast erineva histoloogilise tüübiga kasvajate heterogeenset rühma, sealhulgas **lamerakuline kartsinoom** (SCC, 30% juhtudest), **mittelamerakuline kartsinoom** (sealhulgas adenokartsinoom [ADC, 40%]) ja suurrakuline kartsinoom [LCC, 15%] [13].

Epidemioloogia

Eestis registreeriti 2021. aastal kokku 8224 vähi esmasjuhtu, millest hingetoru-, bronhi- ja kopsuvähk (C33-C34) oli meeste ja naiste hulgas sageduselt vastavalt teisel ja neljandal kohal [14]. Kopsuvähki haigestus 522 meest (42,5/100 000 inimese kohta) ja 262 naist (13,2/100 000 inimese kohta), kokku 784 esmasjuhtu.

Patsientide hulgas, kelle haiguse levik diagnoosi ajal on teada, on **60,7% meestest ja 57,2% naistest staadiumites III-IV** (Joonis 1) [14].



Joonis 1. Elupuhuselt diagnoositud esmasjuhtude jaotus staadiumi järgi 2021. aastal (valitud paikmed)

Patofüsioloogia

Kopsuvähi areng on keeruline ja seda ei mõisteta täielikult. NSCLC patogeneesis osalevad geenid toodavad valke, mis on seotud rakkude kasvu, diferentseerumise, rakutsükli protsesside, apoptoosi, angiogeneesi, kasvaja progresseerumise ja immuunsuse reguleerimisega.

Igas histoloogilises NSCLC tüübis on spetsiifilised patogeensed muustrid [15]. Näiteks areneb SCC kõige sagedamini hingamisteede epiteelirakkudest ja omavad selliseid immunohistokeemilisi markereid nagu CK5, CK6, 40 või desmogleiin 3 ning ADC areneb tavaliselt alveolaarsetest rakkudest, mis asuvad väiksemate hingamisteede epiteelis koos selliste markeritega nagu TTF-1 ja napsiin A. Lisaks võivad NSCLC arengusse olla kaasatud mitmed genoomsed muutused, mis suunavad normaalseid kopsurakke pahaloomuliste kasvujate suunas, mida nimetatakse juhtmutatsioonideks (nt. EGFR, ALK, ROS1, RET, BRAF, KRAS, FGFR-1 ja MET) [16,17]. Ligikaudu 30%-il kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidest esineb genoomseid muutuseid [2–4].

Tsemiplimab on näidustatud NSCLC patsientidele, kellel ei ole EGFR, ALK või ROS1 aberratsioone.

Kasvaja valgu ekspressioonimustrid

NSCLC-s mängivad normaalse immuunresistentsuse säilitamisel võtmerolli spetsiifilised immuunsuse kontrollpunktid. On näidatud, et kasvajasse infiltreeruvatel T-rakkudel on NSCLC-s suurenenud PD-1 ekspressioonimustrid. PD-1 retseptori ülesreguleerimine aktiveeritud T-rakkudel ja sellele järgnev seondumine ühe selle ligandiga, PD-L1 või PD-L2-ga, stimuleerib inhibeerivat signaali, mis pärsib immuunsüsteemi toimimist ja viib kasvaja progresseerumiseni. PD-L1 mõju NSCLC kasvajarakkudel ja infiltreeruvatel immuunrakkudel on dünaamiline ja seda võivad mõjutada erinevad mehhanismid, sealhulgas kokkupuude kasvajakasvavastaste ravimeetoditega (st keemiaravi, kiiritusravi ja sihtmärgistatud ravi) [18].

PD-L1 ekspressiooni immunohistokeemiliseks analüüsiks on saadaval mitmesuguseid diagnostikaid, enamasti kasutatakse **kasvaja osakaalu skoori** (*tumour proportion score, TPS*), mis on defineeritud kui elujõuliste kasvajarakkude protsent, mille membraan on mis tahes tasandil osaliselt või täielikult värvust muutnud [19,20]. Reaalelu uuringud on näidanud erinevaid NSCLC patsientide PD-L1 ekspressioonitasemeid, väljendatuna TPS-skooridena [21–25]:

- Negatiivne ekspressioon (TPS <1%): 23% kuni 48% patsientidest
- Positiivne ekspressioon (TPS ≥1%): 44% kuni 67% patsientidest
- Kõrge ekspressioon (TPS ≥50%): 22% kuni 37% patsientidest

Tsemiplimabi monoterapia on näidustatud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib **PD-L1 \geq 50%** vähirakkudes (kõrge ekspressiooniga) ja kombinatsioonravi on näidustatud nendele patsientidele, kelle **PD-L1 on \geq 1%** (positiivse ekspressiooniga).

Kliiniline pilt

Varajases staadiumis NSCLC võib haiguse ilmnemisel olla suures osas asümptomaatiline, mistõttu enamikul NSCLC patsientidel diagnoositakse kaugelearenenud või metastaatiline haigus [15]. Nähud ja sümptomid sõltuvad kasvaja asukohast ja selle lokoregionaalsest või metastaatilise levikust [26]. Köha on kõige levinum sümptom, mida täheldatakse 50% kuni 75%-il patsientidest [27]. Lisaks võivad laNSCLC või mNSCLC-ga patsientidel olla suitsetamise ja kõrge vanuse tõttu tõsised kardiovaskulaarsed ja hingamisteede kaasuvad haigused [28,29]. Diagnoosimisel on sagedased ka kroonilised viirusinfektsioonid, sealhulgas B-hepatiit (HBV), C-hepatiit (HCV) või inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV) [30].

Ravi

Kaugelearenenud NSCLC on üldiselt ravimatu haigus [31]. **Mitteresekteeritava laNSCLC või mNSCLC ravi eesmärgid on haigusega seotud sümptomite leevendamine ja elumuse pikendamine** [31,32]. Rahvusvahelised kliinilised ravijuhised soovivad mNSCLC esimese rea süsteemse ravina immunoloogilise kontrollpunkti inhibiitoreid (kas monoterapiana või kombinatsioonis keemiaraviga) vastavalt PD-L1 ekspressiooni tasemele [19,33].

Sobivaima raviskeemi valimine võib olla kliiniliselt keeruline erinevate toksilisuse profiilide ja ravivaliku biomarkerite piirangute tõttu. Ravisuuniste kohaselt on PD-L1 ekspressioon raviotsustes endiselt kõige olulisem biomarker [34]. Lisaks ei ole läbi viidud ja avaldatud kliinilisi uuringuid, mis võrdleksid PD-1/PD-L1 monoterapiat kombineeritud raviga või nende kombineeritud raviskeeme. Seetõttu sõltub ravi valik suuresti teenuseosutajast ja patsiendi eelistustest [34].

Eestis on immunoloogilise kontrollpunkti inhibiitoritest kaugemale arenenud NSCLC näidustusel soodustatud pembrolizumab (monoravi ja kombinatsioonravi) ja atesolizumab (monoravi). 2023. aastal kasutas C34 diagnoosikoodiga pembrolizumabi monoravi 70 isikut, kombinatsioonravi 32 isikut ja atesolizumabi monoravi 1-4 isikut. On oluline märkida, et kombinatsioonravi võimalus Eestis piirdub PD-L1 1-49% populatsiooniga ning PD-L1 \geq 50% populatsioonis puudub soodustatud kombinatsioonravi võimalus.

Haiguskoormus ja katmata ravivajadus

Kuigi immunoterapiate kasutuselevõtt on parandanud kaugelearenenud NSCLC-ga patsientide elumust, on haiguskoormus endiselt märkimisväärne. NSCLC halb prognoos on suuresti tingitud sellest, et enamikul patsientidest on diagnoosimisel lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline haigus, millest viimase suhteline 5-aastane elumus on vaid 5,8% [35].

laNSCLC või mNSCLC-ga patsientidel on kõrge sümptomite koormus: düspnoe, köha, väsimus, anoreksia ja valu on kõige sagedamini teatatud sümptomid [36]. **Sümptomite koormus võib negatiivselt mõjutada patsientide ja nende hooldajate terviseiga seotud elukvaliteeti (HRQoL) ja funktsionaalset seisundit** [37]. Kliiniliste uuringute andmed näitavad, et kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidel, sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressioonist, on üldpopulatsioonist madalam HRQoL [5,38–43].

Kaugelearenenud NSCLC ravimaastikul on vajadus esimese rea ravi järele, mis **märkimisväärselt ja püsivalt pikendab elumust, tagab kõrge ravivastuse määra ja parandab patsientide HRQoL-i, olles ka vastuvõetava ohutusprofiiliga.** Samuti on NSCLC ravis vaja tõestatud efektiivsuse ja ohutusega ravivõimalusi kliinilises praktikas alaesindatud ja raskesti ravitavatel patsiendipopulatsioonidel, sealhulgas [44,45]:

- lokaalselt kaugelearenenud haigusega (18,0%–30,3% NSCLC-st),
- lamerakulise haigusega (30% NSCLC-st),

- ajumetastaasidega (25,8% mNSCLC-st) ja
- kroonilise viirusinfektsiooniga patsientidel (8,0% IIIB või IV staadiumi NSCLC-st).

Puuduvad andmed PD-1/PD-L1 inhibiitorite ja platinapõhise keemiaravi kombinatsioonravi efektiivsusest raskesti ravitavates kaugelearenenud NSCLC patsientide populatsioonides, kuna need patsiendid on seni kliinilistest uuringutest suures osas välja jäetud [46]. Reaalelu patsientide analüüs teatas, et kuni 13,2% NSCLC patsientidest on aktiivsete ajumetastaaside olemasolu tõttu immunoteraapia kliinilistest uuringutest välja jäetud [47].

Kaugelearenenud NSCLC-ga patsientide progresseerumisel suureneb haiguskoormus märkimisväärselt, mistõttu on hädavajalik pakkuda nendele patsientidele kõige optimaalsemat esimese rea ravi [48].

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Tsemiplitimabi efektiivsust ja ohutust nii monoterapiana kui ka kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi esimese rea ravis on uuritud globaalsetes 3. faasi uuringutes **EMPOWER-Lung 1** (monoterapia) [5–8] ja **EMPOWER-Lung 3** (kombineeritud ravi) [9,10]. Mõlemad EMPOWER-uuringud olid kavandatud nii, et need peegeldaksid paremini kliinilist praktikat, kaasates ajalooliselt alaesindatud patsiente (nt need, kellel on lokaalselt kaugelearenenud haigus, lamerakuline kartsinoom, ajumetastaasid ja B/C-hepatiit). Järgnevalt esitame mõlema uuringu esmased ja pikaajalise jälgimisperioodi tulemused.

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhisisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

EMPOWER-Lung 1: NSCLC esimese rea ravi tsemiplitimabi monoterapiaga [5–8]

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Kokku kaasati uuringusse 710 patsienti, kellest 356 patsienti randomiseeriti tsemiplitimabi (CEM) ravirühma ja 354 patsienti keemiaravi (PDC) rühma (ravikavatsusega populatsioon, ITT). Randomiseerimine stratifitseeriti patsiendi kasvaja histoloogia (lamerakuline vs mittelamerakuline) ja geograafilise piirkonna järgi.

Kaasamise kriteeriumite hulka kuulusid vanus vähemalt 18 aastat; histoloogiliselt või tsütoloogiliselt kinnitatud IIIB, IIIC või IV staadiumi lamerakuline või mitte-lamerakuline eelnevalt ravimata PD-L1 ekspressiooniga vähemalt 50% NSCLC; vähemalt üks radiograafiliselt mõõdetav haiguskolle. Uuringust jäeti välja mittesuitsetajad (≤ 100 sigareti elu jooksul), süsteemse ravi vajadusega autoimmuunhaigusega, aktiivsete või ravimata ajumetastaasidega; EGFR/ALK/ROS1 alteratsioonidega ja kontrollimatu HBV, HCV või HIV-ga patsiendid.

PD-L1 $\geq 50\%$ populatsioon koosnes 563 patsiendist (CEM=283 ja PDC=280). Patsientide algtaseme näitajad olid ravirühmade vahel tasakaalus nii ITT kui ka PD-L1 $\geq 50\%$ populatsioonis.

Vanuse mediaan oli 63 aastat (45% olid vanuses 65 aastat või eakamad), 85% mehed, 86% valgest rassist, ECOG PS “0” oli 27%-l ja “1” 73%-l ning 12%-l oli anamneesis aju metastaasid. 16% patsientidest olid lokaalselt kaugelearenenud, 84% metastaatilise, 44% lamerakulise ja 56% mitte-lamerakulise haigusega.

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>Uuringuravi tsempiimabi (CEM) manustati patsientidele (N=356) intravenoosselt 350 mg iga 3 nädala järel. Ravi tsempiimabiga jätkus kuni RECIST 1.1 kriteeriumitel määratletud progresseeruva haiguseni, vastuvõetamatu toksilisuseni või kuni 108 nädalat.</p> <p>158 patsiendist, kes olid randomiseeritud CEM ravirühma ja kellel oli sõltumatu keskse hinnanguna RECIST 1.1 alusel määratletud progresseeruv haigus, lisati 50 (32%) patsiendi raviskeemile keemiaravi.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Uuringu võrdlusraviks (N=354) oli uurija valitud platinapõhine kombineeritud keemiaravi (PDC), mida manustati 4...6 tsükli. Keemiaravi valikud olid uurija äranägemisel järgmised:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitakseel + tsisplatiin või karboplatiin; • gemtsitabiin + tsisplatiin või karboplatiin; • või pemetrekseed + tsisplatiin või karboplatiin, millele järgnes valikuliselt säilitusravi pemetrekseediga. <p>203 patsiendist, kes olid randomiseeritud keemiaravi rühma ja kellel oli sõltumatu keskse hinnanguna RECIST 1.1 alusel määratletud progresseeruv haigus, viidi 150 (73,9%) patsienti üle ravile tsempiimabiga.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Esmase vaheanalüüsi jälgimise kestuse mediaan oli mõlemas ravirühmas 13,1 kuud. PD-L1 $\geq 50\%$ populatsioonis oli mediaanne jälgimise kestus CEM ravirühmas 10,8 kuud (kvartiilide vahe [IQR] 7,7-15,8) ja PDC ravirühmas 10,9 kuud (IQR 7,8-15,6).</p> <p>Pikaajalise jälgimise (3-aasta) kestuse mediaan oli CEM ravirühmas 37,1 kuud (IQR 32,6-44,3) ja PDC ravirühmas 37,1 kuud (IQR 32,7-44,2). PD-L1 $\geq 50\%$ populatsioonis oli mediaanne jälgimise kestus CEM ravirühmas 34,9 kuud (IQR 31,6-39,9) ja PDC ravirühmas 35,0 kuud (IQR 31,9-39,7).</p> <p>Pikaajalise jälgimise (5-aasta) mediaanne kestus oli 59,6 kuud (46,5-78,9). Selle andmelõike kuupäevaks oli 16. jaanuar 2024 ning tulemused esitleti septembris 2024 USA-s San Diegos toimunud Maailma Kopsuvähi Konverentsil.</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund	<p>Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elumus (OS) ja progressioonivaba elumus (PFS) pimendatud sõltumatu keskse hinnanguna, kasutades RECIST 1.1. tulemusi hinnati nii PD-L1 $\geq 50\%$ kui ka ITT populatsioonis.</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><u>Esmane vaheanalüüs:</u></p> <p>Uuring näitas tsempiimabile randomiseeritud patsientide üldise elumuse ja progressioonivaba elumuse statistiliselt olulist paranemist võrreldes keemiaraviga.</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS <p><i>PD-L1 $\geq 50\%$ populatsioon:</i></p> <p>Mediaanset OS-i CEM ravirühmas ei saavutatud (95% usaldusvahemik [CI] 17,9– ei ole hinnatav [NE]) ja PDC ravirühmas oli see 14,2 kuud (11,2–17,5; riskitiheduse suhe [HR] 0,57; 95% CI 0,42–0,77; p=0,0002; Joonis 2A).</p>

CEM-ravi OS-i kasulikkus ilmnes ka **pea kõigis alarühmades**, välja arvatud naissoost patsientide seas, mis võis olla tingitud madalast patsientide hulgast antud alarühmas (Joonis 3C).

ITT populatsioon:

CEM-ravirühmas mõõdeti oluline OS-i paranemine: mediaanne OS oli **22,1 kuud** (95% CI 17,7 – NE) versus **14,3 kuud** PDC rühmas (11,7–19,2; HR 0,68 [0,53–0,87]; **p=0,002**).

- **PFS**

PD-L1 ≥50% populatsioon:

PFS-i mediaan oli CEM rühmas **8,2 kuud (95% CI 6,1–8,8)** ja PDC rühmas **5,7 kuud** (4,5–6,2) (Joonis 2B).

CEM-ravi PFS-i kasulikkus ilmnes **kõigis alarühmades** (Joonis 3D).

ITT populatsioon:

CEM-monoteraapia tulemuseks oli statistiliselt oluliselt paranenud PFS mediaaniga **6,2 kuud** (4,5–8,3) võrreldes PDC ravirühmaga, kus PFS mediaan oli **5,6 kuud** (4,5–6,1; **HR 0,59** [0,49–0,72]; **p<0,0001**).

Pikaajaline analüüs: 3-aasta tulemused

Ravi tsemiplimabiga pikendas ka 3-aasta jälgimisperioodi lõpus oluliselt patsientide elumust võrreldes keemiaraviga.

- **OS**

PD-L1 ≥50% populatsioon:

Mediaanne OS CEM ravirühmas oli **26,1 kuud (95% CI 22,1–31,8)** võrreldes **13,3 kuuga** (10,5–16,2) PDC rühmas (HR 0,57, 95% CI 0,46–0,71; **p<0,0001**; Joonis 4A).

OS-i alarühmade analüüs näitas **üleüldist OS-i paranemist kõigis analüüsitud alarühmades** (Joonis 4B).

ITT populatsioon:

Mediaanne OS oli **23,4 kuud** (95% CI 19,4–27,4) CEM rühmas versus **13,7 kuud** (11,2–16,2) PDC rühmas (**HR 0,63**, 95% CI 0,52–0,77; **p<0,0001**) ja OS-i HR-id eelistasid üldiselt CEM-i ka **kõigis analüüsitud alarühmades**.

- **PFS**

PD-L1 ≥50% populatsioon:

CEM näitas PFS-i märkimisväärset paranemist võrreldes PDC-ga: PFS-i mediaan CEM-rühmas oli **8,1 kuud** (95% CI 6,2–8,8) versus **5,3 kuud** (4,3–6,1) PDC rühmas (**HR 0,51**, 95% CI 0,42–0,62; **p<0,0001**; Joonis 5A).

