

TERVISEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

Juhime tähelepanu, et Tervisekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	AstraZeneca Eesti OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	Valukoja 8, 11415 Tallinn
1.3 Taotleja telefoninumber	██████████
1.4 Taotleja e-posti aadress	████████████████████
1.5 Kaastaotleja	NA
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	NA
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Maie Thetloff
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	██████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	████████████████████

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Kõrge riskiga mitteväikerakk-kopsuvähi perioperatiivne ravi durvalumabiga, üks ravitsükkel
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist <u>ühe</u>, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu	

- Uue ravimiteenuse lisamine loetellu
- Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse
- Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse
- Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)¹
- 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
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, Tervisekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁴
- 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

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

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 hulgad“

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste nimekirja perioperatiivne durvalumabi (IMFINZI®) kasutamine kombinatsioonis neoadjuvantse platinapõhise keemiaraviga reseksiooniks sobivate, mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC) patsientide raviks, kellel teadaolevalt ei esine EGFR ega ALK mutatsioone.

Teenus hõlmab durvalumabi manustamist koos keemiaraviga enne operatsiooni (neoadjuvantne) ja durvalumabi jätkamist monoravina pärast operatsiooni (adjuvantne), eesmärgiga parandada pikaajalisi tulemusi terviklikuma ravistrateegia abil.

Taotlemise põhjuseks on nimetatud perioperatiivse raviskeemi tõendatud kliinilised eelised. AEGEANi uuring näitas statistiliselt olulist ja kliiniliselt olulist paranemist peamistes eesmärkides nagu sündmustevaba elulemus (EFS) ja täielik patoloogiline ravivastus (pCR), võrreldes keemiaraviga. Taotletava teenuse lisamine tagaks reseksiooniks sobivate NSCLC-ga patsientide optimaalse ravi saavutamaks pikemat haigusvaba elulemust ning paremat üldprognosi.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.

NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.

Perioperatiivne durvalumabi (IMFINZI®) kasutamine kombinatsioonis neoadjuvantse platinapõhise keemiaraviga reseksiooniks sobivate, kõrge retsidiveerumisriskiga mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC) patsientide raviks, kellel teadaolevalt ei esine EGFR ega ALK mutatsioone.

Teenus hõlmab:

- Neoadjuvantravi: durvalumabi manustamist koos keemiaraviga enne operatsiooni
- Adjuvantne: durvalumabi jätkamist monoravina pärast operatsiooni

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

C33; C34

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Haiguse üldinfo, neoadjuvantse ja adjuvantse ravi asjakohasus

Kopsuvähk on teine enim diagnoositud vähitüüp ja juhtiv vähisuremuse põhjustaja kogu maailmas [1]. Mitteväikerakk-kopsuvähk (NSCLC) on kõige levinum kopsuvähi tüüp, moodustades ligikaudu 80–90% kopsuvähi juhtudest [2–5]. Enamikul NSCLC patsientidel diagnoositakse haigus

resetseerimatus, kaugelearenenud staadiumis (IV staadium). I–III staadiumi NSCLC avastatakse diagnoosimise hetkel umbes 30%-l patsientidest [6–9].

I–III staadiumi NSCLC patsiente, keda peetakse resetseeritavateks, on võimalik opereerida eesmärgiga haigusest tervendada. Operatsiooni eesmärk on täielikult eemaldada primaarne kasvaja ja kõik haaratud piirkondlikud lümfisõlmed [10–12].

Haiguse taastekke riski vähendamiseks ja ravitulemuste parandamiseks kasutatakse täiendavalt süsteemset ravi kas enne (neoadjuvantne) või pärast (adjuvantne) operatsiooni. Süsteemset ravi kasutatakse tavaliselt kõrgema taastekke riskiga patsientidel (nt sõltuvalt haiguse staadiumist) [11–13]. Vaatamata operatsiooni tervendavale eesmärgile ja süsteemse ravi lisamisele on haiguse taastekke määrad jätkuvalt kõrged. Plaatina põhise keemiaravi lisamine neoadjuvantses või adjuvantses liinis on vähendanud taastekke- või suremuseriski vaid tagasihoidlikul määral [14–17].

Mitteväikerakk-kopsuvähi prognoos halveneb haiguse staadiumi edenedes: 5 aasta elulemus varieerub I staadiumi tuumori puhul 68-92% ning IV staadiumi puhul vaid <1–10% vahel [18,19]. Seetõttu on varajases staadiumis haiguse kirurgiline resektsioon mitteväikerakk-kopsuvähi patsientide jaoks parim võimalus eluea pikendamiseks.

Pärast haiguse taasteket pole tervendava eesmärgiga ravi tavaliselt enam võimalik ning samuti pole see valikuks ka metastaatilise haiguse patsientide puhul [11,12]. Seega on prognoos taastekkega patsientide jaoks jätkuvalt väga halb [20–22].

Taastekke ja/või haiguse progresseerumine kaugelearenenud staadiumisse avaldab negatiivset mõju patsientide tervisega seotud elukvaliteedile (HRQoL) ning on seotud märkimisväärse majandusliku koormusega tervishoiusüsteemidele [23–29].

Kopsuvähk on hiiliva iseloomuga haigus. Sageli kulgeb varajase (I–III) staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähk asümptomaatiliselt ning esimesed sümptomid võivad avalduda alles aastate pärast, kui on arenenud juba siirded [6,30,31]. Sümptomid on sageli ka mittespetsiifilised ja neil on märkimisväärne kattuvus teiste hingamisteede haigustega (näiteks krooniline obstruktiivne kopsuhaigus), mistõttu võib korrektne diagnoos veelgi viibida [6,32]. Kõige sagedasem mitteväikerakk-kopsuvähi sümptom on köha, mis esineb 50-75% patsientidest. Sellele järgnevad veriköha (hemoptüüs), valu rinnus ja düspnoe [33]. Eelmainitud põhjustel saab hinnanguliselt 70% mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidest mitteresetseeritava III või IV staadiumi vähi diagnoosi [7-9].

Kopsuvähi tekkega seotud mutatsioonid

Kopsuvähi patofüsioloogia on keeruline ja kuigi haiguse täpne põhjus on teadmata, eeldatakse, et rakkude ebanormaalset kasvu kopsus põhjustab kokkupuude kantserogeenidega. See võib soodustada vähi esialgset arengut, põhjustades geneetilisi mutatsioone ja muutes valgusünteesi. Levinumad mutatsioonid, mis arvatakse põhjustavat kopsuvähi arengut, hõlmavad EGFR- ja ALK-geenides olevaid mutatsioone [34,35]. Arvatakse, et kuni 70% I–III staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidest võib olla potentsiaalselt toimiv molekulaarne sihtmärk peamistes onkogeensetes juhtgeenides [36].

Heakskiidetud ravimeetodeid, mis on suunatud konkreetsele mutatsioonile on üsna vähe. EGFR-mutantse (EGFRm) NSCLC korral kasutatakse sihtmärgistatud ravi TKI-ga, näiteks osimertiniibiga, mis on näidustatud spetsiifiliselt patsientidele, kellel esineb EGFR mutatsioon. Immuunkontrollpunkti inhibiitorid (IKI) ei ole osutunud EGFRm NSCLC korral piisavalt efektiivseteks

[37].

