

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC) ravi sugemalimabiga, 1 viaal
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1666
Kuupäev	16.03.25

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses toodud näidustus vastab ravimi registreeritud näidustusele Euroopas: sugemalimab kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga on näidustatud metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks täiskasvanutel, kelle kasvajakud ei ole sensibiliseerivaid EGFR-i mutatsioone ega ALK, ROS1 või RET genoomi aberratsioone.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Esitatud haiguse (mitteväikerakk-kopsuvähk; *non-small-cell lung cancer, NSCLC*) iseloomustus on adekvaatne ja asjakohane.

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

Taotluses on ära toodud näidustuse aluseks olev kliiniline uuring (GEMSTONE-302) [1,2].

Taotluse punktis 2.4 tuuakse välja GEMSTONE-302 uuringu põhilised tulemusnäitajad: *sugemalimabi kasutamine pikendas progressioonivaba ehulemust (PFS) ja üldist elulemust (OS) statistiliselt oluliselt rohkem kui platseebo + keemiaravi: PFS mediaan oli vastavalt 9,0 kuud vs. 4,9 kuud; HR=0,48 (95% CI: 0,39-0,60); $p<0,0001$. OS mediaan oli viimase andmelõike analüüsi kohaselt vastavalt 25,2 kuud vs 16,9 kuud; HR=0,68 (95% CI: 0,54-0,85). Seejuures ei sõltunud PFS ja OS paranemine haiguse histoloogilisest tüübist (lamerakk- või mittelamerakk NSCLC) ega PD-L1 staatusest (<1%; ≥1%; 1-49%; ≥50%). Ka objektiivse ravivastuse (ORR) saavutamises ja ravivastuse kestuses esines oluline eelis sugemalimabi kasuks.*

Taotluses on ära toodud küll üldised tulemused, kuid punktis 4.2 avaldatavaid andmeid on taotluse esitaja pidanud konfidentsiaalseks. Seetõttu ei ole võimalik hinnata, millisele haigete gruppidele vastavat ravikombinatsiooni soovitakse.

Suurim probleem GEMSTONE-302 uuringu osas seisneb selles, et nimetatud uuring on läbi viidud vaid Aasia (Hiina) patsientidel. Kuigi PD-L1 taseme ekspressiooni osas on leitud, et haigete proportsioonid on sarnased nii Aasias kui ka Euroopas (PD-L1 neg, PD-L1 tugevalt positiivsete NSCLC haigete osakaal) [3], on ravi tulemustes siiski leitud oluline erinevus Aasia ja Euroopa patsientide vahel. Viimast kinnitas hiljuti avaldatud metanalüüs [4], mille tulemused on ära toodud allpool olevas tabelis.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Analüüsi kaasati 9826 NSCLC patsienti, kes said ravi immuunkontrollpunkti inhibiitoritega ning kellest 4064 olid pärit Ida-Aasiast, s.h Hiinast. Analüüsiti 21 randomiseeritud ja kontrollitud III faasi uuringu tulemusi.
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Analüüsiti 21 randomiseeritud ja kontrollitud III faasi uuringu tulemusi. Viie uuringu puhul testiti PD-L1 inhibiitoreid, 14 uuringu puhul PD-1 inhibiitoreid ning 2 uuringu puhul kasutati immuunkontrollpunkti inhibiitorite kombinatsiooni (PD-1 ja CTLA-4).
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Kõikides metanalüüsis kasutatud kliinilistes III-faasi uuringutes olid võrdlusgrupis keemiaravi saanud patsiendid.
Uuringu pikkus	NA
Esmase tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmasteks tulemusnäitajateks olid üldine elulemus (overall survival, OS) ja progressioonivaba elulemus (progression-free survival, PFS) erinevates etnilistes gruppides ning Ida-Aasia ja mitte Ida-Aasia populatsioonides.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Ida-Aasia NSCLC patsientidel, kes said raviks immuunkontrollpunkti inhibiitoreid, oli üldine elulemus (OS) võrreldes mitte Ida-Aasia patsientidega oluliselt parem ($p=0,02$). Alagrupi analüüs näitas, et Ida-Aasia patsientidel, kes said immuunkontrollpunkti inhibiitorit 1. reas oli võrreldes mitte Ida-Aasia patsientidega oluliselt parem üldine elulemus (OS, $p=0,007$). Keemiaravi-immunravi kombinatsioonid olid samuti märkimisväärselt parema efektiivsusega Ida-Aasia patsientidel võrreldes mitte Ida-Aasia patsientidega nii progressioonivaba elulemuse ($p=0,02$) kui ka üldise elulemuse osas ($p=0,002$).

	<p>Samuti näitas analüüs, et võrreldes PD-L1 inhibiitoritega olid PD-1 inhibiitorid efektiivsemad üldise elulemuse osas nii Ida-Aasia kui ka mitte Ida-Aasia patsientidel.</p> <p>Kokkuvõttes järeldatakse metanalüüsis, et Ida-Aasia patsiendid saavad immuunravist suuremat kasu kui mitte Ida-Aasia patsiendid. Ida-Aasia patsientidel on eriti efektiivne 1. rea immuunravi ning keemia- ja immuunravi kombinatsioonid.</p>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	NA
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	NA

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste kohta.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluse aluseks olevat raviskeemi on kasutatud põhiliselt Hiinas.