PFS-i alarühmade analüüs näitas ka üldiselt paranenud PFS-i **kõigis CEM-ravi saanud patsientide alarühmades** (Joonis 5B).

ITT populatsioon:

PFS-i mediaan oli **6,3 kuud** (95% CI 4,6–8,3) CEM-rühmas versus **5,3 kuud** (4,3–6,0) PDC-rühmas (**HR 0,56**, 0,47–0,67; **p<0,0001**) ja PFS HR-id eelistasid üldiselt CEM-i ka **kõigis analüüsitud alarühmades**.

Pikaajaline analüüs: 5-aasta tulemused

Uuringu 5-aasta jälgimisperioodi tulemused näitavad, et ravi tsemiplimabiga tagab püsivad elumuskasu võrreldes keemiaraviga.

- **OS**

PD-L1 ≥50% populatsioon:

Mediaanne OS CEM ravirühmas oli **26,1 kuud (95% CI 22,1–31,9)** võrreldes **13,3 kuuga** (10,5–16,2) PDC rühmas (HR 0,585, 95% CI 0,476–0,718; **p<0,0001**; Joonis 6).

Tsemiplimabi OS kasu varieerus sõltuvalt PD-L1 ekspressiooni tasemest (Joonis 8). Patsiendid, kelle PD-L1 oli ≥90%, said suurima kliinilise kasu: mediaanne OS oli CEM-rühmas 38,8 kuud (95% CI, 22,9-NE) ja PDC rühmas 13,7 kuud (95% CI, 8,8–20,6). PD-L1 ≥50%–≥60% patsientide populatsiooni **mediaanne OS oli CEM ravirühmas 19,5 kuud (95% CI, 13,2-25,5)** ja PDC rühmas **14,0 kuud (95% CI, 10,1-19,3)**.

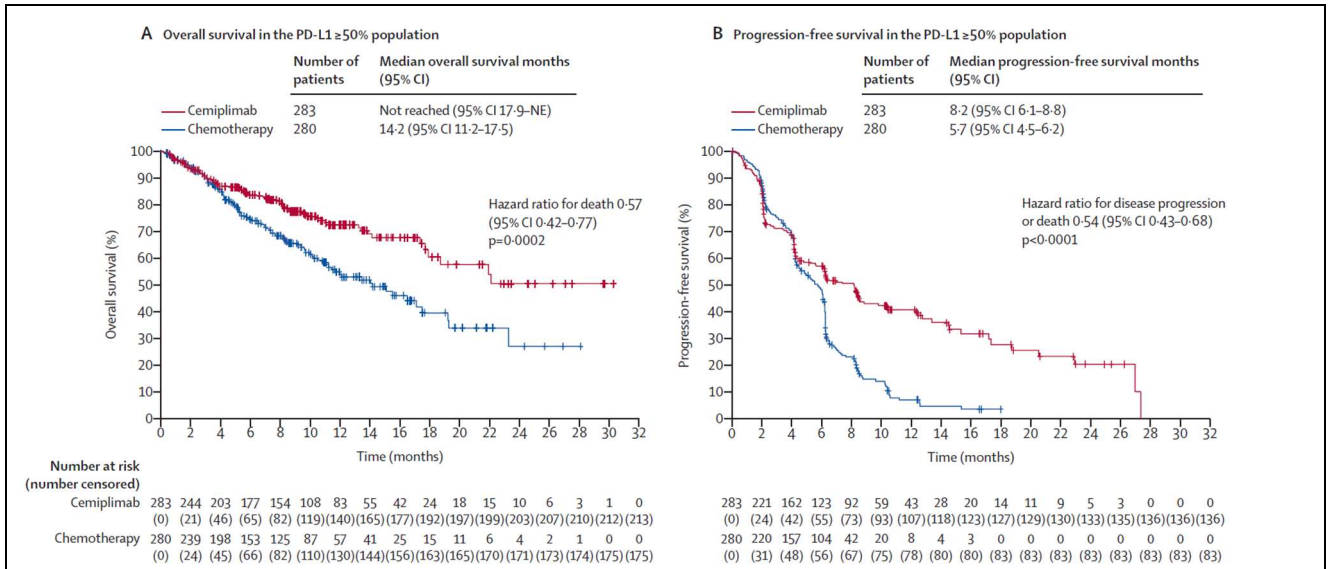
OS-i alarühmade analüüs näitas jätkuvat **üleüldist OS-i paranemist kõigis analüüsitud alarühmades** (Joonis 9).

- **PFS**

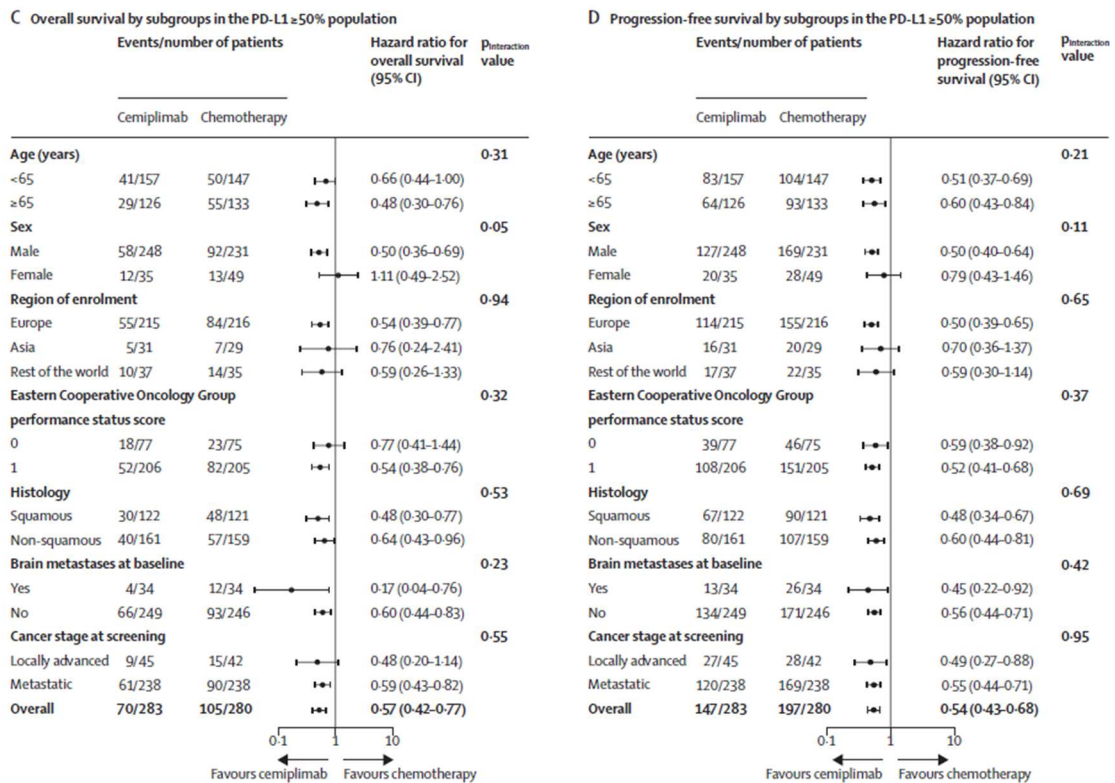
PD-L1 ≥50% populatsioon:

PFS-i paremus CEM ravirühmas oli võrreldes PDC-ga püsiv: PFS-i mediaan oli CEM ravirühmas **8,1 kuud** (95% CI 6,2–8,8) ja PDC rühmas **5,3 kuud** (4,3–6,1) (**HR 0,500**, 95% CI 0,409–0,610; **p <0,0001**; Joonis 7).

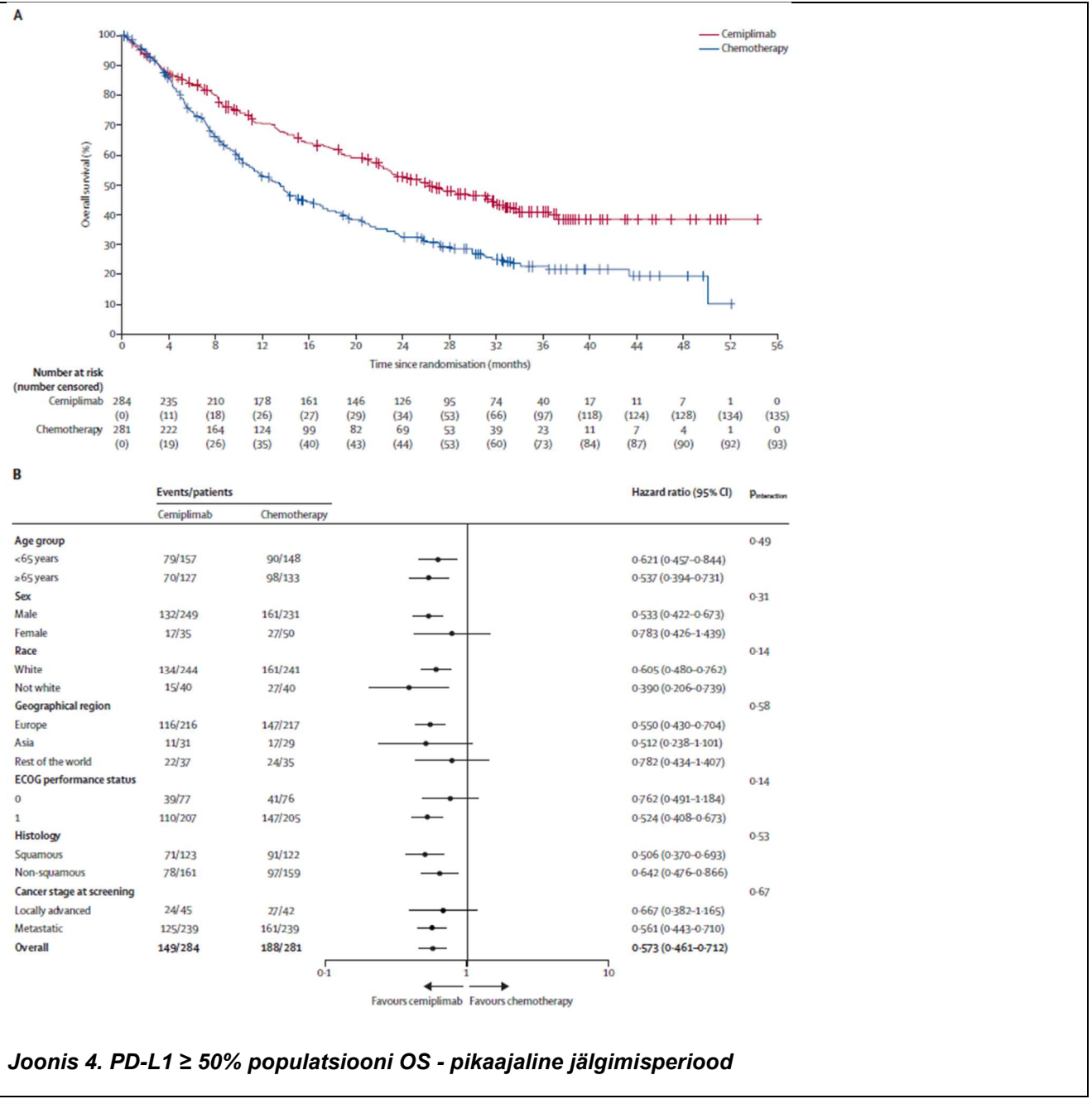
PFS-i alarühmade analüüs näitas jätkuvalt üldiselt paranenud PFS-i **kõigis CEM-ravi saanud patsientide alarühmades** (Joonis 9).

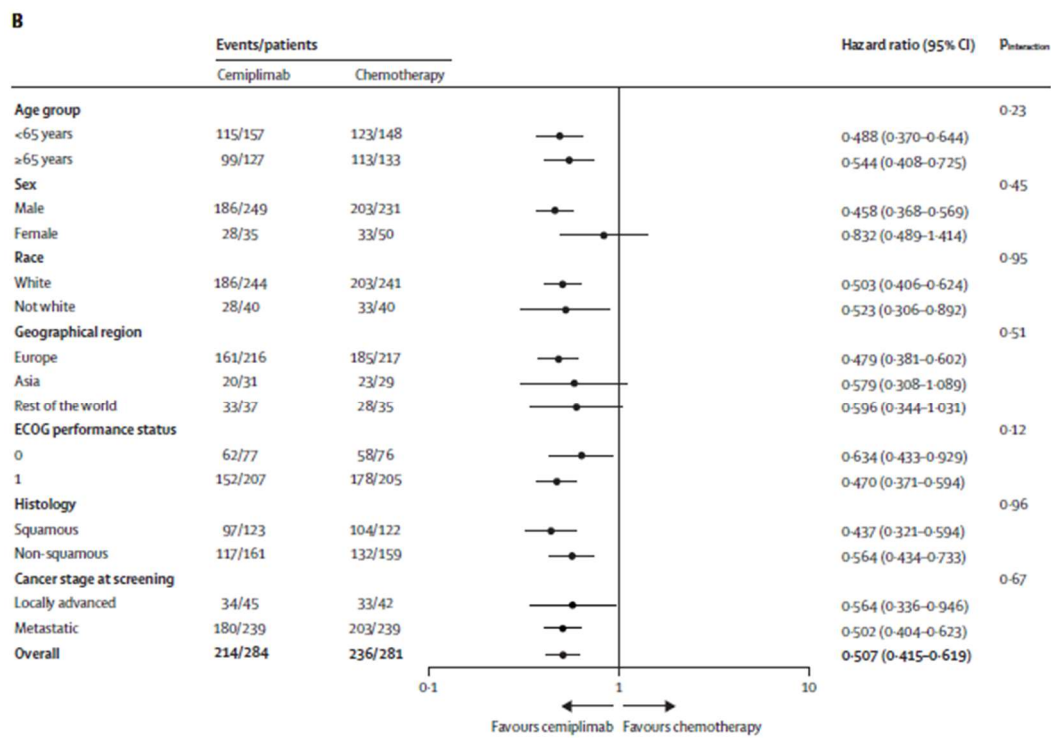
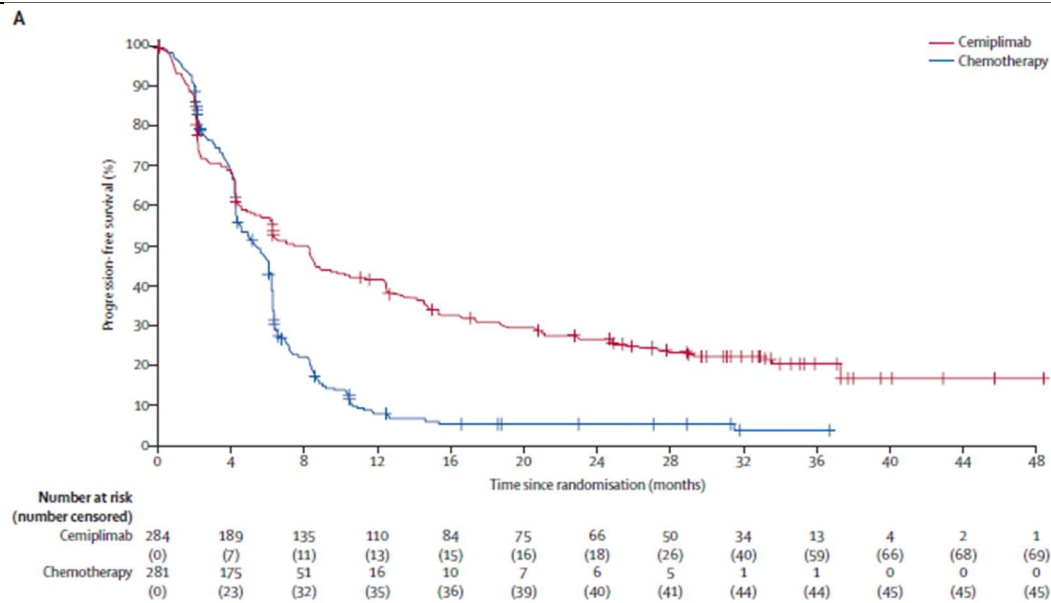


Joonis 2. Kaplan-Meieri hinnangud OS-i ja PFS-i kohta PD-L1 ≥50% populatsioonis (esmane vaheanalüüs)

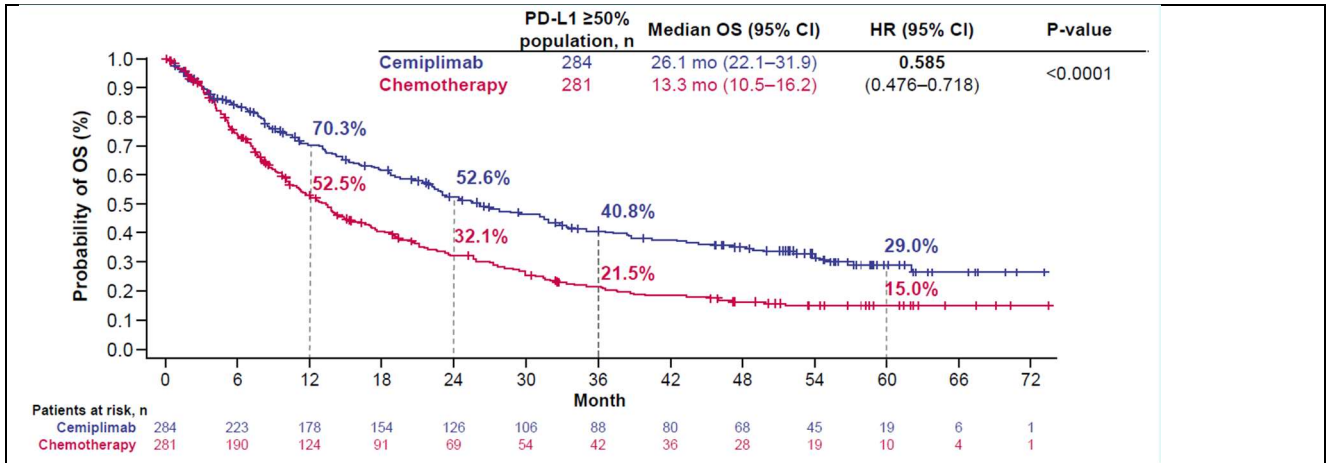


Joonis 3. PD-L1 ≥ 50% populatsiooni OS ja PFS, alarühmade analüüs (esmane vaheanalüüs)