Samas on teadaolevalt 60-90% mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidest EGFR/ALK geeni metsik variant. Onkogeensed EGFR-mutatsioonid esinevad vaid 10–20% mitte-Aasia patsientidest ja ~40% Aasia patsientidest [34,38–40]. ALK-geeni muutustest põhjustatud kasvaja esineb ainult 2-7% mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidest [41].

Käesolevas taotluses kirjeldatav AEGEAN uuring on suunatud patsientidele, kellel esineb EGFR/ALK geeni metsik variant.

Ravijuhised

Kehtivate NCCN-i ja ESMO ravijuhiste kohaselt on eelistatud ravimeetodiks IIA kuni IIIA staadiumi NSCLC korral kasvaja kirurgiline eemaldamine. Kirurgiliselt eemaldatava kasvaja korral on ravi eesmärgiks tervenemine.

Kirurgilise ravi järgselt rakendatakse adjuvantset süsteemset ravi, et tagada jääktuumori eemaldamine ja vähendada haiguse taastekke riski. Eelistatud on platiinapõhised raviskeemid, mis koosnevad tsisplatiinist või karboplatiinist kombinatsioonis vinorelbiini, dotsetakseeli, gemtsitabiini või pemetreksediga [10–12].

NCCN-i juhiste kohaselt võib neid raviskeeme kasutada ka neoadjuvantravina [10]. Samuti võib N2 haigusega patsientide puhul kasutada neoadjuvantset keemiaravi koos kiiritusraviga või ilma selleta. [11,14,42].

Immuuno-onkoloogia (IO)

IIA–IIIB staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähi ravimaastik areneb kiiresti, kuna saadaval on uused immuuno-onkoloogilised (IO) ja sihtmärgistatud ravimeetodid. Immuuno-onkoloogia raviskeemid, kas neoadjuvantse või adjuvantse ravina, on näidanud taastekkemäära vähenemist pärast operatsiooni [43–47].

Siiski:

- Täielik reseksioon, millele järgneb adjuvantne keemiaravi ja IO, ei taga siiski edukat pikaajalist tulemust. Ühel kolmest patsiendist IMpower010 uuringu adjuvantse atezolizumabi grupis (II–IIIA staadium) ilmnes haiguse taastekke pärast 32-kuulist jälgimisperioodi [43].
- Neoadjuvantne IO on näidanud olulist paranemist pCR-s, kusjuures uuringute analüüsides täheldati soodsamaid EFS-i tulemusi patsientide seas, kes saavutasid pCR võrreldes nendega, kes seda ei saavutanud [44,48,48]. Samas enamik patsiente ei saavuta pCR-i pärast neoadjuvantset IO ravi [44].

Endiselt püsib vajadus resetseeritava IIA–IIIB staadiumi NSCLC-ga patsientide uute ravi meetodite järele, et parandada ravi pikaajalisi tulemusi pärast kirurgilist reseksiooni.

Perioperatiivne ravi, mis võimaldab IO ravi jätkata adjuvantse liinis pärast neoadjuvantset ravi (IO koos keemiaraviga) ja operatsiooni, võib pakkuda täiendavat kliinilist kasu võrreldes ainult neoadjuvantse IO-ga, tugevdades immuunvastust ja hävitades jääkkasvajakke pärast operatsiooni.

Kombineerides neoadjuvantse ja adjuvantse IO-ravi võimalikke eeliseid, pakub perioperatiivne lähenemine kõige terviklikumat ravistrateegiat, et maksimeerida eduka pikaajalise tulemuse võimalusi patsientidel, keda ravitakse tervistava eesmärgiga.

Durvalumabi efektiivsus perioperatiivses ravis

Antud taotlus käsitleb durvalumabi (IMFINZI®) kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga kui neoadjuvantset ravi, millele järgneb durvalumabi adjuvantne monoravi pärast operatsiooni. Ravi on mõeldud nende patsientide raviks, kellel esineb resektsiooniks sobiv NSCLC ja kellel puuduvad teadaolevad EGFR ega ALK geeni mutatsioonid. Antud raviskeemi efektiivsust ja ohutust hinnati III faasi AEGEANI randomiseeritud kontrollitud kliinilises uuringus, mis võrdles perioperatiivset durvalumabi + neoadjuvantset platinapõhist keemiaravi (durvalumabi rühm) vs perioperatiivset platseebo + neoadjuvantset platinapõhist keemiaravi (platseebo rühm).

Esimeses AEGEANI EFS vaheanalüüsis (IA1; 10. november 2022) näitas perioperatiivne durvalumab + neoadjuvantse platinapõhine keemiaravi statistiliselt olulist ja kliiniliselt olulist paranemist esmase eesmärgi (EFS, *event free survival*) osas võrreldes platseebo + neoadjuvantse platinapõhise keemiaraviga. Teine vaheanalüüs (IA2; 10. mai 2024) tõendas jätkuvat durvalumabi EFS efektiivsus-eelise püsivust.

Täieliku patoloogilise vastuse vaheanalüüsis (pCR IA; 14. jaanuar 2022) saavutas AEGEANI uuring esmase pCR eesmärgi, kus durvalumabi rühm näitas statistiliselt olulist paranemist pCR-i osas võrreldes platseebo rühmaga.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Viidi läbi süstemaatiline kirjanduse ülevaade (SLR), et tuvastada avaldatud kliinilised efektiivsuse ja ohutuse andmed durvalumabi ja potentsiaalselt oluliste võrdlusravimite kohta I–III staadiumi kirurgiliseks resektsiooniks sobilike NSCLC ravi saavatel patsientidel. Elektrooniliste andmebaaside otsingud viidi läbi 27. juulil 2022 ja uuendati 30. oktoobril 2023. Lisaks vaadati läbi konverentside ettekanded, kliiniliste uuringute registrid ja viidete loendid. Algse SLR-i ja SLR-i värskenduse raames tuvastati elektrooniliste andmebaaside otsingutega kokku 6 576 artiklit ja välja valiti kokku 132 publikatsiooni, mis kajastasid 67 unikaalset uuringut ning mida peeti oluliseks andmete eraldamiseks ja SLR-i kaasamiseks.

AEGEAN-uuring osutus ainukeseks uuringuks, mis pakkus kliinilisi tõendeid perioperatiivse durvalumabi ja neoadjuvantse keemiaravi kasutamise kohta resektsiooniks sobiva NSCLC-ga patsientide ravis ning on seetõttu kaasatud antud taotlusse.