Sugemalimab kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga on saanud heakskiidu Euroopa Ravimiameti poolt 30.05.24, seetõttu on selle võimalik kasutuse aeg Euroopas olnud üsna lühike.

Ravim ei ole Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiameti (United States Food and Drug Administration, FDA) poolt heaks kiidetud.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Tõenduspõhisus võrreldes alternatiividega puudub, sest keemia- ja immuunravi kombinatsioone ei ole omavahel võrreldud.

Samuti ei ole teada taotluse aluseks oleva raviskeemi efektiivsus mitte-asiaatidel.

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

Kuna sugemalimab on saanud Euroopas heakskiidu alles 30.05.24, siis ei ole vastavat ravikombinatsiooni ESMO NSCLC juhistesse lisatud.

NCCN-s vastav ravikombinatsioon puudub, sest sugemalimab ei ole Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiameti (United States Food and Drug Administration, FDA) poolt heaks kiidetud.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

On kajastatud adekvaatselt taotluses.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

On kajastatud adekvaatselt taotluses.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Teenuse osutamise kogemus Eestis puudub.

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

Taotluses on antud teema jäetud konfidentsiaalseks.

Arvestades eelpool toodud metanalüüsi [4] on raske hinnata ravimi täpset efektiivsust mitte-asiaatidel. Seetõttu on teenust vajavate isikute prognoosi raske välja tuua.

Tavapraktikas testitakse Eestis patsiente vaid EGFR mutatsiooni ja ALK translokatsiooni osas. ROS1 või RET genoomiaberratsioone rutiinselt ei testita.

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

On kajastatud adekvaatselt taotluses.

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

On kajastatud taotluses.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Puudub.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Eelpool mainitud metanalüüs [4] näitas, et Ida-Aasia patsiendid saavad immuunravist suuremat kasu kui mitte Ida-Aasia patsiendid. Ida-Aasia patsientidel on eriti efektiivne 1. rea immuunravi ning keemia- ja immuunravi kombinatsioonid.

Kuna GEMSTONE-302 uuring on läbi viidud vaid Aasia (Hiina) patsientidel, pole selle ravikombinatsiooni efektiivsus Eesti patsientide osas teada.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Sugemalimab kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga on näidustatud metastaatilise mitteväikerakkkopsuvähi esmavaliku raviks täiskasvanutel, kelle

kasvajarakkudel ei ole sensibiliseerivaid EGFR-i mutatsioone ega ALK, ROS1 või RET genoomiaberratsioone.

17. Kokkuvõte

Sugemalimab kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga on näidustatud metastaatilise mitteväikerakkkopsuvähi esmaavaliku raviks täiskasvanutel, kelle kasvajarakkudel ei ole sensibiliseerivaid EGFR-i mutatsioone ega ALK, ROS1 või RET genoomiaberratsioone.

Eksperdi hinnangul vajab sugemalimab siiski testimist väljaspool Aasiat ja täiendavaid andmeid, et seda ravikombinatsiooni saaks suurema tõenduspõhisusega kasutada Euroopa, s.h Eesti patsientidel.

18. Kasutatud kirjandus

- [1] Zhou C, Wang Z, Sun Y, Cao L, Ma Z, Wu R, Yu Y, Yao W, Chang J, Chen J, Zhuang W, Cui J, Chen X, Lu Y, Shen H, Wang J, Li P, Qin M, Lu D, Yang J. Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase 3 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2022 Feb;23(2):220-233. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00650-1.
- [2] Zhou C, Wang Z, Sun M, Cao L, Ma Z, Wu R, Yu Y, Yao W, Sun S, Chen J, Zhuang W, Cui J, Chen X, Lu Y, Shen H, Hu C, Liu J, Liu Y, Wang M, Li X, Sun P, Shu Y, Zhou J, Li J, Gu K, Wang C, Zhao H, Zhang Y, Liu C, Wang J, Chen R, Qin M, Wang H, Yang J. Interim survival analysis of the randomized phase III GEMSTONE-302 trial: sugemalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment for metastatic NSCLC. *Nat Cancer.* 2023 Jun;4(6):860-871. doi: 10.1038/s43018-023-00578-z. Epub 2023 Jun 15. Erratum in: *Nat Cancer.* 2024 Jan;5[1]:209. doi: 10.1038/s43018-023-00719-4.
- [3] Dietel M, Savelov N, Salanova R, Micke P, Bigras G, Hida T, Antunez J, Guldhammer Skov B, Hutarew G, Sua LF, Akita H, Chan OSH, Piperdi B, Burke T, Khambata-Ford S, Deitz AC. 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.* 2019 Aug;134:174-179. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.06.012.
- [4] Yao Y, Li B, Xu Y, Yang L, Zou B, Wang L. East Asian patients who received immunotherapy-based therapy associated with improved survival benefit in advanced non-small cell lung cancer: An updated meta-analysis. *Cancer Med.* 2024 Feb;13(4):e7080. doi: 10.1002/cam4.7080.