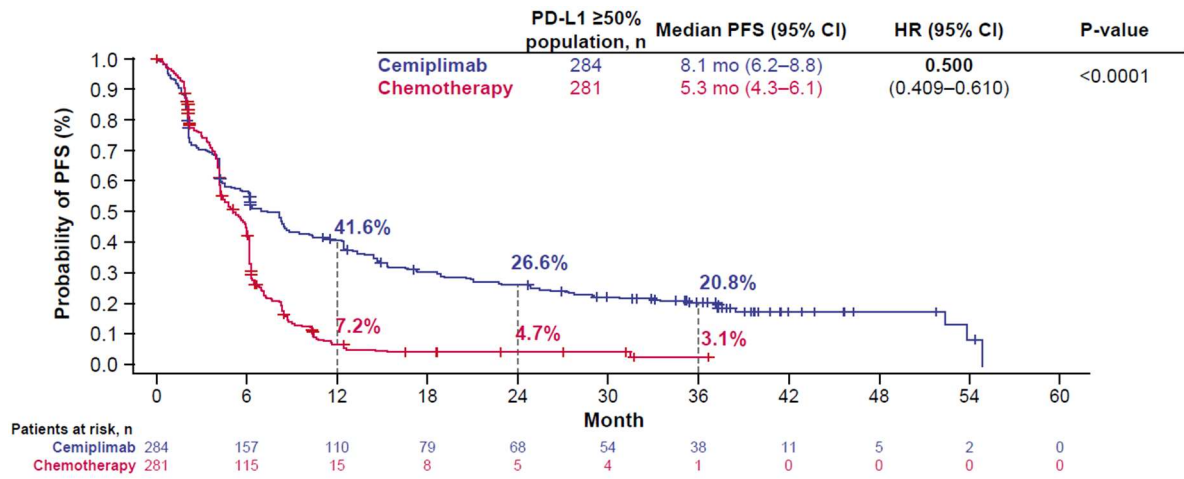




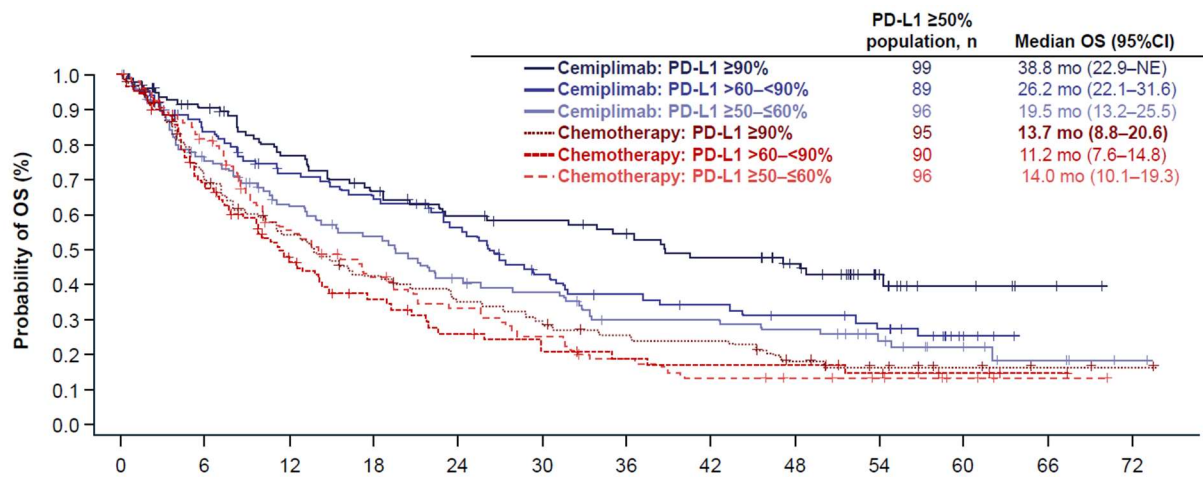
Joonis 5. PD-L1 ≥ 50% populatsiooni PFS - pikaajaline jälgimisperiod



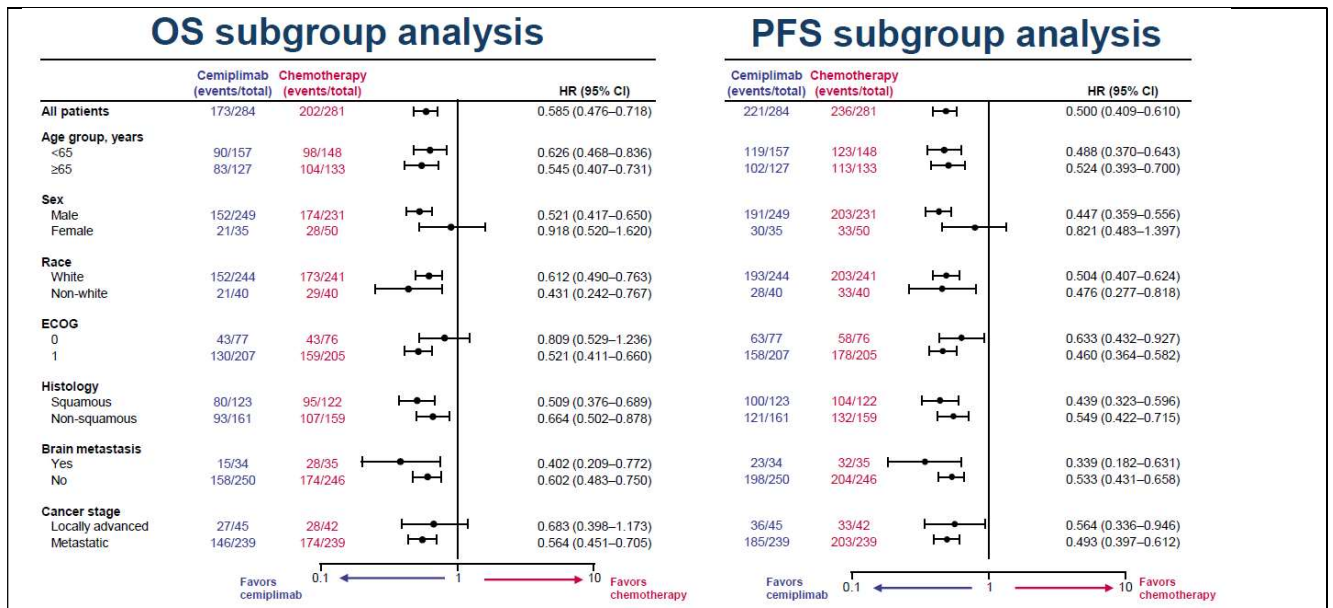
Joonis 6. OS, 5-aasta tulemused



Joonis 7. PFS, 5-aasta tulemused



Joonis 8. OS PD-L1 rühmade lõikes, 5-aasta tulemused



Joonis 9. OS ja PFS alarühmade lõikes, 5-aasta tulemused

4.2.7 Teised tulemusnäitajad
Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

Peamine teine tulemusnäitaja oli objektiivse ravivastuse määr (ORR). Lisaks hõlmasid teised tulemusnäitajad ravivastuse kestust (DOR) ja HRQoL-i.

Algtasemel ja iga ravitsükli 1. päeval anti patsientidele Euroopa Vähi Uurimise ja Ravi Organisatsiooni elukvaliteedi Core 30 (QLQ-C30) ja kopsuvähi mooduli (QLQ-LC13) küsimustikud. QLQ-C30 hindab möödunud nädala HRQoL-i, kasutades selleks GHS/QOL-i skaalat ja viite funktsioneerimise (füüsiline, rolli-, kognitiivne, emotsionaalne ja sotsiaalne) ja kaheksat sümptomi (väsimus, valu, iiveldus/oksendamine, düspnoe, unetus, isutus, kõhukinnisus ja kõhulahtisus) skaalat. Tulemused teisendatakse skaalaks 0–100; kõrged funktsioneerimise ja GHS/QOL-i ning madalad sümptomite skoorid näitavad paremaid tulemusi. Kliiniliselt oluliseks peetakse ≥ 10 punkti suurust muutust.

Tulemusi hinnati nii PD-L1 $\geq 50\%$ kui ka ITT populatsioonis.

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Esmane vaheanalüüs:

Uuringu tulemused näitavad, et CEM parandas oluliselt nii DORi, ORRi kui ka HRQoL-i.

PD-L1 $\geq 50\%$ populatsioon:

- **ORR**
CEM= 39% (111/283) (95% CI 34–45)
PDC= 20% (57/28) (95% CI 16–26)
- **DOR**
CEM=16,7 kuud (95% CI 12,5–22,8)
PDC=6,0 kuud (4,3–6,5)
- **HRQoL**

Keskmine algtaseme QLQ-C30 ja QLQ-LC13 skoor oli ravirühmades sarnane. **CEM andis enamiku QLQ-C30 ja QLQ-LC13 skaalade ning füüsilise ja emotsionaalse funktsioneerimise skaalade kaudu mõõdetud sümptomite puhul oluliselt suurema kasu kui PDC**, ilma oluliste muutusteta muudel toimimisskaaladel. **CEM-raviga paranes oluliselt haigusega seotud väsimussümpptom**, mis on NSCLC-ga patsientide hinnangul üks funktsioonile ja terviseiga seotud elukvaliteedile kõige enam mõjusamaid sümptomeid. Lisaks paranesid oluliselt perifeerne neuropaatia ja alopeetsia, mis on keemiaraviga seotud peamised raviga seotud sümptomid. CEM-i seostati ka düspnoe (nii QLQ-C30 kui ka QLQ-LC13), köha ja rindkerevalu definitiivse halvenemise riski olulise vähenemisega. Rühmade vahelised erinevused näitasid CEM-ist olulist kasu võrreldes PDC-ga peamiste haigusega seotud sümptomite osas. GHS/QOL-i märkimisväärses paranemisest CEM-raviga teatati juba 2. tsükli (kõik kahepoolne nominaalne $p < 0,05$) (Joonis 10).

CEMi ravieeliseid toetas ka definitiivse halvenemise viivitus (määratletud kui aeg randomiseerimisest kliiniliselt olulise halvenemiseni [st ≥ 10 -punktiline muutus] võrreldes algtasemega, mis püsis kõigil järgnevatel ajahetkedel või millele järgnes patsiendi katkestamine pärast halvenemist) kõikidel QLQ C30 funktsioneerimisskaaladel võrreldes PDC-ga, samuti on sellise halvenemise risk väiksem (kõik kahepoolne nominaalne $p < 0,05$; Joonis 11). Samuti oli CEM-ravi saanud patsientidel oluliselt väiksem risk definitiivse seisundi halvenemiseks võrreldes PDC-ga haigusega seotud peamiste sümptomite (düspnoe, köha, valu rinnus, valu teistes kehaosades ja väsimus), samuti perifeerse neuropaatia, alopeetsia, raviga seotud sümptomite nagu iivelduse/oksendamise, isutuse, kõhukinnisuse ja kõhulahtisuse osas (kõik kahepoolne nominaalne $p < 0,05$) (Joonis 11).

Pikaajaline analüüs: 3-aasta tulemused

CEM-ravi saanud patsientide ORR oli enam kui kahekordne ning DOR oli neli korda pikem kui PDC-ga ravitud patsientidel.

PD-L1 $\geq 50\%$ populatsioon:

- **ORR**

CEM= 46% (132/284) (95% CI 41–53)

PDC= 21% (59/281) (95% CI 16–26)

Šansisuhe (OR) 3,264 (2,255–4,724); $p < 0,0001$

- **DOR**

CEM= 23,6 kuud (95% CI 16,8–33,0)

PDC= 5,9 kuud (95% CI 4,3–6,5)

ITT populatsioon:

- **ORR**

CEM= 42% (151/357) (95% CI 37,1–47,6)

PDC= 21% (76/355) (95% CI 17,3–26,0)

OR 2,691 (1,936–3,740); $p < 0,0001$

- **DOR**

CEM= 23,6 kuud (95% CI 18,6–33,0)

PDC= 5,9 kuud (95% CI 4,3–6,3)

Pikaajaline analüüs: 5-aasta tulemused

ORR kasu püsis CEM ravirühmas ka 5-aasta jälgimisperioodi ajal ning DOR tulemused paranesid täiendavalt.

PD-L1 ≥50% populatsioon:

- **ORR**

CEM= 46,5% (95% CI 40,6–52,5)

PDC= 20,6% (95% CI 16,1-25,8)

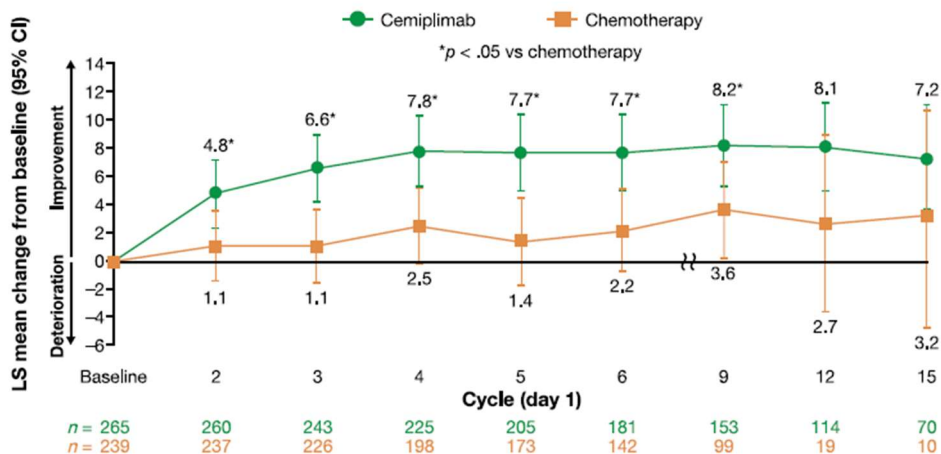
Šansisuhe (OR) 3,34; P<0,0001

Lisaks näitasid tulemused, et ORR-kasu tõusis vastavalt PD-L1 ekspresioonitasemele. Patsiendid, kelle PD-L1 oli ≥90% oli kliiniline kasu suurim: CEM-rühma ORR oli **60% (95% CI, 50,3-70,3)** ja PDC ravirühmas **17,9% (95% CI, 10,8-27,1) (OR 7,08)**. PD-L1 ≥50%-≥60% patsientide populatsioonis oli ORR CEM ravirühmas **34,4% (95% CI, 25,0-44,8)** ja **21,9% (95% CI, 14,1-31,5)** PDC rühmas (**OR 1,86**).

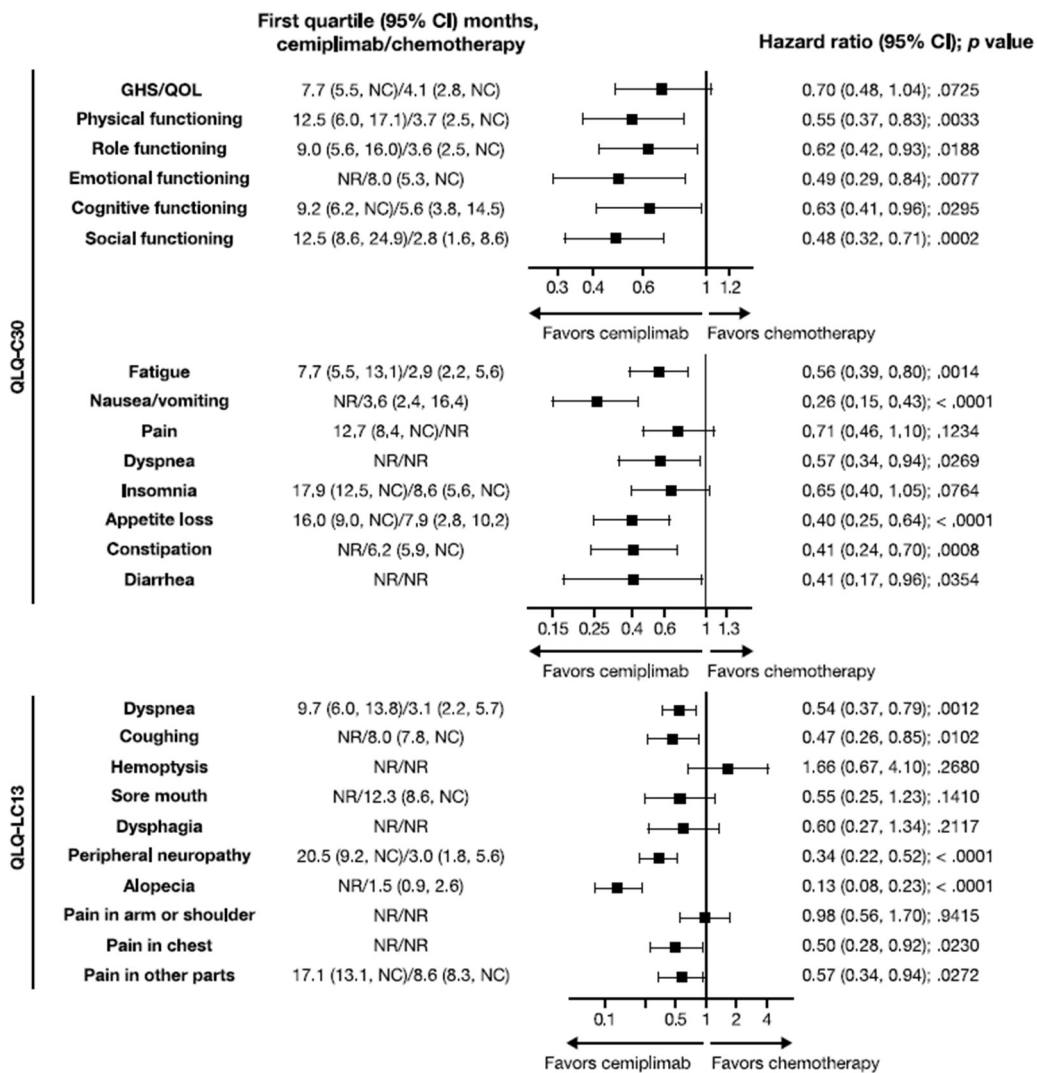
- **DOR**

CEM= 24,1 kuud (95% CI 16,8–33,2)

PDC= 5,9 kuud (95% CI 4,3–6,4)



Joonis 10. Hinnanguline QLQ-C30 GHS/QOL muutus algtasemest igas tsüklis



Joonis 11. Definiitivse halvenemise viivitus uuringu kestel, näidatud kui aeg sündmuseni (esimene kvartiil) ja sündmuse tõenäosus (riskitiheduse suhe)