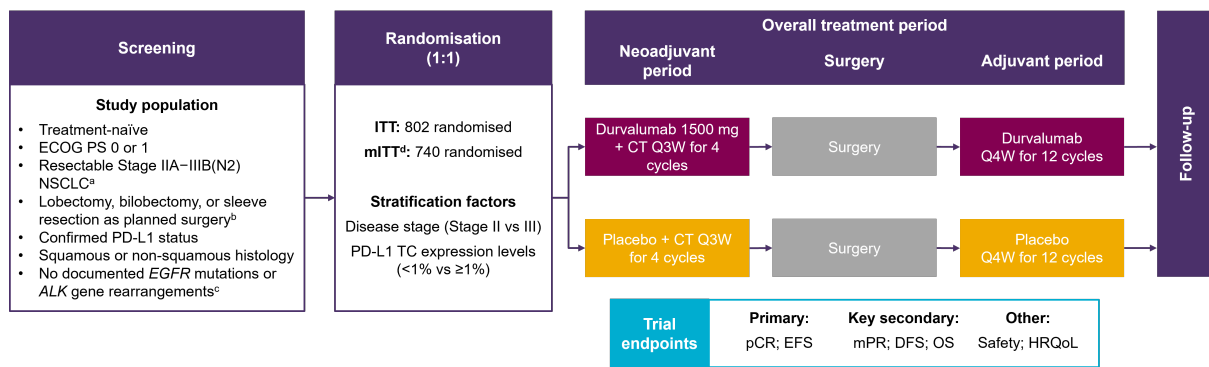
Järgnevates jaotistes on üksikasjalikult kirjeldatud AEGEAN-uuringu disaini ning efektiivsuse ja ohutuse tulemuste kokkuvõte.

Heymach JV, Mitsudomi T, Harpole D, Aperghis M, Jones S, Mann H, et al. Design and Rationale for a Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Neoadjuvant Durvalumab + Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Stages II and III non-small-cell Lung Cancer: The AEGEAN Trial. Clinical Lung Cancer. 2022;23: e247–e251. doi:10.1016/j.clc.2021.09.010

AEGAN uuring [49–52]

AEGEAN on võtmetähtsusega III faasi randomiseeritud kontrollitud uuring (RCT), mille eesmärk on uurida perioperatiivse durvalumabi ja neoadjuvantse platinapõhise keemiaravi efektiivsust ja

ohutust resektsooniks sobiva IIA–IIIB (N2) staadiumi NSCLC-ga patsientide ravis.



Joonis 1 AEGAN uuringu ülesehitus [50]

Allmärkused: a-c Protokollis muudeti osaliste registreerimisel, et välistada a patsiendid, kelle kasvaja klassifitseeriti T4-ks mis tahes muul põhjusel peale suuruse, b patsiendid, kellele oli kavandatud pneumonektoomia, ja c patsiendid, kellel olid tuvastatud EGFR mutatsioonid või ALK geenimuutused. d mITT populatsioon hõlmas kõiki ITT populatsiooni patsiente, välja arvatud need, kellel oli EGFR mutatsioon või ALK geenimuutus (pärast protokollis muudatust), ja see oli esmane efektiivsuse analüüsi komplekt.

Lühendid: ALK: anaplastilise lümfoomi kinaas; CT: platinapõhine keemiaravi; DFS: haigusvaba elulemus; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS: sündmustevaba elulemus; EGFR: epidermaalse kasvufaktori retseptor; HRQoL: tervisega seotud elukvaliteet; ITT: ravikavatsus grupp; mITT: muudetud ravikavatsus grupp; mPR: oluline patoloogiline vastus; NSCLC: mitteväikerakk-kopsuvähk; OS: üldine elulemus; pCR: täielik patoloogiline vastus; PD-L1: programmeeritud rakusurma 1.tüüpi retseptori ligand; Q3W: iga kolme nädala järel; Q4W: iga nelja nädala järel; TC: kasvajakarud.

Uuringus on teada kolme vaheanalüüsi tulemused:

- Vaheanalüüs EFS IA1 (DCO: 10 november 2022)
- Vaheanalüüs pCR IA (DCO: 14 jaanuar 2022)
- Vaheanalüüs IA2 (DCO: 10 mai 2024)[53]

4.2 Tervishoiuteenususe tõendus põhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiisloomustus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Uuringusse kaasatud patsientide puhul pidid olema täidetud järgmised kriteeriumid:

- vähemalt 18 aastased
- patsientidel oli esmakordse, eelneva ravita, histoloogiliselt ja tsütoloogiliselt kinnitatud NSCLC diagnoos
- patsientide ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) sooritusvõime oli vahemikus 0 kuni 1 (skaalal 0...5)
- vähemalt üks sihtkolle RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; versioon 1.1) kriteeriumite järgi
- patsientidel ei tohtinud olla varasemat kokkupuudet immuunteraapiaga

- organite ja lüüdi adekvaatne funktsioneerimine
- kinnitatud PD-L1 staatus (määratud kasutades VENTANA PD-L1 (SP263) immunohistokeemia meetodit)
- patsientidele pidi olema planeeritud kirurgiline sekkumine lobektomia, bilobektomia või kopsu osalise resektsiooni näol
- eeldatav elulemus vähemalt 12 nädalat;
- kehakaal > 30 kg
- piisav kogus vähirakke biopsia prooviks, hindamaks EGFR mutatsiooni või ALK translokatsiooni olemasolu (vastavate mutatsioonide esinemisel jäeti patsiendid uuringust välja)

MITT populatsioon

Protokolli muudeti osaliste registreerimisel, et välistada:

- a) patsiendid, kelle kasvaja klassifitseeriti T4-ks mis tahes muul põhjusel peale suuruse,
- b) patsiendid, kellele oli kavandatud pneumonektoomia,
- c) patsiendid, kellel olid tuvastatud EGFR mutatsioonid või ALK geenimuutused.

MITT populatsioon hõlmas kõiki ITT populatsiooni patsiente, välja arvatud need, kellel oli EGFR mutatsioon või ALK geenimuutus (pärast protokolli muudatust)

Nimetatud populatsioon oli esmane efektiivsuse analüüsi populatsioon, nn modifitseeritud ITT (MITT).

Kokku osales uuringus 802 patsienti, kes randomiseeriti 1:1 vahekorras ravirühmaks ehk patsiendid, kellele manustati durvalumabi (400) ning platseebot saavaks rühmaks (402).

- Durvalumabi rühm: randomiseeriti 366 patsienti, kellest kõik said neoadjuvantravi.
- Platseeborühm: randomiseeriti 374 patsienti, kellest 3 ei saanud neoadjuvantravi.

Vaheanalüüsi EFS IA1 ajal (DCO: 10. november 2022) oli MITT populatsioonis 318 (86,9%) ja 331 (88,5%) patsienti lõpetanud neli tsüklit neoadjuvantset durvalumabi ja platseebot.

Mõlemat neoadjuvantset keemiaravi komponenti manustati nelja tsükliks vastavalt 310-le (84,7%) ja 326-le (87,2%) patsiendile durvalumabi ja platseebo rühmades.

Operatsiooni staatus

MITT populatsioonis oli patsientide operatsiooni staatus uuringu ajal järgmine:

- Durvalumabi rühmas oli 295 (80,6%) ja platseebo rühmas 302 (80,7%) patsienti läbinud uuringu raames operatsiooni
- Durvalumabi rühmas lõpetas 284 (77,6%) ja platseebo rühmas 287 (76,7%) patsienti uuringu raames operatsiooni.
- Patsientidest, kes operatsiooni lõpetasid, oli
 - R0 reseksioon saavutatud 269-l (94,7%) patsiendil durvalumabi rühmas ja 262-l (91,3%) patsiendil platseebo rühmas.
 - R1 reseksioon (mikroskoopiline jääkkasvaja): vastavalt 4,2% ja 7,7% durvalumabi ja platseebo rühmades
 - R2 reseksioon (makroskoopiline jääkkasvaja): vastavalt 0,7% ja 0,7% durvalumabi ja platseebo rühmades
 - Resektsiooni staatuse puudumine: vastavalt 0,4% ja 0,3% durvalumabi ja platseebo rühmades

Adjuvantravi staatus

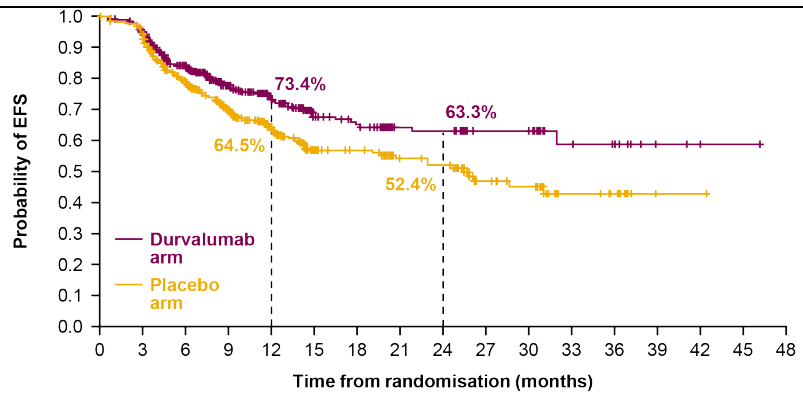
mITT populatsioonis oli adjuvantravi saanud vastavalt 241 (65,8%) ja 237 (63,4%) patsienti durvalumabi ja platseebo rühmades.

Vaheanalüüsi EFS IA1 hetkel oli adjuvantset durvalumabi ja platseebot saamas vastavalt 85 (23,2%) ja 88 (23,5%) patsienti, kusjuures adjuvantset durvalumabi või platseebot oli lõpetanud vastavalt 88 (24,0%) ja 79 (21,1%) patsienti ning durvalumabi või platseebo kasutamise olid katkestanud vastavalt 68 (18,6%) ja 70 (18,7%) patsienti.

Characteristic [†]	Durvalumab Group (N = 366)	Placebo Group (N = 374)
Age		
Median (range) — yr	65 (30–88)	65 (39–85)
≥75 yr — no. (%)	44 (12.0)	36 (9.6)
Sex — no. (%)		
Male	252 (68.9)	278 (74.3)
Female	114 (31.1)	96 (25.7)
ECOG performance-status score — no. (%)[‡]		
0	251 (68.6)	255 (68.2)
1	115 (31.4)	119 (31.8)
Race — no. (%)[§]		
Asian	143 (39.1)	164 (43.9)
White	206 (56.3)	191 (51.1)
Other	17 (4.6)	19 (5.1)
Ethnic group — no. (%)		
Hispanic or Latino	63 (17.2)	56 (15.0)
Not Hispanic or Latino	303 (82.8)	318 (85.0)
Geographic region — no. (%)		
Asia	142 (38.8)	163 (43.6)
Europe	141 (38.5)	140 (37.4)
North America	43 (11.7)	43 (11.5)
South America	40 (10.9)	28 (7.5)
Smoking status — no. (%)		
Current	95 (26.0)	95 (25.4)
Former	220 (60.1)	223 (59.6)
Never	51 (13.9)	56 (15.0)
Disease stage — no. (%)[¶]		
II	104 (28.4)	110 (29.4)
IIIA	173 (47.3)	165 (44.1)
IIIB	88 (24.0)	98 (26.2)
TNM classification, primary tumor — no. (%)		
T1	44 (12.0)	43 (11.5)
T2	97 (26.5)	108 (28.9)
T3	128 (35.0)	129 (34.5)
T4	97 (26.5)	94 (25.1)
TNM stage, regional lymph nodes — no. (%)		
N0	110 (30.1)	102 (27.3)
N1	75 (20.5)	87 (23.3)
N2	181 (49.5)	185 (49.5)
Single-station	141 (38.5)	132 (35.3)
Multistation	34 (9.3)	40 (10.7)

Joonis 2 Patsientide ülevaade uuringu algtaasel

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>1. Patsiendid läbisid maksimaalselt 4 operatsioonieelset plaatina-põhist keemiaravi tsükli ning iga 3 nädala tagant manustati neile intravenoosselt 1500mg durvalumabi.</p> <p>2. Operatsioonijärgselt manustati iga 4 nädala tagant kuni 12 tsükli 1500mg durvalumabi.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>1. Patsiendid läbisid maksimaalselt 4 operatsioonieelset plaatina-põhist keemiaravi tsükli ning iga 3 nädala tagant manustati neile platseebot.</p> <p>2. Operatsioonijärgselt jätkus platseebo manustamine – 12 tsükli iga 4 nädala tagant.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>2. jaanuar 2019 kuni 4. aprill 2022 valiti sobilikke patsiente.</p> <p>Esimene vaheanalüüs tehti 10. november 2022 seisuga olemasoleva andmestiku põhjal.</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Esmased tulemusnäitajad olid juhtumivaba elulemus (EFS) ja täielik patoloogiline vastus (pCR; defineeritud kui elujõuliste tuumorirakkude puudumine pärast opereeritud kopsukoe proovide ja regionaalsete lümfisõlmede hindamist)</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>EFS tulemused</p> <p>EFS IA1 ajaks (DCO: 10. november 2022) oli mITT populatsioonis toimunud 236 EFS sündmust, millest 98 sündmust oli durvalumabi rühmas ja 138 sündmust platseebo rühmas.</p> <p>Durvalumabi rühmas näidati kliiniliselt olulist ja statistiliselt olulist paranemist EFS-is võrreldes platseebo rühmaga (HR: 0,68; 95% CI: 0,53, 0,88; p=0,004).</p> <p>See tähendas 32%-list riski vähenemist EFS sündmuse suhtes.</p> <p>Pärast 11,7 kuulist mediaan jälgimisperioodi ei saavutatud durvalumabi rühmas mediaan EFS-i (NR) (95% CI: 31,9 kuud, NR), samas kui platseebo rühmas oli see 25,9 kuud (95% CI: 18,9 kuud, NR).</p> <p>KM kõverad olid sarnased kuni umbes kolmanda kuuni pärast randomiseerimist, mille järel toimus selge ja püsiv kõverate lahkumine durvalumabi rühma kasuks. See kajastus ka hinnangulistes EFS määrades 12 kuu möödumisel (73,4% ja 64,5% durvalumabi ja platseebo rühmades vastavalt) ja 24 kuu möödumisel (63,3% vs 52,4%, vastavalt).</p>



Joonis 3 KM kõverad EFS (mITT populatsioon)

Allmärkused: DCO: 10. november 2022. HR arvutatakse stratifitseeritud Coxi proportsionaalsete riskide mudeli abil, mis on kohandatud haiguse staadiumi ja PD-L1 ekspressiooni staatuse järgi lähtetasemel. HR <1 soosib durvalumabi rühma.