EMPOWER-Lung 3: NSCLC esimese rea ravi tsemitimabi ja platinapõhise keemiaravi kombinatsiooniga [9,10]	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	<p>Kokku kaasati uuringusse 466 patsienti, kellest 312 patsienti randomiseeriti tsemitimabi (CEM) + keemiaravi (PDC) ravirühma (CEM+PDC) ja 154 patsienti platseebo (PBO) + keemiaravi (PDC) rühma (PBO+PDC). Kaasamise kriteeriumite hulka kuulusid vanus vähemalt 18 aastat; histoloogiliselt või tsütoloogiliselt kinnitatud IIIB, IIIC (kui ei ole definitiivse kemoradiatsiooni kandidaat) või IV staadiumi lamerakuline või mittelamerakuline NSCLC; vähemalt üks radiograafiliselt mõõdetav haiguskolle, ECOG PS ≤1 ja eeldatav eluiga vähemalt 3 kuud.</p> <p>Randomiseerimine stratifitseeriti histoloogia (mittelamerakuline või lamerakuline) ja PD-L1 ekspressiooni (< 1% või 1% kuni 49% või ≥50%) alusel.</p> <p>Algnäitajad olid mõlema ravirühma vahel üldiselt tasakaalus; 42,9% (n = 200) patsientidest oli lamerakujulise histoloogiaga, 84,3% (n = 393) patsientidest oli ECOG PS 1 ja 14,8%-il (n = 69) patsientidest oli haigus lokaalselt levinud.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Patsiendid said 350 mg tsemitimabi intravenoosselt iga 3 nädala järel 108 nädala jooksul pluss platinapõhist keemiaravi iga 3 nädala järel 4 tsükli jooksul.</p> <p>Ravi tsemitimabiga jätkati kuni RECIST 1.1 järgi määratletud progresseeruva haiguseni, mittevastuvõetava toksilisuseni või 108 nädalat.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Uuringu võrdlusravi oli platseebo kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga. Platseebot manustati intravenoosselt iga 3 nädala järel 108 nädala jooksul pluss platinapõhist keemiaravi iga 3 nädala järel 4 tsükli jooksul.</p> <p>Keemiaravi koosnes karboplatiini või tsisplatiini kombinatsioonist paklitakseeli või pemetrekseediga koos kohustuslike pemetrekseedi säilitusravi skeemidega.</p> <p>Ravi platseeboga jätkati kuni RECIST 1.1 järgi määratletud progresseeruva haiguseni, mittevastuvõetava toksilisuseni või 108 nädalat.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Esmase analüüsi jälgimisperiod: mediaan CEM + PDC ravirühmas 16,3 kuud, PBO + PDC ravirühmas 16,7 kuud.</p> <p>Pikaajalise jälgimise analüüsi jälgimisperiod: mediaan vastavalt 28,4 kuud ja 28,7 kuud.</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	<p>Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elumus (OS).</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><u>Esmane analüüs</u></p> <p>CEM + PDC pikendas oluliselt elumust võrreldes PDC monoterapiaga. Mediaanne OS CEM + PDC rühmas oli 21,9 kuud (95% CI, 15,5 – mitte hinnatav (NE)) versus 13,0 kuud (95% CI, 11,9–16,1) PBO + PDC ravirühmas (HR = 0,71; 95% CI, 0,53–0,93; P = 0,014) (Joonis 12A).</p> <p>Kuigi uuring ei olnud disainitud tuvastamiseks erinevusi etteantud alarühmades, täheldati OS-i arvulisi paranemisi mõlemas histoloogilises alarühmas:</p>

- **Lamerakulise histoloogia** alarühmas oli mediaanne OS **21,9 kuud** (95% CI, 15,6–NE) CEM + PDC ja **13,8 kuud** (95% CI, 9,3–18,0) PBO + PDC rühmas (**HR = 0,56**; 95% CI, 0,37–0,84).
- **Mittelamerakulise histoloogia** alarühmas oli mediaanne OS **15,8 kuud** (95% CI, 13,7–NE) CEM rühmas versus **13,0 kuud** (95% CI, 10,0–NE) PBO + PDC rühmas (**HR = 0,79**; 95% CI, 0,54–1,14).

Teistes eelnevalt määratletud alarühmades eelistasid OS hinnangud järjekindlalt CEM + PDC ravi, välja arvatud naistel, mittesuitsetajatel ja PD-L1 <1% patsientidel (Joonis 12B). Olulise märkusena kattusid nende kolme väikese valimiga alarühmade patsiendid suurel määral ning teistes tulemusnäitajates erinevusi ei täheldatud, mis viitab varasemale raviefektile.

Pikaajalised tulemused

CEM + PDC ravi pikendas oluliselt patsientide elumust võrreldes PBO + PDC-ga. Mediaanne OS CEM + PDC-ga oli **21,1 kuud** (95% CI: 15,9–23,5) ja PBO + PDC-ga **12,9 kuud** (95% CI: 10,6–15,7) (**HR = 0,65**, 95% CI: 0,51–0,82, **p = 0,0003**) (Joonis 13A). OS-i hinnangud eelistasid CEM + PDC-d enamikus eelnevalt määratletud alarühmades, sealhulgas nii lamerakulise kui ka mittelamerakulise histoloogiaga patsientide seas (Joonis 13B).

OS PD-L1 alarühmade lõikes

CEM + PDC mediaanne OS:

- **PD-L1 ≥ 50%** oli 23,5 kuud (95% CI: 17,9 – NE),
- **PD-L1 1 - 49%** oli 23,2 kuud (95% CI: 18,1–27,2)
- **PD-L1 < 1%** oli 12,8 kuud (95% CI: 9,6–15,6).

PBO + PDC mediaanne OS:

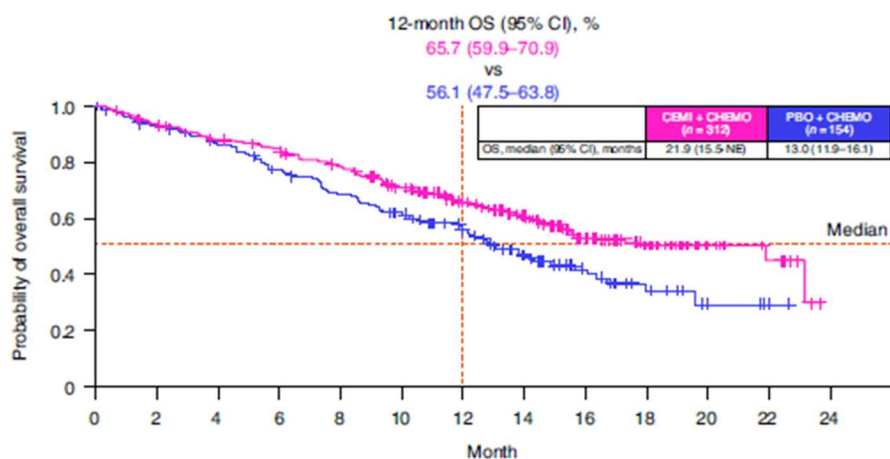
- **PD-L1 ≥ 50%** 14,4 kuud (95% CI: 9,3–19,5), HR 0,56 (95% CI: 0,36–0,86)
- **PD-L1 1 - 49%** 12,0 kuud (95% CI: 8,3–15,7), HR 0,50 (95% CI: 0,34–0,74)
- **PD-L1 < 1%** 14,2 kuud (95% CI: 9,1–18,0), HR 0,94 (95% CI: 0,62–1,42).

OS histoloogia alarühmade lõikes

Lamerakulise NSCLC-ga patsientidel (n = 200) oli mediaanne OS 2-aastase jälgimise tulemusel CEM + PDC rühmas **22,3 kuud** (95% CI: 15,7–27,2) ja PBO + PDC rühmas **13,8 kuud** (95% CI: 9,3–18,0) (**HR = 0,61**, 95% CI: 0,42–0,87).

Mittelamerakulise NSCLC-ga patsientidel (n = 266) oli mediaanne OS CEM + PDC rühmas **19,4 kuud** (95% CI: 14,0–23,5) ja PBO + PDC rühmas **12,4 kuud** (95% CI: 10,1–16,1) (**HR = 0,64**, 95% CI: 0,47–0,88).

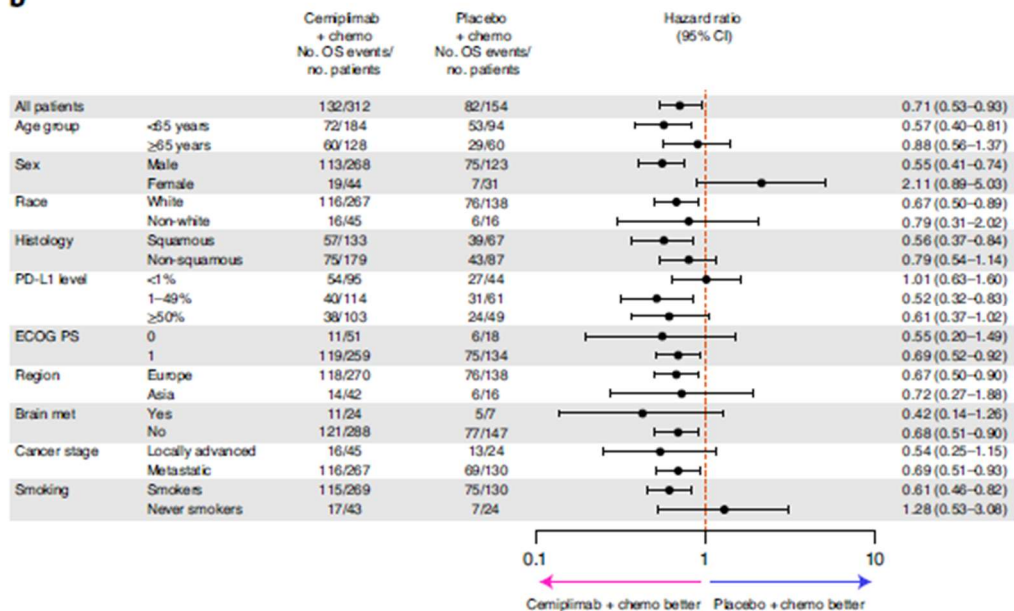
a



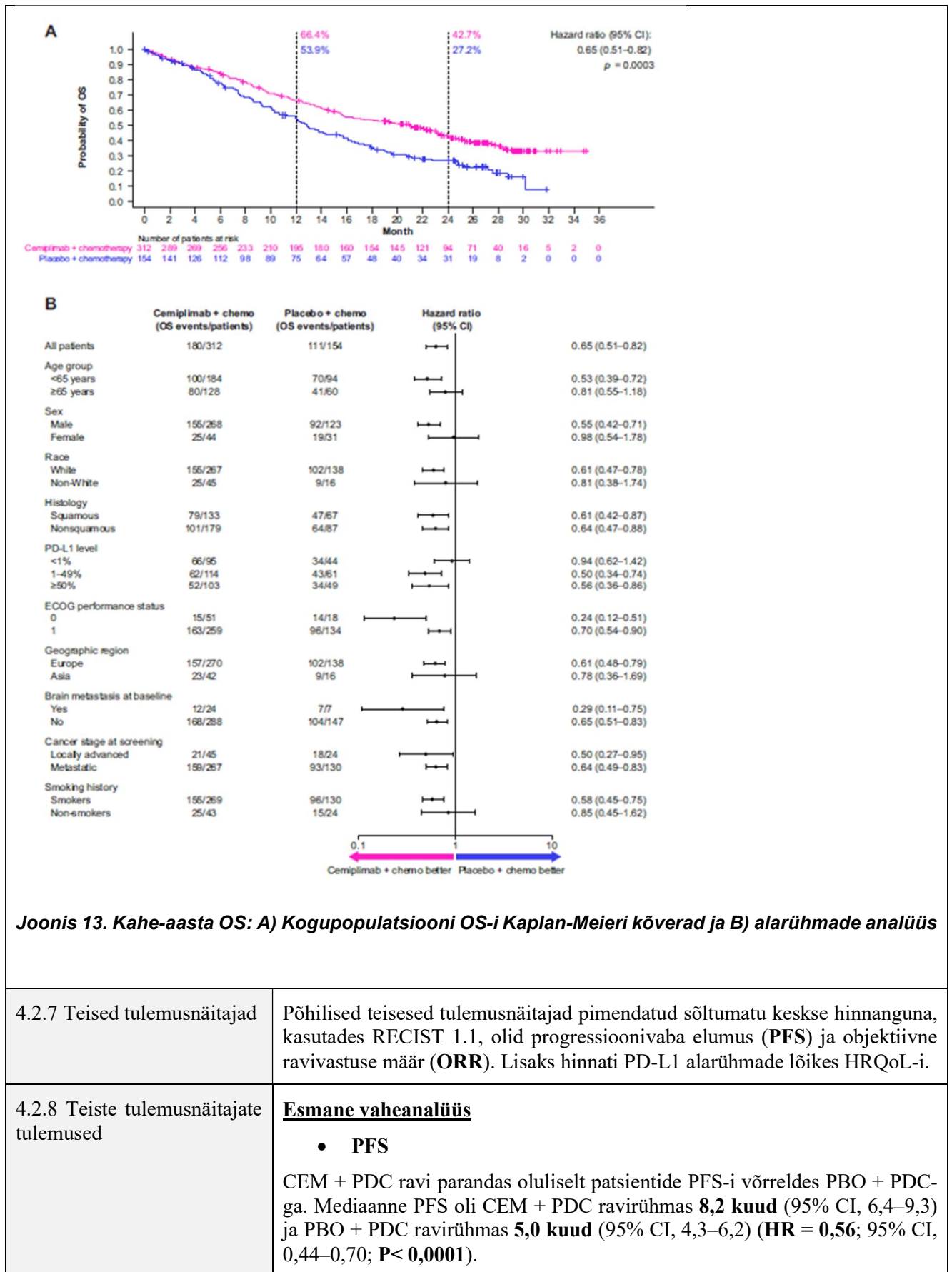
No. at risk:

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Cemiplimab + chemo (n = 312)	312	289	269	256	233	199	162	131	86	52	18	8	0
Placebo + chemo (n = 154)	154	141	126	112	98	85	65	46	26	14	5	2	0

b



Joonis 12. OS andmed CEM + PDC ja PBO + PDC ravirühmade lõikes (esmane analüüs). A) Kaplan-Meieri OS kõverad kõigil patsientidel; B) alarühmade OS analüüs



PFS-i tulemused olid CEM + PDC ravi foonil paremad kõigis eelnevalt määratletud alarühmades (Joonis 14).

- **ORR**

CEM + PDC raviga saavutati pea kahekordne paranemine ORR tulemuses võrreldes PBO + PDC-ga. ORR sõltumatu keskse hinnangu alusel oli **43,3%** (95% CI, 37,7–49,0) CEM + PDC ravirühmas, täielikku ravivastust (CR) täheldati **2,6%-il** patsientidest (8/312) ja osalist ravivastust (PR) täheldati 40,7%-il patsientidest (127/312) (Tabel 1). PBO + PDC ravi korral oli ORR **22,7%** (95% CI, 16,4–30,2), millest kõik ravivastused olid PR.

Mediaanne DOR CEM + PDC rühmas oli 15,6 kuud (95% CI, 12,4–NE) versus 7,3 kuud (95% CI, 4,3–12,6) PBO + PDC rühmas (Joonis 15A).

ORR-i tulemused eelistasid järjekindlalt CEM + PDC ravi ka eelmääratletud alarühmades (Joonis 15B). CEM + PDC rühmas esines järjekindel seos ORR-i ja PD-L1 algtaseme ekspressiooni vahel, ning eelised võrreldes PBO + PDC-ga ilmnesisid kõigil PD-L1 algtaseme ekspressioonitasemetel.

Pikaajalised tulemused

- **PFS**

CEM + PDC ravi näitas PFS-i märkimisväärset paranemist. Mediaanne PFS CEM + PDC ravirühmas oli **8,2 kuud** (95% CI: 6,4–9,0) ja PBO + PDC rühmas **5,5 kuud** (95% CI: 4,3–6,2) (**HR = 0,55**, 95% CI: 0,44–0,68, **p < 0,0001**) (Joonis 16A). PFS-i hinnangud kõigis eelnevalt määratletud alarühmades eelistasid järjekindlalt CEM + PDC ravi (Joonis 16B).

PFS PD-L1 alarühmade lõikes

CEM + PDC mediaanne PFS:

- **PD-L1 ≥ 50%** 10,8 kuud (95% CI: 6,7–15,2)
- **PD-L1 1 - 49%** 8,2 kuud (95% CI: 6,3–10,4)
- **PD-L1 < 1%** 6,2 kuud (95% CI: 4,4–8,3).

PBO + PDC mediaanne PFS:

- **PD-L1 ≥ 50%** 5,5 kuud (95% CI: 4,3–6,3), HR 0,48 (95% CI: 0,32–0,72)
- **PD-L1 1 - 49%** 6,1 kuud (95% CI: 4,1–7,0), HR 0,48 (95% CI: 0,34–0,68)
- **PD-L1 < 1%** 4,4 kuud (95% CI: 4,2–6,2), HR 0,73 (95% CI: 0,50–1,08).

PFS histoloogiliste alarühmade lõikes

- Mediaanne PFS **lamerakulise histoloogiaga** patsientidel oli CEM + PDC rühmas 8,2 kuud (95% CI: 6,3–10,4) ja PBO + PDC rühmas 4,9 kuud (95% CI: 4,1–6,2) (HR = 0,56, 95% CI: 0,41–0,78).
- Mediaanne PFS-i **mittelamerakulise histoloogiaga** patsientidel oli CEM + PDC rühmas 7,9 kuud (95% CI: 6,3–10,3) ja PBO + PDC rühmas 5,7 kuud (95% CI: 4,3–6,2) (HR = 0,53, 95% CI: 0,39–0,71).

- **ORR**

ORR tulemus oli CEM + PDC ravi foonil pea kahekordne võrreldes PBO + PDC-ga. ORR sõltumatu keskse hinnangu alusel oli CEM + PDC rühmas **43,6%** (95% CI: 38,0–49,3) versus **22,1%** (95% CI: 15,8–29,5) PBO + PDC rühmas (**p < 0,0001**). CEM + PDC ravirühmas täheldati CR-sid ja PR-sid vastavalt **4,2%-il** (13/312) ja **39,4%-il** (123/312) patsientidest. PBO + PDC rühmas täielikud ravivastused puudusid. Kõigis eelnevalt määratletud alarühmades eelistasid ORR-i tulemused järjekindlalt CEM + PDC ravi (Joonis 17).