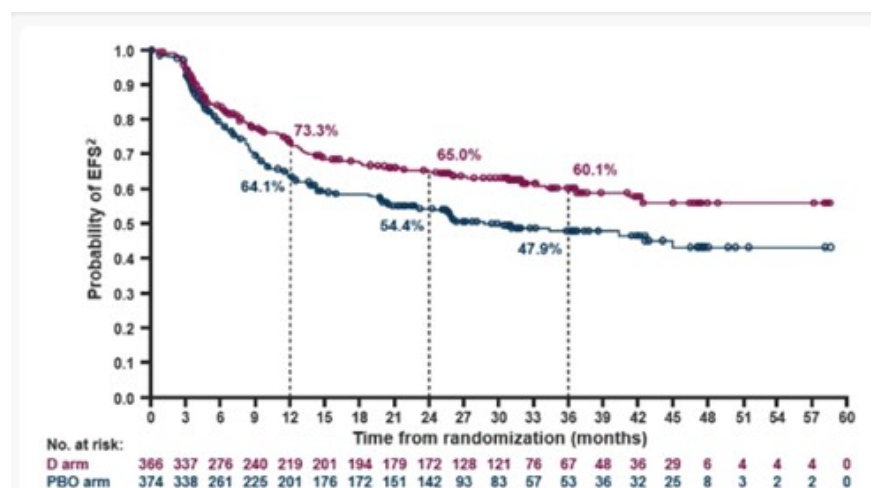
Lühendid: BICR: pimendatud sõltumatu keskne hindamine; DCO: andmete lõppkuupäev; EFS: sündmustevaba elulemus; HR: riskimäärade suhe; IA: vaheanalüüs; KM: Kaplan-Meieri; mITT: modifitseeritud ravikavatsusega analüüs; PD-L1: programmeeritud rakusurma ligand 1; RECIST: Kasvajate vastuse hindamise kriteeriumid.

Vaheanalüüs IA2

10. mai 2024 seisuga olid 86,9% ja 88,5% patsientidest läbinud 4 tsüklit neoadjuvantravi vastavalt kas durvalumabi või platseeboga ning 77,6% ja 76,7% olid läbinud kirurgilise ravi (mITT; durvalumabi rühm, n=366; platseebo rühm, n=374).

Patsientidest, kes olid alustanud adjuvantraviga (mITT; n=242; n=237), olid 68,6% ja 63,7% ravi lõpetanud ning 31,4% ja 36,3% ravi katkestanud, kõige sagedamini haiguse progresseerumise tõttu (n=36 [14,9%]; n=70 [29,5%]).

EFS-i kasu, mis soosis durvalumabi rühma, jäi sarnaseks eelnevalt teatatud tulemustega.



Joonis 4 EFS, mITT populatsioon, teine vaheanalüüs

Andmed näitasid kliiniliselt olulist haigusevaba elulemuse paranemist ja püsivalt soodsat OS-i trendi (Tabel 1). Analüüs

näitas, et EFS-i kasu oli enam väljendunud patsientidel, kes said adjuvantravi ja, et EFS tulemused soosisid durvalumabi rühma olenemata pCR staatusest. Lisaks täheldati kopsuvähiga seotud elulemuse paranemist (Tabel 1).

Tabel 1 Vaheanalüüsi AI2 peamised tulemused

Endpoint	Durvalumab arm	Placebo arm	Treatment effect
EFS	n events/N (%): 124/366 (33.9)	n events/N (%): 165/374 (44.1)	HR (95% CI): 0.69 (0.55–0.88) ^b
	Median (95% CI), months: NR (42.3–NR) ^a	Median (95% CI), months: 30.0 (20.6–NR) ^a	
EFS (cisplatin subgroup)	n events/N (%): 28/100 (28.0)	n events/N (%): 42/96 (43.8)	HR (95% CI): 0.58 (0.35–0.93) ^c
	Median (95% CI), months: NR (NR–NR) ^a	Median (95% CI), months: 45.0 (13.9–NR) ^a	
EFS (carboplatin subgroup)	n events/N (%): 96/266 (36.1)	n events/N (%): 123/278 (44.2)	HR (95% CI): 0.75 (0.57–0.97) ^c
	Median (95% CI), months: NR (36.6–NR) ^a	Median (95% CI), months: 26.2 (20.6–NR) ^a	
DFS ^d	n events/N (%): 60/242 (24.8)	n events/N (%): 81/231 (35.1)	HR (95% CI): 0.66 (0.47–0.92) ^b
	Median (95% CI), months: NR (NR–NR) ^a	Median (95% CI), months: NR (41.5–NR) ^a	
OS	n events/N (%): 121/366 (33.1)	n events/N (%): 140/374 (37.4)	HR (95% CI): 0.89 (0.70–1.14) ^b
	Median (95% CI), months: NR (NR–NR) ^a	Median (95% CI), months: 53.2 (44.3–NR) ^a	
Lung cancer-specific survival ^e	n events/N (%): 80/366 (21.9)	n events/N (%): 117/374 (31.3)	HR (95% CI): 0.70 (0.52–0.93) ^b
	Median (95% CI), months: NR (NR–NR) ^a	Median (95% CI), months: NR (48.3–NR) ^a	
Maximum grade 3 or 4 all-causality AEs, n (%)	Overall period (n=401) ^f : 175 (43.6)	Overall period (n=398) ^f : 172 (43.2)	NA
	Adjuvant period (n=266) ^g : 41 (15.4)	Adjuvant period (n=254) ^g : 27 (10.6)	

Median EFS follow-up was 25.9 months (censored patients). ^aKaplan–Meier method. ^bStratified Cox proportional hazards model. ^cUnstratified Cox proportional hazards model. ^dAnalyzed in patients in the mITT population who had tumor resection with R0/R1 margins and no evidence of disease in the first post-surgery scan. ^eExploratory analysis including deaths reported to be related to 'disease under investigation' per investigator assessment. ^fFirst dose of study treatment until the earliest of: the last dose of study treatment or surgery + 90 days, date of the first dose of subsequent anti-cancer treatment, or the data cutoff date. ^gFirst dose of study treatment post-surgery until earliest of: last study treatment post-surgery + 90 days, date of first dose of subsequent anti-cancer treatment, or the data cutoff date. AEs, adverse events; BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; DCO, data cutoff; DFS, disease-free survival; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EFS, event-free survival; HR, hazard ratio; IV, intravenous; mITT, modified intent-to-treat; MPR, major pathological response; NA, not applicable; NR, not reached; OS, overall survival; pCR, pathological complete response; PD-L1, programmed cell death-ligand 1; QXW, every X weeks; RECIST v1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.

Efektiivsus alamrühmades

Kõikides eelnevalt määratud alamrühmades olid hinnatud ohtude suhted (HR) durvalumabi rühma kasuks võrreldes platseebo rühmaga, mis viitab EFS paranemisele kõigis eelnevalt määratud alamrühmades.

Haiguse staadium: durvalumabi vs platseebo HR oli

- 0,76 (95% CI: 0,43, 1,32) II staadiumi patsientide puhul ja
- 0,66 (95% CI: 0,49, 0,88) III staadiumi patsientide puhul.

III staadiumi patsientide seas oli durvalumabi vs platseebo HR

- 0,57 (95% CI: 0,39, 0,83) IIIA staadiumiga patsientidel, mis esindab kõige suuremat alamrühma staadiumi järgi, ja
- 0,83 (95% CI: 0,52, 1,32) IIIB staadiumiga patsientidel.

PD-L1 TC ekspressioon uuringu alguses: durvalumabi vs platseebo

HR oli

- 0,76 (95% CI: 0,49, 1,17) patsientidel, kellel PD-L1 TC ekspressioon oli <1%,
- 0,70 (95% CI: 0,46, 1,05) patsientidel, kellel ekspressioon oli 1–49%, ja
- 0,60 (95% CI: 0,35, 1,01) patsientidel, kellel ekspressioon oli ≥50%.

Seega täheldati EFS-i paranemist sõltumata PD-L1 ekspressioonist, sealhulgas patsientidel, kellel PD-L1 TC ekspressioon oli <1%, kuigi kasu ulatus oli suurem patsientidel, kellel PD-L1 ekspressioon oli ≥50%.

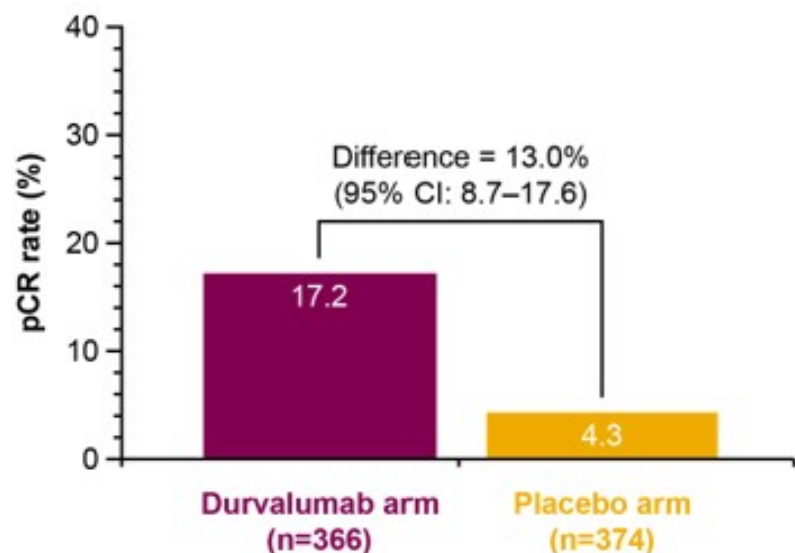
Platina-põhise keemiaravi valik: durvalumabi vs platseebo HR oli

- 0,59 (95% CI: 0,35, 1,00) tsisplatiini puhul ja
- 0,73 (95% CI: 0,54, 0,98) karboplatiini puhul.

KM graafikud näitasid, et durvalumabi EFS-i kasu vs platseebo oli selge ja kestev igas alamrühmas.

Täielik patoloogiline vastus

Vaheanalüüs pCR IA (DCO: 14. jaanuar 2022) näitas, et 17,2% durvalumabi saanud patsientidest ja 4,3% platseebo patsientidest esines täielik patoloogiline vastus (pCR), (13% erinevus, 95% CI; 8,7-17,6, P<0,001)



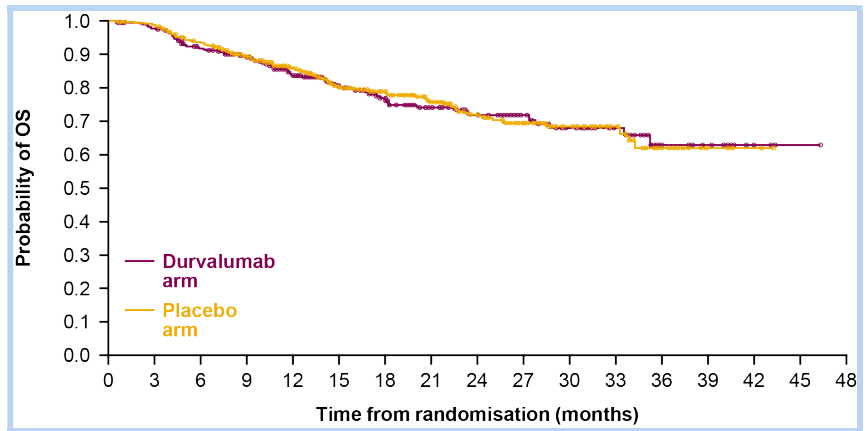
Joonis 5 pCR kokkuvõte (MITT populatsioon)

Lühendid: CI: usaldusvahemik; DCO: andmekogumise lõpp; FA: lõplik analüüs; IA: vaheanalüüs; mITT: modifitseeritud eesmärgiga ravirühm; pCR: täielik patoloogiline vastus.

Kõik hinnangulised pCR määra erinevused olid durvalumabi rühma kasuks võrreldes platseebo rühmaga (pCR määra erinevus

	<p>>0%), mis viitab pCR paranemisele kõigis eelnevalt määratud alarühmades, sealhulgas haiguse staadiumi ja PD-L1 ekspressioonitasemete järgi algväärtuses.</p>									
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Peamised teised tulemusnäitajad olid:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oluline patoloogiline vastus (mPR=<i>major pathological response</i>) defineeritud järgmiselt: esmases tuumoris 10% või vähem vähirakke - haigusvaba elulemus (DFS=<i>disease-free survival</i>) - üldine elulemus (OS=<i>overall survival</i>). <p>Lisaks hinnati farmakokineetikat, immunogeensust, patsientide poolset tagasisidet ravi tulemustele ja ohutust.</p>									
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Vaheanalüüs sooritati 10.11.2022 andmestiku seisuga.</p> <p>Vaheanalüüsi pCR IA (DCO: 14. jaanuar 2022) hetkeks täitis AEGEAN eeldefineeritud efektiivsus piiri, et kinnitada statistiliselt olulist mPR paranemist durvalumabi rühmas (34,2%) võrreldes platseebo rühmaga (14,1%; mPR erinevus: 20,1%; 95% CI: 11,8, 28,3; $p < 0,001$).</p> <p>pCR FA (DCO: 10. november 2022) tulemused olid kooskõlas pCR IA tulemustega, kus durvalumab'i ja platseebo rühmades täheldati vastavalt 33,3% ja 12,3% mPR määrasid (mPR erinevus: 21,0%; 95% CI: 15,1, 26,9).</p> <div data-bbox="638 1209 1388 1769" data-label="Figure"> <table border="1"> <caption>Data for Figure 6: mPR Summary (mITT Population)</caption> <thead> <tr> <th>Arm</th> <th>n</th> <th>mPR rate (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Durvalumab arm</td> <td>366</td> <td>33.3</td> </tr> <tr> <td>Placebo arm</td> <td>374</td> <td>12.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>Difference = 21.0% (95% CI: 15.1–26.9)</p> </div> <p>Joonis 6 mPR kokkuvõte (mITT populatsioon)</p> <p>Lühendid: CI: usaldusvahemik; DCO: andmete lõppkuupäev; FA: lõplik analüüs; IA: vaheanalüüs; mITT: muudetud kavandatud ravikohaselt; mPR: oluline patoloogiline vastus; pCR: täielik patoloogiline vastus.</p> <p>Üldine elulemus (OS)</p>	Arm	n	mPR rate (%)	Durvalumab arm	366	33.3	Placebo arm	374	12.3
Arm	n	mPR rate (%)								
Durvalumab arm	366	33.3								
Placebo arm	374	12.3								

Vaheanalüüsi IA1 hetkel (andmete lõppkuupäev: 10. november 2022) oli OS andmete üldine küpsus 22,1%. OS KM kõverad kattusid ning keskmine OS ei olnud kumbki ravirühm veel saavutatud.