ORR PD-L1 alarühmade lõikes

ORR oli CEM + PDC ravirühmas arvuliselt kõrgem kõigis kolmes PD-L1 alarühmas:

- PD-L1 \geq 50%: CEM + PDC 53,4% versus PBO + PDC 26,5%
- PD-L1 1% – 49%: CEM + PDC 43,0% versus PBO + PDC 19,7%
- PD-L1 < 1%: CEM + PDC 33,7% versus PBO + PDC 20,5%

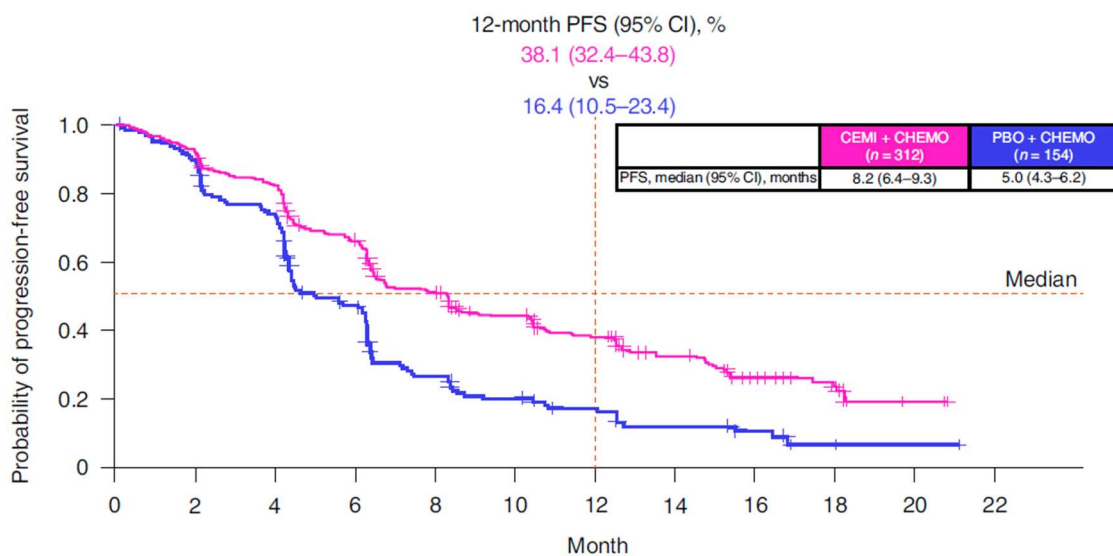
- **DOR**

CEM + PDC-ga ravitud patsientide ravivastuse kestus oli üle kahe korra pikem kui PBO + PDC-ga ravitud patsientidel. Mediaanne DOR CEM + PDC ravirühmas oli **16,4 kuud** (95% CI: 13,1–18,9) ja PBO + PDC ravirühmas **7,3 kuud** (95% CI: 4,2–11,3).

- **HRQoL**

Kõigis kolmes PD-L1 alarühmas esines valu ja alopeetsia statistiliselt oluline viivitus definiitvise kliiniliselt olulise halvenemise alguses, eelistades CEM + PDC võrreldes PBO + PDC ravirühmaga. Kõigis kolmes PD-L1 alarühmas eelistasid erinevused üldises muutuses algtaasemest ja GHS/QoL lõpliku kliiniliselt olulise halvenemise alguse viivituses arvuliselt CEM + PDC ravi. Ravirühmade võrdlemisel ei andnud ükski analüüs statistiliselt olulisi PBO + PDC ravirühma eelistanud PRO tulemusi mis tahes QLQ-C30 või QLQ-LC13 skaalal. Kõigis kolmes PDL1 alarühmas täheldati mitmete vähiga seotud ja kopsuvähiga seotud funktsioonide ja sümptomite olulist üldist paranemist ja definiitvise kliiniliselt olulise halvenemise hilinenud algust. Nominaalsed p väärtused <0,05 saavutati kõigi ülalmainitud oluliste PRO tulemuste puhul.

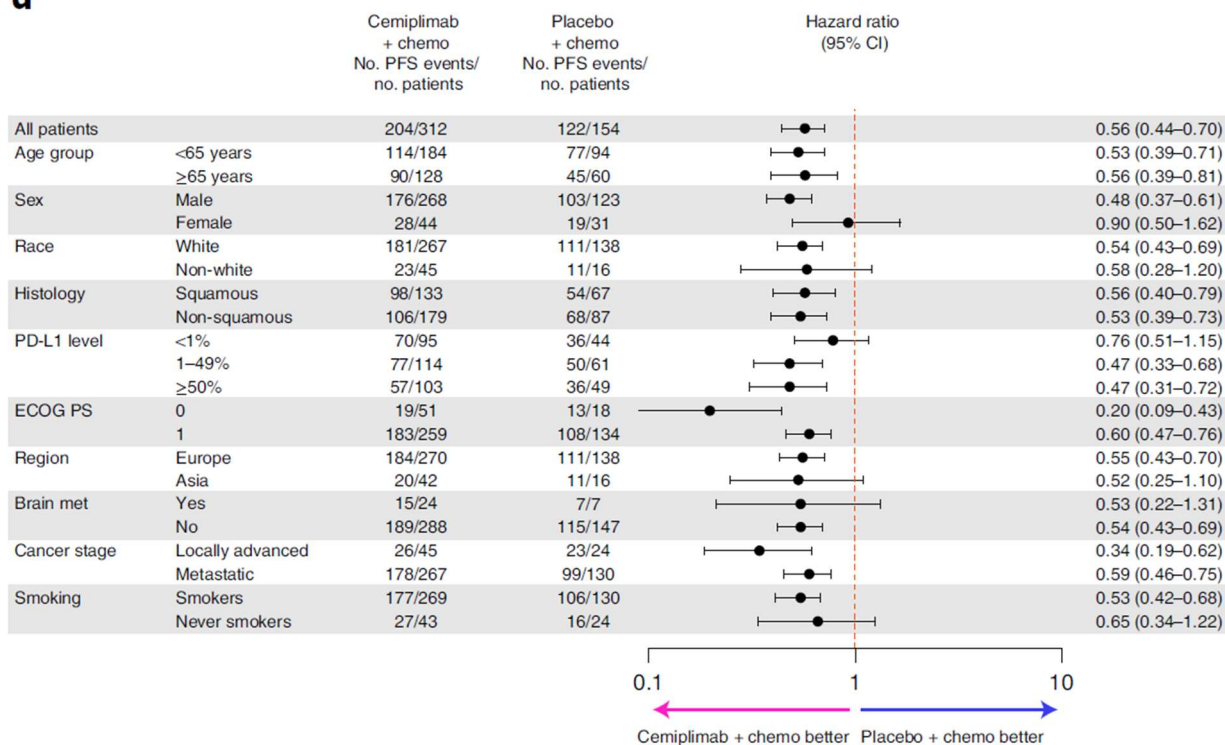
c



No. at risk:

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
Cemiplimab + chemo (n = 312)	312	280	248	194	145	113	90	57	27	15	2	0
Placebo + chemo (n = 154)	154	133	106	64	34	24	16	11	6	1	1	0

d

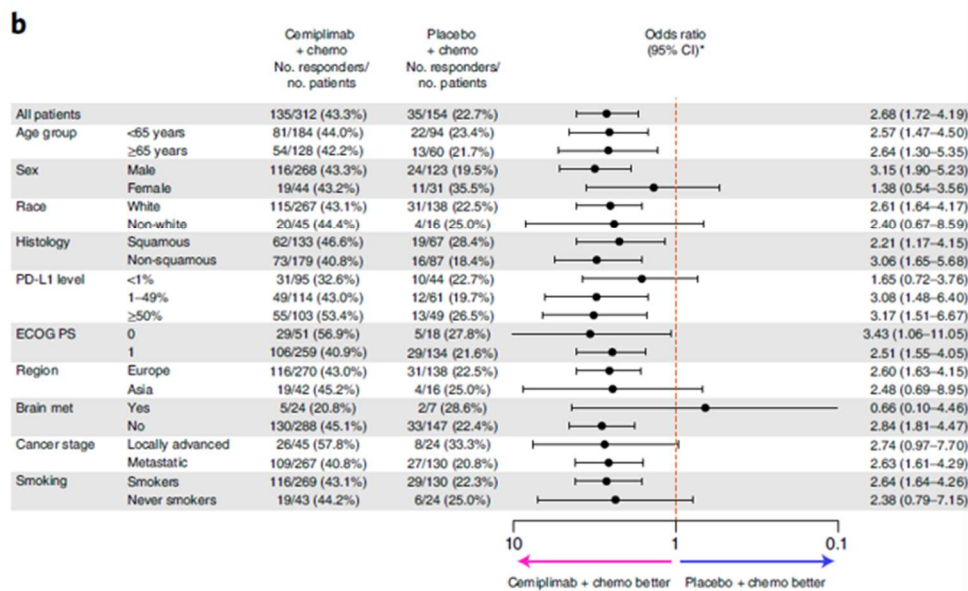
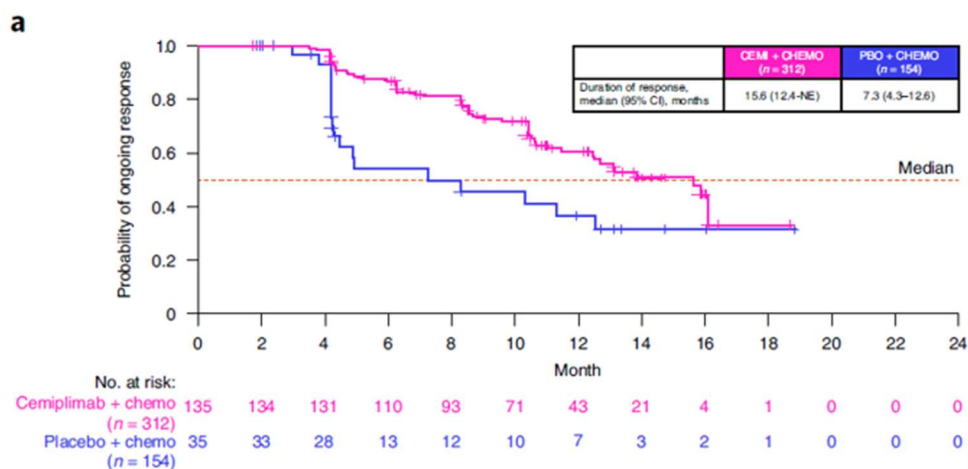


Joonis 14. PFS andmed CEM + PDC ja PBO + PDC ravirühmade lõikes (esmane analüüs). A) Kaplan-Meieri PFS kõverad kõigil patsientidel; B) alarühmade PFS

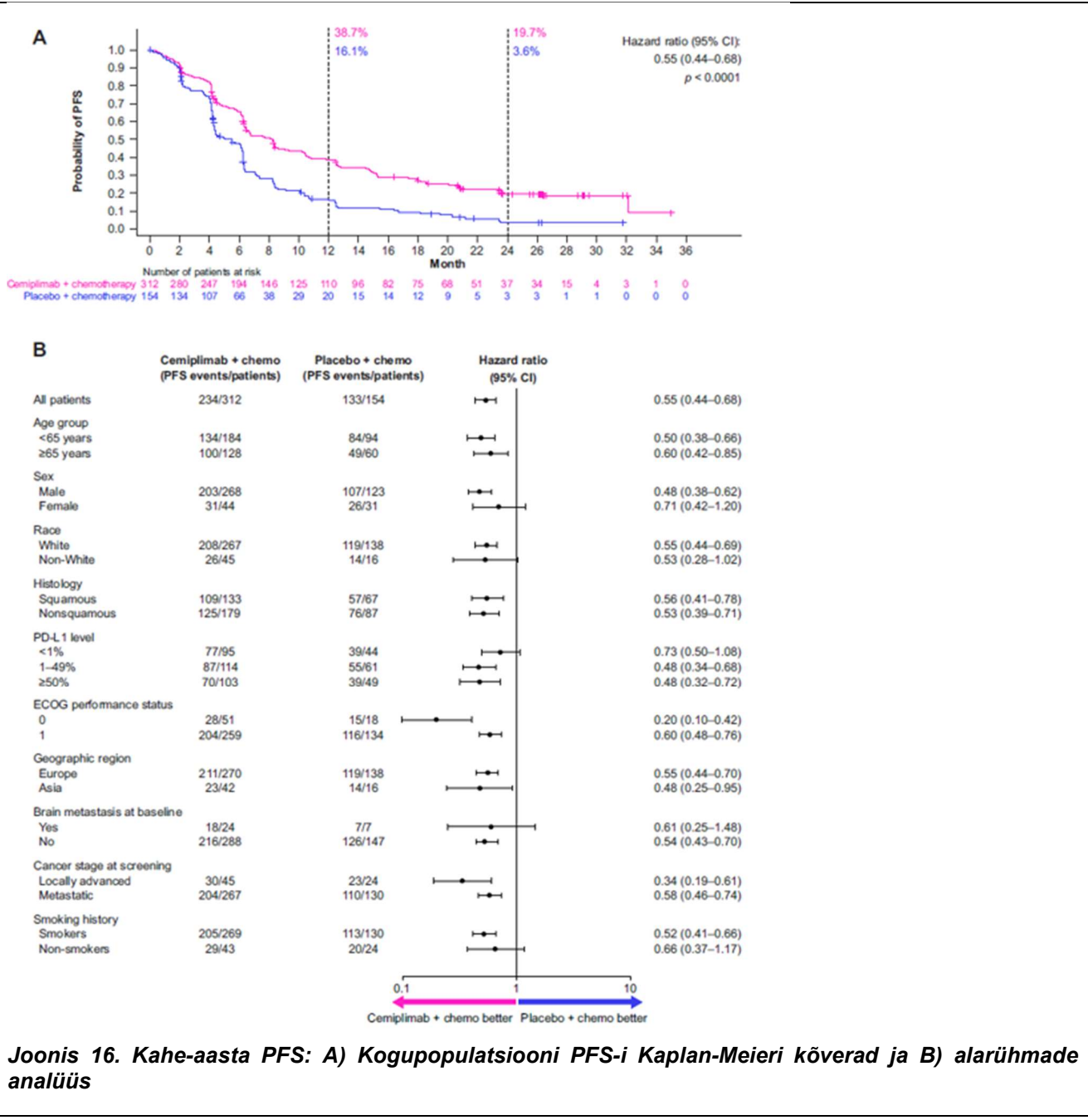
Tabel 1. Ravivastuste kokkuvõtte ITT patsientide populatsioonis (esmane analüüs)

Response	Cemiplimab + chemotherapy (n = 312)	Placebo + chemotherapy (n = 154)
Objective response		
Patients, n	135	35
% (95% CI)	43.3 (37.7-49.0)	22.7 (16.4-30.2)
Odds ratio (95% CI)	2.68 (1.72-4.19); P < 0.0001	
Best overall response, n (%)		
Complete response	8 (2.6)	0
Partial response	127 (40.7)	35 (22.7)
Stable disease	121 (38.8)	74 (48.1)
Progressive disease	22 (7.1)	24 (15.6)
NE	30 (9.6)	20 (13.0)
Kaplan-Meier estimated DOR, median (95% CI), months	15.6 (12.4-NE)	7.3 (4.3-12.6)
Observed time to response, median (IQR), months	2.1 (2.0-2.3)	2.1 (2.1-3.9)

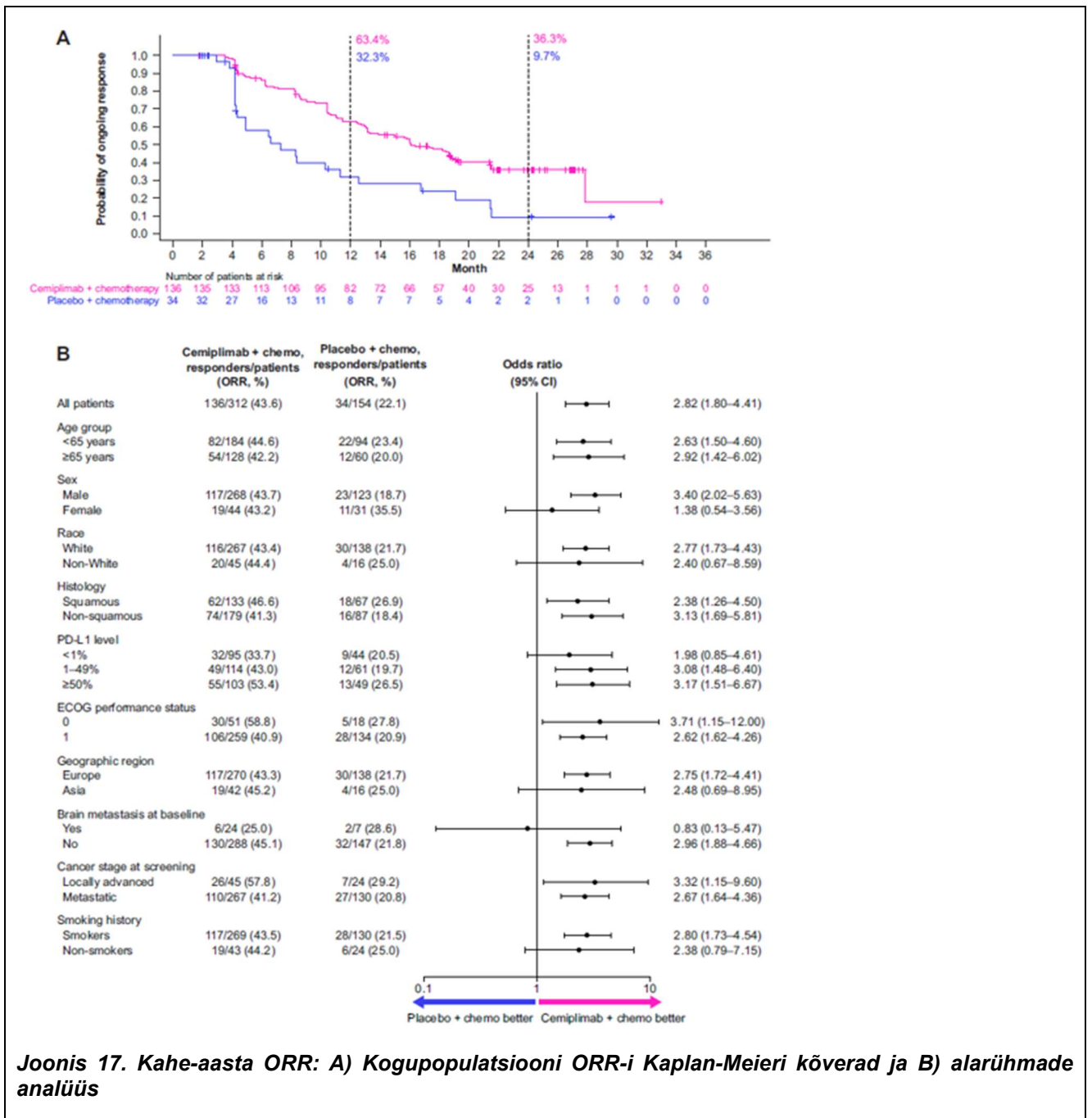
Objective response and the corresponding two-sided 95% CI were calculated using the Clopper-Pearson method. The odds ratio and corresponding two-sided 95% CI of the objective response were calculated by the Cochran-Mantel-Haenszel method. The median DOR and corresponding two-sided 95% CI were estimated by the Kaplan-Meier method. Observed time to response and the corresponding IQR were summarized descriptively.



Joonis 15. Ravivastuste andmed (esmane analüüs). A) DOR-i Kaplan-Meieri kõverad kõigil patsientidel; B) ORR eelnevalt kindlaksmääratud alarühmades



Joonis 16. Kahe-aasta PFS: A) Kogupopulatsiooni PFS-i Kaplan-Meieri kõverad ja B) alarühmade analüüs



4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus	
	Monoteraapia	Kombinatsioonravi
Väga sage ($\geq 1/10$)	Ülemiste hingamisteede infektsioon, vähenenud söögiisu, iiveldus,	aneemia, köha, kõhulahtisus, Aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia, perifeerne neuropaatia,

	kõhukinnisus, kõhuvalu, lööve, sügelus, lihaste ja luustiku valu, väsimus.	vähenenud söögiisu, hüperglükeemia, hüpoalbumineemia, düspnoe, iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, unetus, lööve, alopeetsia, lihaste ja luustiku valu, väsimus,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, kehakaalu vähenemine.
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Kuseteede infektsioon, infusioonist tingitud reaktsioon, hüpötüreos, hüpertüreos, peavalu, perifeerne neuropaatia, hüpertensioon, düspnoe, pneumoniit, oksendamine, koliit, stomatiit, hepatiit, aktiiniline keratoos, nefriit, püreksia, turse,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine.	Hüpötüreos, hüpertüreos, pneumoniit, koliit, kihelus, artriit, nefriit, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres, vere bilirubiinisalduse suurenemine, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse vähenemine veres.
Rasked kõrvaltoimed	Seoses tsemitimabiga on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest (SCAR), k.a Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN).	
Võimalikud tüsistused	Kliinilistes uuringutes tekkisid immuunvahendatud kõrvaltoimed 21%-l tsemitimabiga ravitud patsientidest, k.a 5. aste (0,3%), 4. aste (0,6%), 3. aste (5,7%) ja 2. aste (11,2%). Immuunvahendatud kõrvaltoime tõttu lõpetati ravi tsemitimabiga jäädavalt 4,6%-l patsientidest. Kõige sagedasemad immuunvahendatud kõrvaltoimed olid hüpötüreos (6,8%), hüpertüreos (3,0%), immuunvahendatud pneumoniit (2,6%), immuunvahendatud hepatiit (2,4%), immuunvahendatud koliit (2,0%) ja	Immuunvahendatud kõrvaltoimeid esines 18,9%-l patsientidest, k.a 5. aste (0,3%), 3. aste (2,6%) ja 2. aste (7,4%). Immuunvahendatud kõrvaltoimed viisid ravi jäädava lõpetamiseni tsemitimabiga 1,0%-l patsientidest. Kõige sagedamad immuunvahendatud kõrvaltoimed olid hüpötüreos (7,7%), hüpertüreos (5,1%), kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres (4,2%), immuunvahendatud nahareaktsioon (1,9%), immuunvahendatud

	immuunvahendatud naha kõrvaltoimed (1,9%).	pneumoniit (1,9%) ja kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse vähenemine veres (1,6%).
--	---	---

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Tsemiplitimabi manustamisel võivad ilmned immunovahendatud kõrvaltoimed. Enamik neist, k.a rasked reaktsioonid, taandusid asjakohase farmakoloogilise raviga või pärast tsemiplitimabi manustamise lõpetamist.

Immuunvahendatud pneumoniit

Tsemiplitimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immunovahendatud pneumoniiti, mida on määratletud kui kortikosteroidide manustamist vajavat ja ilma selge alternatiivse etioloogiata seisundit; mõned juhud on lõppenud surmaga. Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes ning välistada muud põhjused peale immunovahendatud pneumoniidi. Pneumoniidi kahtlusega patsientidel tuleb kliinilise hindamise järgselt näidustuse korral teha radiograafiline uuring, ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemiplitimabiga ja manustada kortikosteroide.

Immuunvahendatud koliit

Tsemiplitimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immunovahendatud diarröad või koliiti, mida on määratletud kui kortikosteroidide manustamist vajavat ja ilma selge alternatiivse etioloogiata seisundit. Patsiente tuleb jälgida diarröa või koliidi nähtude ja sümptomite suhtes, ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemiplitimabiga ja manustada kõhulahtisuse vastaseid ravimeid ning kortikosteroide.

Immuunvahendatud hepatiit

Tsemiplitimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immunovahendatud hepatiiti, mida on määratletud kui kortikosteroidide manustamist vajavat ja ilma selge alternatiivse etioloogiata seisundit; mõned juhud on lõppenud surmaga. Patsientidel peab uurima maksatalitluse laboratoorseid näitajaid enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal, kui see on kliiniliselt näidustatud; ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemiplitimabiga ja manustada kortikosteroide.

Immuunvahendatud endokrinopaatiaid

Tsemiplitimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immunovahendatud endokrinopaatiaid, mida on määratletud kui ravi ajal tekkinud ilma selge alternatiivse etioloogiata endokrinopaatiaid.

- *Kilpnäärme häired (hüpotüreooos/hüpertüreooos/türeoidiit)*

Tsemiplitimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immunovahendatud kilpnäärmehäireid. Türeoidiit võib ilmned koos muutustega kilpnäärme talitluse uuringutes või ilma. Hüpotüreooos võib järgneda hüpertüreooosile. Kilpnäärmehäired võivad ilmned ravi jooksul mis tahes ajal. Patsiente peab jälgima kilpnäärme talitluse muutuste suhtes ravi alustades ja perioodiliselt ravi ajal, kui see on kliiniliselt näidustatud. Ravimiseks määrata patsiendile hormoonasendusravi (kui on näidustatud) ja kohandada ravi tsemiplitimabiga. Hüpertüreooosi tuleb ravida tavapäraselt.

- *Hüpofüsiit*

Tsemiplitimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immunovahendatud hüpofüsiiti. Patsiente tuleb jälgida hüpofüsiidi nähtude ja sümptomite suhtes, ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemiplitimabiga, manustada kortikosteroide ja hormoonasendusravi vastavalt kliinilisele näidustusele.

- *Neerupealiste puudulikkus*

Tsemiplitimabiga ravitud patsientidel on täheldatud neerupealiste puudulikkust. Patsiente tuleb jälgida neerupealiste puudulikkuse nähtude ja sümptomite suhtes ravi ajal ning pärast seda, ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemiplitimabiga, manustada kortikosteroide ja hormoonasendusravi vastavalt kliinilisele näidustusele.

- *1. tüüpi diabeet*

Tsemitlimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud 1. tüüpi diabeeti, k.a diabeetilist ketoatsidoosi. Patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia ning diabeedi nähtude ja sümptomite suhtes, kui see on kliiniliselt näidustatud, ravimiseks manustada suukaudseid vere glükoosisisaldust vähendavaid ravimeid või insuliini ja kohandada ravi tsemitlimabiga.

Immuunvahendatud naha kõrvaltoimed

Seoses tsemitlimabi raviga on teatatud immuunvahendatud naha kõrvaltoimetest. Patsiente tuleb jälgida arvatava tõsise nahareaktsiooni ilmingute suhtes ja välistada teised põhjused. Patsientide ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitlimabiga ja manustada kortikosteroide. SJS-i või TEN-i nähtude või sümptomitega patsient tuleb suunata spetsialisti vastuvõtule hindamiseks ja raviks ning ravi tsemitlimabiga tuleb kohandada.

Immuunvahendatud nefriit

Tsemitlimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud nefriiti, mida on määratletud kui kortikosteroidide manustamist vajavat ja ilma selge alternatiivse etioloogiata seisundit, sealhulgas surmaga lõppenud juht. Patsiente peab jälgima neerutalitluse muutuste suhtes. Patsientide ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitlimabiga ja manustada kortikosteroide.

Infusioonist tingitud reaktsioonid

Tsemitlimab võib põhjustada raskeid või eluohtlikke infusioonist tingitud reaktsioone. Patsiente tuleb jälgida infusioonist tingitud reaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes ning ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitlimabiga ja manustada kortikosteroide. Kergete või mõõdukate infusioonist tingitud reaktsioonide korral tuleb tsemitlimabi manustamine katkestada või infusioonikiirust vähendada. Rasket (3. astme) või eluohtlike (4. astme) infusioonist tingitud reaktsioonide korral tuleb infusioon peatada ja ravi tsemitlimabiga jäädavalt lõpetada.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

-

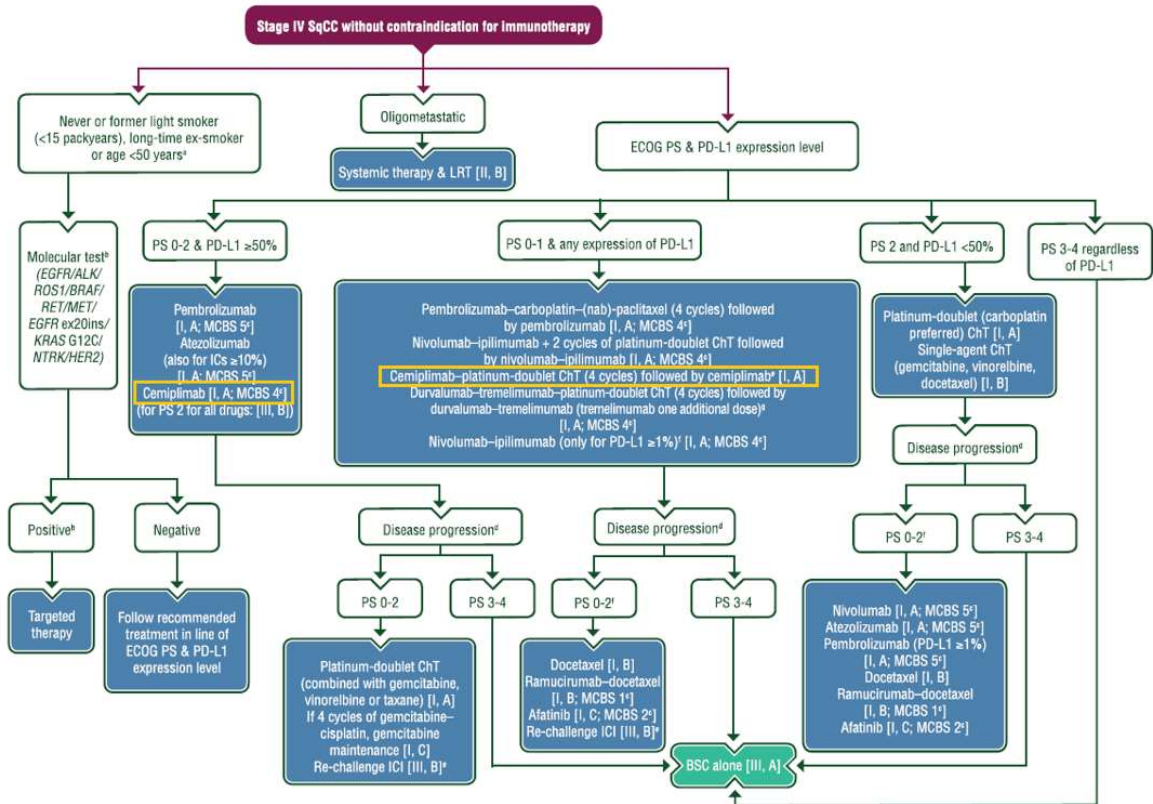
5. Tõendus põhjus võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

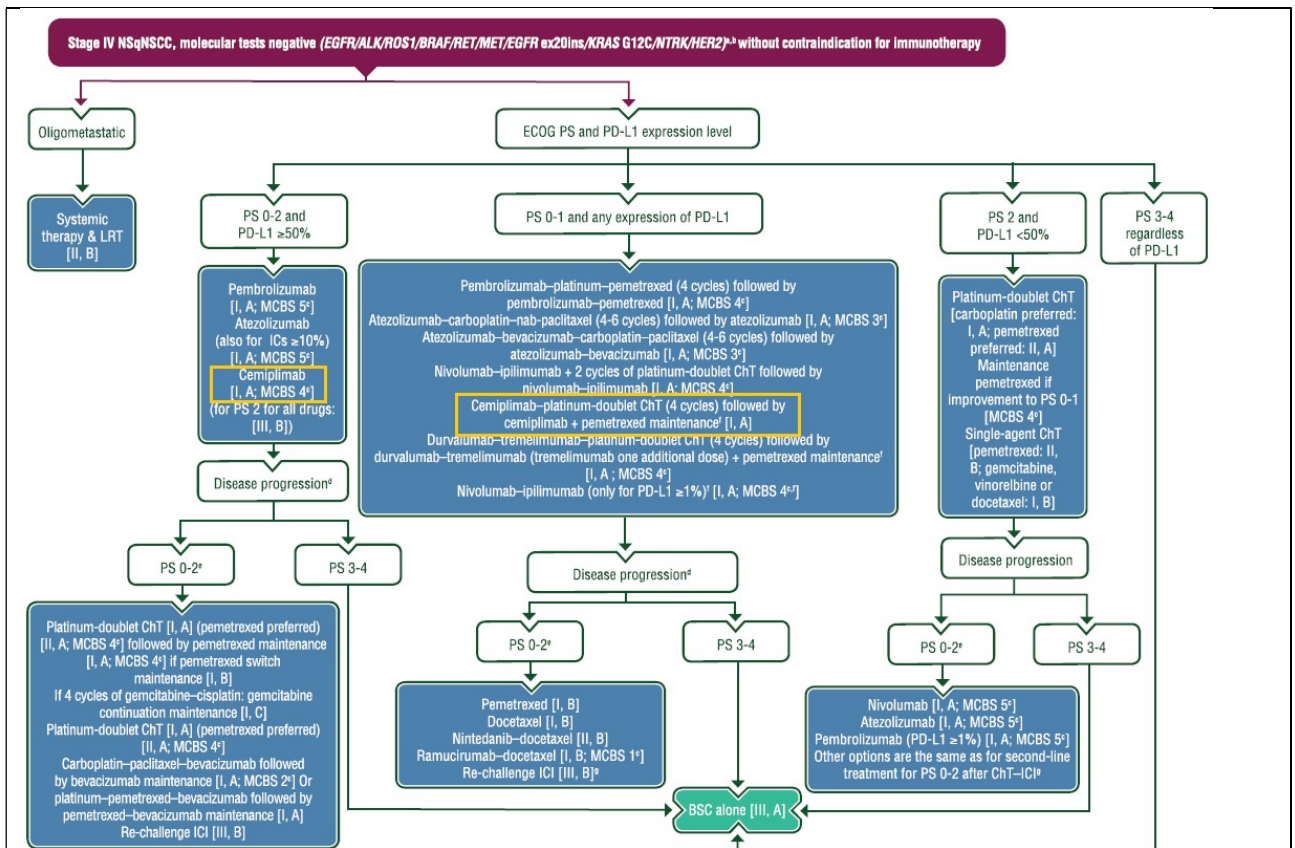
Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
Tervishoiuteenused	254R	Pembrolizumabi monoravi eelnevalt mitteravitud metastaatilise mitteväikerakk-kopsukasvajaga patsiendil, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$ ja kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.
	268R	Pembrolizumabi kombinatsioonravi koos platinapõhise keemiaraviga levinud mitteväikerakk-kopsukasvaja esimese rea raviks täiskasvanul, kui kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) 1–49% ja ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.

	265R	Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur. Platinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mitteväikerakk-kopsuvähi 1. rea ravis.	
	294R	Ateolizumabi monoravi levinud mitteväikerakk-kopsukasvaja esimese rea raviks täiskasvanul, kui kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$ ja ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.	
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitud ravijuhises	Soovitud tugevus ja soovitud aluseks oleva tõendus põhise tase
		Soovitud taotletava teenuse osas	
		Soovitud alternatiivse raviviisi osas	
ESMO [33]	2023	Soovitud taotletava teenuse osas	
		Monoteeraapia: Tsemiplimabi monoteeraapia on soovitud kasvaja PD-L1 ekspressiooni $\geq 50\%$ (ECOG PS 0-1) korral.	I, A (kõrgeim tõendite tase ja soovitusaste) ESMO-MCBS v1.1 skoor: 4
		Kombinatsioonravi: Tsemiplimabi ja platinapõhise keemiaravi kombinatsioon on soovitud sõltumata kasvaja histoloogiast (ECOG PS 0-1)	I, A
		Soovitud alternatiivse raviviisi osas	
		Monoteeraapia: Pembrolizumab on soovitud kui esimese rea standardravi PD-L1 $\geq 50\%$ patsientidele.	I, A ESMO-MCBS v1.1 skoor: 5
		Ateolizumab on soovitud kui esimese rea standardravi PD-L1 $\geq 50\%$ (või kasvajat infiltrerivates immuunrakkudes $\geq 10\%$) patsientidele.	I, A ESMO-MCBS v1.1 skoor: 5
		Kombinatsioonravi: Pembrolizumabi kombinatsioon pemetrekseedi ja platinapõhise keemiaraviga on soovitud mitte-	I, A ESMO-MCBS v1.1 skoor: 4

lamerakk NSCLC-ga patsientide esimese rea ravis.