Joonis 7 KM kõverad OS (MITT populatsioon)

Vaheanalüüsi IA2 hetkel oli toimunud 121 sündmust (33,1%) durvalumabi rühmas ning 140 sündmust platseebo rühmas, HR 0,89 (0,70-1,14; CI: 95%).

Haigusvaba elulemus

Haigusvaba elulemuse (DFS) andmed ei olnud kummagi vaheanalüüsi kuupäevaks veel küpsed.

Durvalumabi rühmas oli teise vaheanalüüsi ajaks esinenud sündmuse 24,8% ning platseebo rühmas 35,1% patsientidest, HR 0,66 (0,47-0,92; CI 95%).

Efektiivsusandmete, sealhulgas ka haigusvaba elulemuse, üldise elulemuse ja pikaajalise DFS-i, kogumine AEGEAN uuringu raames veel jätkub.

Kõrvaltoimed

Enamikul uuringus osalenud patsientidest esines üldisi kõrvaltoimeid (täpsustamata põhjuse ja raskusastmeta) – 96,5% durvalumabi (N=401) ja 94,7% (398) platseebot saanud patsientidest. Tõenäoliselt uuringuga seotud ravist (durvalumabi manustamisest või kemoterapiast) või platseebost tingitud kõrvaltoimeid esines 86,8% durvalumabi saanud patsientidest, 80,7% platseebot saanud patsientiast. Durvalumabi saanud patsientidel esines uuringu seotud ravist tingitult kõige sagedamini aneemiat (N=105) ja platseebot saanud patsientidel aneemiat (N=96) ja iiveldust (N=96).

Raskeid kõrvaltoimeid esines 42,2% durvalumabi patsientidest ja 43,2% platseebo patsientidest. Tõenäoliselt uuringuga seotud ravist või platseebost tingitud kõrvaltoimeid esines 32,4% durvalumabi saanud patsientidest, 32,9% platseebot saanud

	<p>patsientiest. Kõige sagedasem (täpsustamata põhjuse ja raskusastmeta) raske kõrvaltoime oli mõlemas uuringugrupis neutrofiilide langus – vastavalt 39 durvalumabi patsiendil ja 43 platseebo patsiendil.</p> <p><u>Tõsiseid kõrvaltoimeid</u> esines vastavalt 37,7% durvalumabi grupi patsientidest ja 31,4% platseebo grupi patsientidest.</p> <p>Selliseid kõrvaltoimed, mille tõttu ravi katkestati, esines vastavalt 12,0% durvalumabi patsientidest ja 6,0% platseebo patsientidest. Surmajuhtumeid esines 5,7% durvalumabi patsientidest ja 3,8% platseebo patsientidest.</p> <p>Immuunvahendatud kõrvaltoimeid esines 23,7% durvalumabi saanud patsientidest ja 9,3% platseebo patsientidest.</p>
--	--

4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> • ülemiste hingamisteede infektsioonid; • kilpnäärme alatalitus, mis võib põhjustada väsimust või kehakaalu suurenemist; • köha; • kõhulahtisus; • kõhuvalu; • nahalööve või sügelus; • palavik; • liigesvalu (artralgia)
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> • raske kopsunakkus (pneumoonia); • suu seennakkus; • hamba- ja suuõõne pehmete kudede infektsioonid; • gripilaadne haigus; • kilpnäärme ületalitus, mis võib põhjustada kiiret südametegevust või kehakaalu langust;

	<ul style="list-style-type: none"> • kopsukoe põletik (pneumoniit); • hääle kähisemine (düsfoonia); • maksafunktsiooni testide normist kõrvalekalded (aspartaadi aminotransferaasi jaalaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine); • öine higistamine; • lihasvalu (müalgia); • neerufunktsiooni testide normist kõrvalekalded (vere kreatiniinisalduse suurenemine); • valulik urineerimine (düsuuria); • jalgade turse (perifeerne turse); • reaktsioon ravimi infusioonile, mis võib väljenduda palaviku või nahapunetusena; • maksapõletik, mis võib põhjustada iiveldust või isutust (hepatiit).
Rasked kõrvaltoimed	<p>AEGEAN uuringus durvalumabi uuringugrupi patsientidel esinenud rasked kõrvaltoimed, mis võisid tõenäoliselt olla tingitud ravist: aneemia, iiveldus, neutriifilide hulga langus, neutropeenia, lööve, kõgulahtisus, leukopeenia, sügelus (pruriit), oksendamine,alaniini aminotransferaasi taseme tõus, trombotsüütide hulga langus, valgeliblede hulga langus, trombotsütopeenia, artralgia (Heimach et al. 2023)</p>
Võimalikud tüsistused	<p>Immuunvahendatud pneumoniit</p> <p>IMFINZI't, IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga või IMFINZI't kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga ja järgnevalt IMFINZI't kombinatsioonis olapariibiga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud pneumoniiti või interstitsiaalset kopsuhaigust, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega, ja millel puudub muu selge etioloogia. II raskusastme juhtude puhul tuleb alustada ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine. III või IV raskusastme juhtude puhul tuleb alustada ravi metüülprednisolooni või selle ekvivalendiga annuses 2...4 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine.</p> <p>Pneumoniit ja kiirituspneumoniit</p> <p>Kopsu kiiritusravi saavatel patsientidel täheldatakse sageli kiirituspneumoniiti ning pneumoniidi ja kiirituspneumoniidi kliiniline pilt on väga sarnane. Uuringus PACIFIC täheldati patsientidel, kes olid 1...42 päeva enne uuringu algust lõpetanud vähemalt kaks samaaegset keemia- ja kiiritusravi tsükli, pneumoniiti või kiirituspneumoniiti 161 patsiendil (33,9%) IMFINZI rühmas ja 58 patsiendil (24,8%) platseeborühmas,</p>

sealhulgas III raskusastme pneumoniiti (3,4% vs. 3,0%) ja V raskusastme pneumoniiti (1,1% vs. 1,7%). Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi või kiirituspneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes. Pneumoniidi kahtlus tuleb kinnitada radioloogilise uurimisega, välistades muud infektsioossed ja haigustega seotud etioloogiad, ja seda peab ravima vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele.

Immuunvahendatud hepatiit

IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hepatiiti, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega, ja millel puudub muu selge etioloogia. Enne ravi alustamist ja enne iga järgnevat infusiooni tuleb kontrollidaalaniini aminotransferaasi, aspartaadi aminotransferaasi, üldbilirubiini ja aluselise fosfataasi sisaldust. Kliinilise hindamise põhjal tuleb kaaluda täiendavat jälgimist. Immuunvahendatud hepatiiti tuleb ravida vastavalt SPC lõigus 4.2 esitatud soovitudele. Kõigi raskusastmete puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine.

Immuunvahendatud koliit

IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud koliiti ja kõhulahtisust, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega, ja millel puudub muu selge etioloogia (vt SPC lõik 4.8). IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga saanud patsientidel on kõrvaltoimetena teatatud sooleperforatsioonist ja jämesoole perforatsioonist. Patsiente tuleb jälgida koliidi/kõhulahtisuse ja sooleperforatsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida vastavalt SPC lõigus 4.2 esitatud soovitudele. II...IV raskusastme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine.