Joonis 18. ESMO IV staadiumi lamerakk-kartsinoomi ravialgoritm



Joonis 19. ESMO IV staadiumi mitte-lamerakk kartsinoomi ravialgoritm

NCCN [19]	2024	<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		Monoteraapia: Tseimplimab on eelistatud ravivalik PD-L1 ≥50% patsientide seas.	Kategooria 1
		Kombinatsioonravi: Tseimplimabi ja platinapõhise keemiaravi (pemetrekseed ja karboplatiin või tsisplatiin) kombinatsioon on soovitatud olenemata histoloogias või PD-L1 tasemest	Kategooria 1
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
		Monoteraapia: Pembrolizumabi monoteraapia või kombinatsioonravi pemetrekseedi ja karboplatiini või tsisplatiiniga on eelistatud esimese rea adenokartsinoomi ravi. Pembrolizumabi monoteraapia või kombinatsioon karboplatiini ja	Kategooria 1

	(albumiiniga seotud) paklitakseeliga on eelistatud esimese rea lamerakk-kartsinoomi ravi.	
	Atesolizumabi monoravi on eelistatud esimese rea adenokartsinoomi ja lamerakk-kartsinoomi ravi.	Kategooria 1
	<p><u>Kombinatsioonravi:</u></p> <p>Pembrolizumabi kombinatsioonravi platinapõhise keemiaraviga (pemetrekseed ja karboplatiin või tsisplatiin) on eelistatud esimese rea adenokartsinoomi ravi.</p> <p>Pembrolizumabi kombinatsioon koos karboplatiini ja (albumiiniga seotud) paklitakseeliga on eelistatud esimese rea lamerakk-kartsinoomi ravi.</p>	Kategooria 1

PD-L1 ≥1%–49% FIRST-LINE THERAPY (PS 0–2)	
Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS	Squamous Cell Carcinoma
<p><u>Preferred</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • (Carboplatin or cisplatin) + pemetrexed + pembrolizumab (category 1)^{51,52} • Cemiplimab-rwlc + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁵⁵ <p><u>Other Recommended</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab^{c,e} + atezolizumab (category 1)⁵⁶ • Carboplatin + albumin-bound paclitaxel + atezolizumab⁵⁷ • Nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁵⁸ • Nivolumab + ipilimumab (category 1)⁶⁰ • Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁵⁵ • Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 1)⁵⁹ • Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + pemetrexed (category 1)⁵⁹ <p><u>Useful in Certain Circumstances</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (category 2B)^{9,49,50} 	<p><u>Preferred</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin + (paclitaxel or albumin-bound paclitaxel) + pembrolizumab (category 1)⁶¹ • Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁵⁵ <p><u>Other Recommended</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + ipilimumab + paclitaxel + carboplatin (category 1)⁵⁸ • Nivolumab + ipilimumab (category 1)⁶⁰ • Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel⁵⁹ • Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + gemcitabine⁵⁹ <p><u>Useful in Certain Circumstances</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (category 2B)^{9,49,50}

PD-L1 ≥50% FIRST-LINE THERAPY (PS 0–2)	
Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS	Squamous Cell Carcinoma
<p><u>Preferred</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (category 1)^{49,50} • (Carboplatin or cisplatin) + pemetrexed + pembrolizumab (category 1)^{51,52} • Atezolizumab (category 1)⁵³ • Cemiplimab-rwlc (category 1)⁵⁴ • Cemiplimab-rwlc + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁵⁵ <p><u>Other Recommended</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab^{c,e} + atezolizumab (category 1)⁵⁶ • Carboplatin + albumin-bound paclitaxel + atezolizumab⁵⁷ • Nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁵⁸ • Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁵⁵ • Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 2B)⁵⁹ • Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + pemetrexed (category 2B)⁵⁹ <p><u>Useful in Certain Circumstances</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + ipilimumab (category 1)⁶⁰ 	<p><u>Preferred</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (category 1)^{49,50} • Carboplatin + (paclitaxel or albumin-bound paclitaxel) + pembrolizumab (category 1)⁶¹ • Atezolizumab (category 1)⁵³ • Cemiplimab-rwlc (category 1)⁵⁴ • Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁵⁵ <p><u>Other Recommended</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + ipilimumab + paclitaxel + carboplatin (category 1)⁵⁸ • Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 2B)⁵⁹ • Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + gemcitabine (category 2B)⁵⁹ <p><u>Useful in Certain Circumstances</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + ipilimumab (category 1)⁶⁰

Joonis 20. NCCN-i soovitusel kauglearenenud NSCLC patsientide ravi

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Kauglearenenud NSCLC-ga patsientide haiguskoormus on endiselt märkimisväärne ning sümptomite koormus kõrge: sagedamini teatatud sümptomid on düspnoe, köha, väsimus, anoreksia ja valu [36]. Antud populatsiooni ravimaastikul on vajadus esimese rea ravi järele, mis **märkimisväärselt ja püsivalt pikendaks elumust, tagaks kõrge ravivastuse määra ja parandaks patsientide elukvaliteeti.**

Kaugelearenenud NSCLC-ga patsientide progresseerumisel suureneb haiguskoormus märkimisväärselt, mistõttu on hädavajalik pakkuda nendele patsientidele kõige optimaalsemat esimese rea ravi [48].

Tsemitlimabi monoterapia ja kombinatsioonravi 3. faasi kliiniliste uuringute tulemused kinnitavad selle ravieeliseid kaugelearenenud NSCLC esimese rea ravis ja näitavad, et paranenud elumusega kaasneb ka paranenud elukvaliteet:

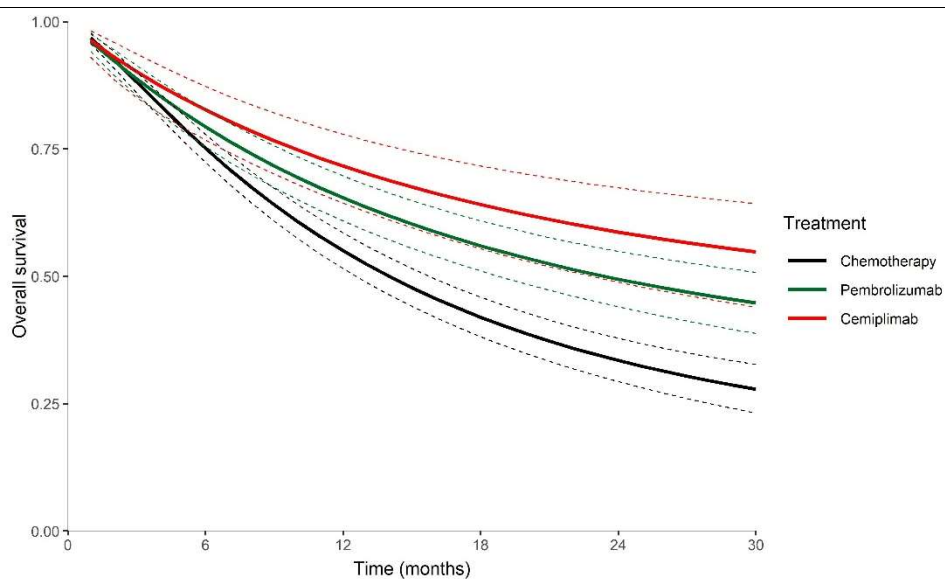
- EMPOWER-Lung 1 tulemused näitasid kliiniliselt ja statistiliselt olulist OS-i ja PFS-i jätkuvat paranemist võrreldes keemiaraviga, hoolimata kõrgeast ühest ravirühmast teise siirdumise määrast (*crossover*) ja laiendatud kaasamiskriteeriumidest. Tsemitlimabi ravi saavutas võrreldes keemiaraviga neli korda pikema ravivastuse kestuse ning täheldati ravivastuse määra olulist suurenemist.
 - Tsemitlimab andis enamiku QLQ C30 ja QLQ-LC13 skaalade ning füüsilise ja emotsionaalse funktsioneerimise skaalade kaudu mõõdetud sümptomite puhul **märkimisväärselt suurema elukvaliteedi kasu** kui keemiaravi, seda ilma oluliste muutusteta muudel toimimisskaaladel. Haigusega seotud **väsimus**, mis NSCLC-ga patsientide hinnangul on üks funktsioonile ja HRQOL-i kõige enam mõjusamaid sümptomeid [60,71–73], paranes tsemitlimabi ravi foonil olulisel määral [5–7].
 - Lisa-analüüsi tulemused näitavad tsemitlimabi monoravi ajal progresseerunud patsientidele keemiaravi lisamine kombinatsioonis tsemitlimabiga märkimisväärselt kliinilist kasu OS-i, PFS-i ja ORR-i osas, pakkudes potentsiaalset uut ravivõimalust patsientidele, kelle haigus progresseerus tsemitlimabi monoterapia esimese rea ravis [8].
- EMPOWER-Lung 3 uuring näitas tsemitlimabi kombinatsioonraviga järjekindlat kasu võrreldes ainult keemiaraviga, sõltumata haiguse histoloogiast ja PD-L1 ekspressioonitasemetest. Lõppanalüüs mediaanse jälgimisperioodiga 28,4 kuud näitas tsemitlimabi järjepidevaid OS-i, PFS-i, ORR-i ja HRQoL-i eeliseid NSCLC ravis. Uuringu ohutusprofiil oli üldiselt kooskõlas esmasel analüüsil täheldatuga ning hästi talutav.
 - Patsientide teatatud tulemused kõigis PD-L1 alarühmades näitasid valu ja alopeetsia statistiliselt olulist viivitust definiitvses kliiniliselt olulises halvenemise algusajast, eelistades tsemitlimabi ravi keemiaravile. Kõigis kolmes PD-L1 alarühmas täheldati mitmete vähiga seotud ja kopsuvähiga seotud funktsioonide ja sümptomite olulist üldist paranemist ja definiitvse kliiniliselt olulise halvenemise hilinenud algust. Nominatsioonid $p < 0,05$ saavutati kõigi oluliste patsientide teatatud tulemuste puhul [9,10].

Lisaks ülalmainitud kliinilistele uuringutele teostati olemasolevate tõendite põhjal kaks võrgustiku metaanalüüsi (NMA) [49,50], et võrrelda tsemitlimabi monoterapiat ja kombineeritud ravi asjakohaste võrdlusravimitega.

Tsemitlimabi monoterapia [49]

Patsientide seas, kelle PD-L1 oli $\geq 50\%$, näitasid NMA OS tulemused, et:

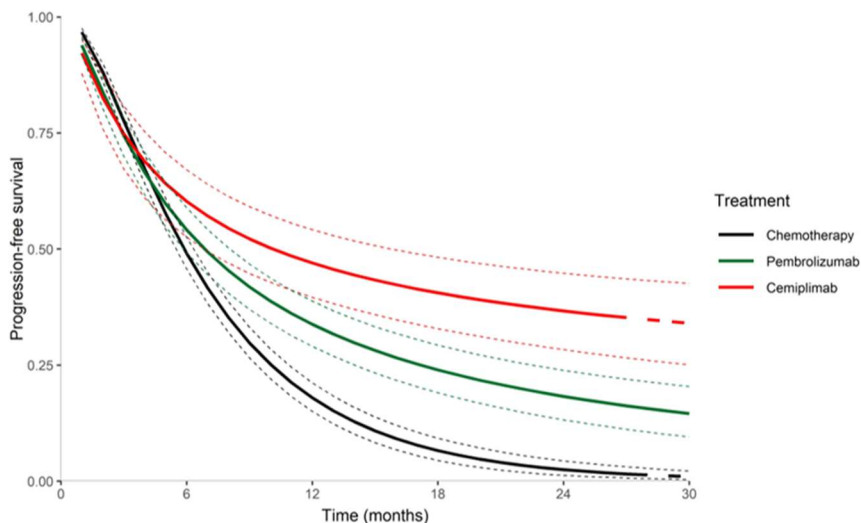
- CEM-i seostati järjekindlalt OS-i statistiliselt olulise paranemisega võrreldes keemiaraviga; kõik OS HR-id ja 95% usaldusvahemikud [CrI-d] olid kõigis ajapunktides alla 1, kusjuures saadava OS kasu tõus oli alates 3. kuust (HR 0,64, 95% CrI 0,46 kuni 0,89) kuni 30. kuuni (HR 0,37, 95% CrI 0,22 kuni 0,61) järjepidev.
- CEM näitas võrreldavat OS-i kasulikkust võrreldes pembrolizumabiga (PEM) ja tulemused ei olnud statistiliselt oluliselt erinevad (3 kuud: HR 0,81, 95% CrI 0,54 kuni 1,19; 30 kuud: HR 0,70, 95% CrI 0,40 kuni 1,22). Seda võrreldavust näitavad ka kattuvad usaldusintervallid elumuskõverates.



Joonis 21. Hinnangulised OS-i kõverad

Patsientidel, kellel oli PD-L1 $\geq 50\%$, näitasid NMA tulemused PFS-i paranemist CEM-raviga võrreldes keemiaravi ja pembrolizumabiga, seejuures suurenes PFS-i kasu aja jooksul:

- CEM-i seostati PFS-i statistiliselt olulise paranemisega võrreldes keemiaraviga alates 6. ravikuust (HR 0,38, 95% CrI 0,30 kuni 0,48) kuni 30. ravikuuni (HR 0,07, 95% CrI 0,04 kuni 0,14).
- CEM-i seostati PFS-i paranemisega võrreldes PEM-iga alates 6. kuust (HR 0,62, 95% CrI 0,46 kuni 0,83) kuni 30. kuuni (HR 0,32, 95% CrI 0,15 kuni 0,68);



Joonis 22. Hinnangulised PFS-i kõverad

Metaanalüüsi baasjuhtum is atesolizumabi võrdlusravina uuringu ülesehituse erinevuste tõttu kaasata ei saanud. Tundlikkuse analüüsi tulemused võrdluses atesolizumabiga näitasid tsemiplimabi OS-i ja PFS-i kasulikkuse samaväärsust atesolizumabiga, ent tulemused ei olnud statistiliselt olulised.

ORR analüüsi tulemused näitasid, et CEM oli seotud suurema OR tõenäosusega kui PDC (OR 2,54, 95% CrI 1,75 kuni 3,74) ja PEM (OR 1,64, 95% CrI 1,04 kuni 2,62), kusjuures mõlema võrdluse puhul täheldati **statistiliselt olulisi erinevusi**.

Lisaks näitasid tulemused, et:

- CEM-i seostati 3.–5. astme kõrvaltoimete väiksema esinemissagedusega võrreldes PDC-ga (OR 0,63, 95% CrI 0,46 kuni 0,85), samas kui esinemissagedus **CEM-i ja PEM-i vahel oli võrreldav** (OR 1,47, 95% CrI 0,83 kuni 0,83 kuni 2,60).
- **Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamiste määrad olid võrreldavad:** CEM vs keemiaravi (OR 1,63, 95% CrI 0,84 kuni 3,35) ja CEM vs PEM (OR 1,21, 95% CrI 0,58 kuni 2,61).

Tundlikkuse analüüsi põhjal näib atesolizumabil olevat soodsam ohutusprofiil kui tsempiimabil, vaatamata sellele, et tsempiimabiga ravitud patsientidel ja atesolizumabiga ravitud patsientidel on kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane.

Tsempiimabi kombinatsioonravi [50]

NMA tulemused näitasid PD-L1 $\geq 1\%$ populatsioonis üldist võrreldavat profiili efektiivsuse tulemustes (OS, PFS ja ORR) ja üldist võrreldav ohutusnäitajate profiili mis tahes PD-L1 populatsioonis võrreldes pembrolizumabiga:

- CEM + PDC tulemuseks oli statistiliselt oluline OS erinevus võrreldes keemiaraviga peaaegu kõigil ajahetkedel ja tulemused näitasid, et PD-L1 $\geq 1\%$ patsientide populatsioonis olid OS tulemused sarnased pembrolizumabi tulemustega.
 - CEM + PDC seostati OS-i statistiliselt olulise paranemisega võrreldes PDC-ga; OS HR ja 95% CrI alates 3. kuust (HR 0,52, 95% CrI 0,31 kuni 0,76) kuni 30. kuuni (HR 0,68, 95% CrI 0,49 kuni 0,97) olid kõigi ajapunktide puhul alla 1.
- PD-L1 $\geq 1\%$ patsientide seas näitasid NMA tulemused CEM + PDC ravi foonil PFS-i paranemist võrreldes ainult PDC-ga:
 - CEM + PDC seostati statistiliselt olulise PFS-i paranemisega võrreldes PDC-ga kõigil ajahetkedel, alates 3. kuust (HR 0,45, 95% CrI 0,33 kuni 0,58) kuni 36. kuuni (HR 0,68, 95% CrI 0,51 kuni 0,88).
 - Tulemused CEM + PDC ja PEM + PDC vahel olid võrreldavad (3. kuu HR 1,06, 95% CrI 0,74 kuni 1,47; 36. kuu HR 1,00, 95% CrI 0,72 kuni 1,37).
- ORR-i baasjuhtumi analüüsi tulemused näitasid, et CEM + PDC oli seotud suurema OR tõenäosusega kui PDC (OR 3,15, 95% CrI 1,90 kuni 5,36) ja täheldati statistiliselt olulist erinevust. CEM + PDC oli seotud PEM + PDC võrreldavate koefitsientidega (OR 1,08, 95% CrI 0,60 kuni 2,01).

Ohutustulemused näitasid, et:

- CEM + PDC seostati kõrgema kõrvaltoimete esinemissagedusega kui PDC-d (OR 1,96, 95% CrI 1,31 kuni 2,96) ja sarnase esinemissagedusega kui PEM + PDC (OR 1,53, 95% CrI 0,94 kuni 2,48).
- CEM + PDC ja PEM + PDC vahel täheldati võrreldavat 3.–5. astme immuunvahendatud kõrvaltoimete (IMAE) esinemissagedust (OR 1,58, 95% CrI 0,27 kuni 9,68).

Tuginedes praegu saadaolevatele randomiseeritud kontrollrühmaga uuringute tõenditele ja praeguseks tehtud NMA-dele kaugelearenenud/metastaatilise NSCLC-ga patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$ ja $\geq 50\%$, näitas tsempiimab efektiivsuse paranemist võrreldes uurija poolt valitud keemiaraviga, samas kui tulemused olid võrreldavad pembrolizumabiga.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Tsemitlimabi soovitatav annus mitteväikerakk-kopsuvähi ravis on 350 mg tsemitlimabi manustatuna iga 3 nädala järel intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. Ravi võib jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Infusiooni ettevalmistamiseks tuleb tsemitlimabi viaalist tõmmata välja 7 ml (350 mg) kontsentraati ja lisada see intravenoosse infusiooni kotti, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahust. Lahjendatud lahust tuleb segada infusioonikotti õrnalt ümber pöörates. Lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon peab olema vahemikus 1 mg/ml kuni 20 mg/ml.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmis infusioonilahus kohe ära kasutada.

Tsemitlimab on ette nähtud intravenoosseks manustamiseks. Ravimit manustatakse veenisisesel infusioonina 30 minuti jooksul infusioonisüsteemi kaudu, mis sisaldab steriilset mittepürogeenset madala valguseonduvusega süsteemisest või lisafiltrit (ava läbimõõduga 0,2...5 mikronit). Sama infusioonisüsteemi kaudu ei tohi manustada teisi ravimeid.

Kõik tsemitlimabi välja kirjutavad arstid peavad olema kursis teabematerjalidega ja teavitama patsienti patsiendi hoiatuskaardist, selgitades, mida teha, kui neil tekib immuunvahendatud kõrvaltoimete ja infusioonist tingitud reaktsioonide mis tahes sümptom. Arst annab igale patsiendile patsiendi hoiatuskaardi.

Patsiente peab jälgima immuunvahendatud kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes. Immuunvahendatud kõrvaltoimete ohjamiseks peab kohandama ravi tsemitlimabiga ning rakendama hormoonasendusravi (kui on kliiniliselt näidustatud) ja ravi kortikosteroididega. Immuunvahendatud kõrvaltoime kahtluse korral tuleb patsiente uurida, et kinnitada immuunvahendatud reaktsiooni esinemine ja välistada teised võimalikud põhjused, sealhulgas infektsioon. Sõltuvalt kõrvaltoime tõsidusest tuleb tsemitlimabi annuse manustamine edasi lükata või ravi jäädavalt lõpetada.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Teenuse osutajaks on varasema kopsuvähi ravikogemusega piirkondlik haigla. Ravi peab alustama ja jälgima vähiravis kogenud arst.
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt, kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses. Vajadusel on võimalik ka statsionaarne ravi.
7.3 Raviarve eriala	Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid.
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. Ravi manustavad 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?	Teenust ei ole varasemalt Eestis osutatud.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (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	24	9,0	217
2. aasta	36	11,0	398
3. aasta	48	11,25	543
4. aasta	60	11,4	688
9.3 Prognoosi aluse selgitus			
<p>Tuginedes Vähiregistri 2017-2021 andmetele, on 5-aasta keskmine C33-C34 esmasjuhtude arv 827 patsienti aastas [51]. Vähiregistri andmetel on diagnoosimisel III ja IV staadiumi patsientide osakaal vastavalt 14,10% ja 44,20% [52]. Nende andmete põhjal võib eeldada, et Eestis diagnoositakse kauglearenenud kopsuvähki keskmiselt 482 patsiendil aastas.</p> <p>Fidler-Benaoudia jt. [53] 2020. aasta 40 riigi süstemaatilise analüüsi põhjal on NSCLC keskmine osakaal kopsuvähidiagnoosidest 84,24%. Eestis oludes tähendab see 406 patsienti. Enamik (81,6%) patsiente on ilma EGFR, ALK, ROS1 mutatsioonideta (n=331). Hinnanguliselt 70% patsientidest on ECOG staatuses 0-1 (n=232).</p> <p>Dietel jt. [54] globaalse retrospektiivse uuringu andmetel olid täiskasvanud IIIB/IV staadiumi patsientidest (n=2617) 22% PD-L1 $\geq 50\%$ ja 52% PD-L1 $\geq 1\%$ - arvestuslikult jääb PD-L1 1-49% vahemikku 30%</p>			

patsiente. Sellest tulenevalt võib eeldada, et Eesti oludes võib olla **PD-L1 \geq 50% patsiente 70 ning PD-L1 1-49% patsiente 51, ehk kokku 121 patsienti, kes on tsemitlimabi raviks sobilikud.**

Patsientidel PD-L1 ekspresiooniga 1-49% on tsemitlimab näidustatud kombinatsioonis keemiaraviga. Patsientidel ekspresiooniga \geq 50% võib tsemitlimabi kasutada nii monoravina kui kombinatsioonis keemiaraviga – selle otsuse teeb raviarst võttes arvesse konkreetse patsiendi seisundit ja ravivajadust. On leitud, et teatud PD-L1 \geq 50% patsientide alarühmad (nt naised, mittesuitsetajad, kõrge haiguskoormus - eriti maksa- ja ajumetastaaside korral) saavad kombinatsioonravist rohkem kasu kui monoravist [55,56]. Hindame, et 90% juhtudel on eelistatud monoravi ning ca 10% juhtudel eelistatakse kombinatsioonravi.

Tabel 2. Tsemitlimabi patsientide arvu prognoos

Populatsioon	Osakaal	Patsientide arv	Allikas
Hingetoru-, bronhi- ja kopsukasvajate esinemissagedus	100%	827	5-aasta keskmine C33-C34 esmahaigestumiste arv (2017-2021), TAI
Kaugelearenenud haigus	58,3%	482	Lokaalselt levinud (14,1%) või metastaatiline (44,2%), C33-C34, TAI
NSCLC	84,24%	406	40 riigi keskmine NSCLC osakaal kopsuvähidiagnoosidest [53]
Ilma EGFR, ALK, ROS1 mutatsioonita kokku	81,60%	331	EGFR, ALK ja ROS1 mutatsioonide esinemissagedus: EGFR: 7,6% (4,9-10,3%) [57,58], ALK: 9,1% [59] ja ROS1:1,7% [60] – arvestuslikult 81,6% patsiente on ilma mutatsioonideta.
ECOG 0-1	70%	232	Eeldus
PD-L1 \geq 50%	22%	51	Globaalse retrospektiivse uuringu tulemus kaugelearenenud NSCLC-ga patsientide populatsioonis [54]
PD-L1 1-49%	30%	70	
Prognoositud patsientide arv		121	Arvestuslik

Tsemitlimabi manustatakse iga 3 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Vastavalt EMPOWER-Lung 1 ja EMPOWER-Lung 3 uuringu pikaajalistele tulemustele on tsemitlimabi **monoteraapia mediaankestus 8,1 kuud ning tsemitlimabi kombinatsioonravi mediaanne progressioonivaba elumus 8,2 kuud.** Arvestades tsemitlimabi keskmiseks ravi kestuseks 8,15 kuud (35,4 nädalat) vajab üks patsient keskmiselt 12 manustamiskorda.

Eeldame, et esimesel aastal alustab tsemitlimab ravi 20% (n=24), teisel aastal 30% (n=36), kolmandal 40% (n=48) ja neljandal 50% (n=60) esmadiagnoositud patsientidest. Prognoosis on eeldatud, et pooled patsientidest lõpetavad 8,15 kuulise ravi ühe kalendriaasta sees, ning pooltel jaguneb ravi üle kahe kalendriaasta.

Teenuste arvu prognoosimisel on arvestatud, et kõik patsiendid ei lisandu ravile aasta algusest.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	55%-60%

Ida-Tallinna Keskhaigla AS	Onkoloogia	5%
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	30%-35%

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Teenus 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?	<p>Jah, osaliselt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Teenus 254R</u> – Pembrolizumabi monoravi, kolmenädalane ravikuur; • <u>Teenus 268R</u> – Metastaatilise mitteväikerakk-kopsukasvaja ravi pembrolizumabi, plaatina ja pemetrekseedi või pembrolizumabi, karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsiooniga. <p>Tänaseid patsiente ravitakse pembrolizumabi monoterapiaga või kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga. Hinnanguliselt väheneb pembrolizumabi kasutus esimese rea ravina ligikaudu 50% võrra tsemiplitabi kasutuselevõtu arvelt.</p>
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	Ei ole tegu uute ravijuhtudega.
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 ravielseks määramiseks 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> .	-
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 hinnapakumise eraldi.

Kontaktandmed: Hiie Nurm, [REDACTED]

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Müügiloahoidja esitab analüüsi eraldi.

Kontaktandmed: Hiie Nurm, [REDACTED]

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
-	-	-

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Teenuse osutamisel ei eeldata patsiendilt omaosalust.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Ravimit manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelevalve all, mille tõttu on ravimi väärkasutamine vähetõenäoline.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Ei ole tõenäoline.
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	
Tsemiplitimabi ravi peab alustama ja jälgima vähiravis kogenud arst. Järgida tuleb tootja poolt kehtestatud ravimi ettevalmistamise ja manustamise juhiseid. Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega. Patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida, sest tsemiplitimabi	

manustamisel võivad ilmnedä immuunvahendatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimete korral tuleb alustada asjakohase farmakoloogilise raviga või lõpetada tsemitlimabi manustamine.

Monoteraapia teostamise tingimusteks on:

- Lokaalselt kauglearenenud lõplikuks keemia- ja kiiritusraviks mittesobiv või metastaatiline ravinaiivne mitteväikerakk-kopsuvähk
- PD-L1 \geq 50%
- EGFR, ALK või ROS1 aberratsioonide puudumine

Kombinatsioonravi teostamise tingimusteks on:

- Lokaalselt kauglearenenud lõplikuks keemia- ja kiiritusraviks mittesobiv või metastaatiline ravinaiivne mitteväikerakk-kopsuvähk
- PD-L1 \geq 1%
- EGFR, ALK või ROS1 aberratsioonide puudumine

Soovitav annus on 350 mg tsemitlimabi manustatuna iga 3 nädala järel intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. Ravi võib jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. Annuse vähendamine ei ole soovitatav. Vajalikuks võib osutada manustamise edasilükkamine või ravi katkestamine individuaalse ohutuse ja taluvuse alusel.

13. Kasutatud kirjandus

1. SEER. Cancer of the Lung and Bronchus - Cancer Stat Facts. In: SEER [Internet]. 2021 [cited 20 Jun 2024]. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
2. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee. 2020. Available: <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>;
3. Hendriks L, Kerr K, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2023. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36872130/>
4. AACR Project GENIE Consortium. AACR Project GENIE: Powering Precision Medicine through an International Consortium. *Cancer Discov.* 2017;7: 818–831. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0151
5. Gümüş M, Chen C-I, Ivanescu C, Kilickap S, Bondarenko I, Özgüroğlu M, et al. Patient-reported outcomes with cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 of \geq 50%: The EMPOWER-Lung 1 study. *Cancer.* 2023;129: 118–129. doi:10.1002/cncr.34477
6. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2021;397: 592–604. doi:10.1016/S0140-6736(21)00228-2
7. Özgüroğlu M, Kilickap S, Sezer A, Gümüş M, Bondarenko I, Gogishvili M, et al. First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a multicentre,

- open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24: 989–1001. doi:10.1016/S1470-2045(23)00329-7
8. Kilickap S, Sezer A, Özgüroğlu M, Gumus M, Et al. Cemiplimab monotherapy for first line advanced NSCLC patients with PD-L1 expression $\geq 50\%$: 5-year outcomes of EMPOWER-Lung 1 (2024 World Conference on Lung Cancer; September 7-10, 2024 San Diego, CA USA). 2024. Available: Data on file
 9. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, Giorgadze D, Dvorkin M, Penkov K, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med.* 2022;28: 2374–2380. doi:10.1038/s41591-022-01977-y
 10. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, Baramidze A, Giorgadze D, Penkov K, et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2023;18: 755–768. doi:10.1016/j.jtho.2023.03.008
 11. Howlader N, Noone A, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. In: SEER [Internet]. 2019 [cited 20 Jun 2024]. Available: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/index.html
 12. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25: 447–468. doi:10.1016/j.soc.2016.02.003
 13. Lung Cancer Foundation of America. Types of Lung Cancer. In: LCFA [Internet]. Available: <https://lcfamerica.org/about-lung-cancer/diagnosis/types/>
 14. Zimmermann M-L, Innos K, Härmaorg P, Leif E, Mändla T, Mägi M. Vähk Eestis: haigestumus 2021, elulemus 2017–2021 ja sõeluuringul avastatud vähijuhud. Tervise Arengu Instituut; 2024. Available: https://www.tai.ee/sites/default/files/2024-07/vahiraport_2021.pdf
 15. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94: 1623–1640. doi:10.1016/j.mayocp.2019.01.013
 16. Black RC, Khurshid H. NSCLC: An Update of Driver Mutations, Their Role in Pathogenesis and Clinical Significance. *R I Med J* 2013. 2015;98: 25–28.
 17. Schildgen V, Schildgen O. The lonely driver or the orchestra of mutations? How next generation sequencing datasets contradict the concept of single driver checkpoint mutations in solid tumours - NSCLC as a scholarly example. *Semin Cancer Biol.* 2019;58: 22–28. doi:10.1016/j.semcancer.2018.11.005
 18. You W, Shang B, Sun J, Liu X, Su L, Jiang S. Mechanistic insight of predictive biomarkers for antitumor PD-1/PD-L1 blockade: A paradigm shift towards immunome evaluation (Review). *Oncol Rep.* 2020;44: 424–437. doi:10.3892/or.2020.7643
 19. NCCN. Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 6.2024. 2024. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
 20. Agilent Dako. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual – Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2019. Available: https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29282_pd-11_ihc_22c3_pharmdx_nsclc_interpretation_manual_%20kn042_fda.pdf

21. Antonia S, et al. Real-world treatment patterns before and after receiving PD-L1 test results in patients with advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC). Presented at: ESMO Immuno-Oncology Congress; Geneva, Switzerland; December 8-11, 2021. 2021.
22. Bittoni MA, et al. Presented at: ESMO Immuno-Oncology Congress; Geneva, Switzerland; December 8-11, 2021.
23. Dietel M, et al. *Lung Cancer*. 2019;134:174-179.
24. Velcheti V, et al. *PloS One*. 2018;13(11):e02036370.
25. Dietz H, et al. Presented at: ESMO Immuno-Oncology Congress; Geneva, Switzerland; December 8-11, 2021.
26. Adams VR, Peters SS. *Lung Cancer | Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e | AccessPharmacy | McGraw Hill Medical*. 2018 [cited 20 Jun 2024]. Available: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1861§ionid=146074875>
27. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer Amst Neth*. 2015;87: 193–200. doi:10.1016/j.lungcan.2014.12.006
28. Wang P, Zhu M, Zhang D, Guo X-G, Zhao S, Zhang X-L, et al. The relationship between chronic obstructive pulmonary disease and non-small cell lung cancer in the elderly. *Cancer Med*. 2019;8: 4124–4134. doi:10.1002/cam4.2333
29. Kravchenko J, Berry M, Arbeev K, Lyerly HK, Yashin A, Akushevich I. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data based analysis. *Lung Cancer Amst Neth*. 2015;88: 85–93. doi:10.1016/j.lungcan.2015.01.006
30. Dutkowska AE, Antczak A. Comorbidities in lung cancer. *Pneumonol Alergol Pol*. 2016;84: 186–192. doi:10.5603/PiAP.2016.0022
31. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26: 4617–4625. doi:10.1200/JCO.2008.17.7162
32. Pirker R. Chemotherapy remains a cornerstone in the treatment of nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol*. 2020;32: 63–67. doi:10.1097/CCO.0000000000000592
33. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 2023;34: 358–376. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.013
34. Grant MJ, Herbst RS, Goldberg SB. Selecting the optimal immunotherapy regimen in driver-negative metastatic NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18: 625–644. doi:10.1038/s41571-021-00520-1
35. Ganti AK, Klein AB, Cotarla I, Seal B, Chou E. Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer in the US. *JAMA Oncol*. 2021;7: 1824–1832. doi:10.1001/jamaoncol.2021.4932
36. Temel JS, Pirl WF, Lynch TJ. Comprehensive symptom management in patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2006;7: 241–249. doi:10.3816/CLC.2006.n.001

37. Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer Amst Neth.* 2013;81: 288–293. doi:10.1016/j.lungcan.2013.03.008
38. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Domine M, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21: 387–397. doi:10.1016/S1470-2045(19)30801-0
39. Mazieres J, Kowalski D, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, et al. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2020;38: 271–280. doi:10.1200/JCO.19.01348
40. Reck M, Wehler T, Orlandi F, Nogami N, Barone C, Moro-Sibilot D, et al. Safety and Patient-Reported Outcomes of Atezolizumab Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab Versus Bevacizumab Plus Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2020;38: 2530–2542. doi:10.1200/JCO.19.03158
41. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18: 1600–1609. doi:10.1016/S1470-2045(17)30690-3
42. Williams L, Dibaj S, Chandwani S, Vaghani V, Shi Q, Hirschmann M, et al. P3.01-109 Real-World Patient-Reported Outcome Assessment of Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13: S907–S908. doi:10.1016/j.jtho.2018.08.1670
43. Reck M, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. LBA59 First-line nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combined with 2 cycles of platinum-based chemotherapy (chemo) vs 4 cycles of chemo in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Patient-reported outcomes (PROs) from CheckMate 9LA. *Ann Oncol.* 2020;31: S1187–S1188. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.2292
44. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H, et al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol.* 2015;3: 217–221. doi:10.3892/mco.2014.410
45. Subramanian J, Morgensztern D, Goodgame B, Baggstrom MQ, Gao F, Piccirillo J, et al. Distinctive characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the young: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2010;5: 23–28. doi:10.1097/JTO.0b013e3181c41e8d
46. Berghmans T, Dingemans A-M, Hendriks LEL, Cadranel J. Immunotherapy for nonsmall cell lung cancer: a new therapeutic algorithm. *Eur Respir J.* 2020;55: 1901907. doi:10.1183/13993003.01907-2019
47. Yoo SH, Keam B, Kim M, Kim TM, Kim D-W, Heo DS. Generalization and representativeness of phase III immune checkpoint blockade trials in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2018;9: 736–744. doi:10.1111/1759-7714.12641
48. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2017;13: e195–e203. doi:10.1111/ajco.12477

49. Network meta-analysis of clinical trials supporting cemiplimab monotherapy in advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 $\geq 50\%$. 2021. Available: Data on file
50. Data on File. Network meta-analysis of cemiplimab in combination with chemotherapy in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Results based on R2810-ONC-16113 part 2, June 2022 data cut-off for the seven priority scenarios. 2023.
51. Tervise Arengu Instituut. PK10: Pahaloomuliste kasvujate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. PxWeb. detsember 2022 [cited 13 Dec 2022]. Available: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvaja d/PK10.px/
52. Zimmermann M-L, Innos K, Paapsi K, Härmaorg P, Mägi M. Vähk Eestis: haigestumus 2020, elulemus 2016–2020 ja hematoloogilised kasvujad 2011–2020. Tervise Arengu Instituut. 2023.
53. Fidler-Benaoudia MM, Torre LA, Bray F, Ferlay J, Jemal A. Lung cancer incidence in young women vs. young men: A systematic analysis in 40 countries. *Int J Cancer*. 2020;147: 811–819. doi:10.1002/ijc.32809
54. Dietel M, Savelov N, Salanova R, Micke P, Bigras G, Hida T, et al. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung Cancer Amst Neth*. 2019;134: 174–179. doi:10.1016/j.lungcan.2019.06.012

Taotluse esitamise kuupäev	
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".	
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri 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)".	