MIS TAHES raskusastme sooleperforatsiooni kahtluse korral tuleb viivitamatult konsulteerida kirurgiga.

Immuunvahendatud endokrinopaatid

Immuunvahendatud hüpötüreoos, hüpertüreoos ja türeoidiit IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hüpötüreoosi, hüpertüreoosi ja türeoidiiti, kusjuures hüpötüreoos võib järgneda hüpertüreoosile (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb enne ravi ja regulaarselt ravi ajal IMFINZI'ga ning kliinilisest hindamisest tuleneva näidustuse korral jälgida kilpnäärme funktsionaalsete testide kõrvalekallete suhtes. Immuunvahendatud hüpötüreoosi, hüpertüreoosi ja türeoidiiti tuleb ravida vastavalt SPC lõigus 4.2 esitatud soovitudele. II...IV raskusastme immuunvahendatud hüpötüreoosi korral alustada kilpnäärme hormoonasendusravi lähtuvalt

kliinilisest vajadusest. II...IV raskusastme immuunvahendatud hüpötüreoosi/türeoidiidi korral võib rakendada sümptomaatilist ravi.

Immuunvahendatud neerupealiste puudulikkus

IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud neerupealiste puudulikkust (vt SPC lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neerupealiste puudulikkuse kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Sümptomaatilise neerupealiste puudulikkuse korral tuleb patsiente ravida vastavalt SPC lõigus 4.2 esitatud soovitudele. II...IV raskusastme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine, ning kliinilise vajaduse korral kasutada hormoonasendusravi.

Immuunvahendatud I tüüpi diabeet

IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud I tüüpi diabeeti, mis võib esmalt avalduda diabeetilise ketoatsidoosina, mis võib lõppeda surmaga, kui seda ei avastata varakult (vt SPC lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida I tüüpi diabeedi kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Sümptomaatilise I tüüpi diabeedi korral tuleb patsiente ravida vastavalt SPC lõigus 4.2 esitatud soovitudele. II...IV raskusastme puhul võib kliinilise vajaduse korral alustada insuliinravi.

Immuunvahendatud hüpofüsiit/hüpopituitarism

IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hüpofüsiiti või hüpopituitarismi (vt SPC lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hüpofüsiidi või hüpopituitarismi kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Sümptomaatilise hüpofüsiidi või hüpopituitarismi korral tuleb patsiente ravida vastavalt SPC lõigus 4.2 esitatud soovitudele. II...IV raskusastme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine, ning kliinilise vajaduse korral kasutada hormoonasendusravi.

Immuunvahendatud nefriit

IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud nefriiti, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega, ja millel puudub muu selge etioloogia (vt SPC lõik 4.8). Patsiente tuleb enne ravi ja regulaarselt ravi ajal IMFINZI või IMFINZI ja tremelimumabi kombinatsiooniga jälgida neerufunktsiooni testide normist kõrvalekallete suhtes ning rakendada SPC lõigus 4.2 soovitatud ravi. II...IV raskusastme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine, ning kliinilise vajaduse korral kasutada hormoonasendusravi.

järguline vähendamine.

Immuunvahendatud lööve

IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud löövet või dermatiiti (sealhulgas pemfigoidi), mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega, ja millel puudub muu selge etioloogia (vt SPC lõik 4.8). PD-1 inhibiitoritega ravitud patsientidel on esinenud Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilist epidermaalset nekrolüüsi. Patsiente tuleb jälgida lööbe või dermatiidi nähtude ja sümptomite suhtes ning rakendada SPC lõigus 4.2 soovitatud ravi. Üle 1 nädala püsinud II raskusastme puhul või III ja IV raskusastme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine.

Immuunvahendatud müokardiit

IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga saanud patsientidel tekkis immuunvahendatud müokardiit, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida immuunvahendatud müokardiidi nähtude ja sümptomite suhtes ning rakendada lõigus 4.2 soovitatud ravi. II...IV raskusastme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 2...4 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine. Kui 2...3 päeva jooksul ei ole kortikosteroidravist hoolimata paranemist ilmnenu, tuleb kohe alustada täiendavat immunosupressiivset ravi. Pärast kõrvaltoime taandumist (raskusaste 0) tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul.

Immuunvahendatud pankreatiit

IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga ja keemiaraviga saanud patsientidel tekkis immuunvahendatud pankreatiit (vt SPC lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida immuunvahendatud pankreatiidi nähtude ja sümptomite suhtes ning rakendada SPC lõigus 4.2 soovitatud ravi.

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Immuunvahendatud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb läbi viia piisav hindamine, et kinnitada etioloogia või välistada muud tekkepõhjused. Sõltuvalt kõrvaltoime raskusastmest tuleb IMFINZI või IMFINZI ja tremelimumabi kombinatsiooni manustamine edasi lükata või alaliselt lõpetada. Alustada tuleb ravi kortikosteroididega või endokriinravi. Kortikosteroidravi vajavate juhtude korral tuleb pärast kõrvaltoime taandumist raskusastmeni \leq I alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul. Seisundi halvenemise või mitteparanemise korral tuleb kaaluda kortikosteroidide annuse suurendamist ja/või täiendavate süsteemsete immunosupressantide kasutamist

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

-

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav	Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.	Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info
1. Tervishoiuteenus	Kopsukasvajate kemoterapiakuur (kood 265R) : plaatina põhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi (gemtsitabiin, vinorelbiin, etoposiid, paklitakseel või dotsetakseel)	
2. Tervishoiuteenus	294R - atesolizumab	

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituselise aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas	

ESMO [12]	2021	<p>ESMO kopsuvähi 2021. aastal välja antud ravijuhis ei ole veel piisavalt kaasajastatud.</p> <p>Juhis soovib kirurgilist lõikust kui eelistatud ravivõimalust resetseeritavatele NSCLC patsientidele.</p> <p>Ravijuhis soovib adjuvantset kemoteraapiat resetseeritavatele IIA – IIIB staadiumi ning lõikusejärgse negatiivse jääkleiuga (R0) NSCLC patsientidele</p> <p>Neoadjuvantravi või adjuvantravi immuunkontrollpunktide inhibiitoritega</p> <p>ESMO juhis toob välja, et avaldamata andmed kolmanda faasi kliinilistest uuringutest on näidanud, et IB–IIIA staadiumi NSCLC patsientidel suurendab neoadjuvantravi immuunkontrollpunktide inhibiitorite (IKI) ja keemiaraviga täieliku patoloogilise ravivastuse määra võrreldes pelgalt keemiaraviga. Samuti näitavad uuringud, et sarnastel patsientidel suurendab adjuvantne IKI koos anti-PD-L1-iga haiguse vaba elulemuse määra (DFS) võrreldes parima toetava raviga (BSC) PD-L1-positiivsete kasvajatega patsientidel.</p> <p>Juhis toob välja, et IB–IIIA staadiumi NSCLC puhul ei ole IKI kasutamine (neo)adjuvantravi kontekstis veel standard. Mitmed suured kolmanda faasi kliinilised uuringud on endiselt käimas immuunkontrollpunktide inhibiitorite strateegia hindamiseks (neo)adjuvantse ravi kasutamise osas IB–IIIA staadiumis.</p>	
NCCN [54]	2024	<p>Juhis soovib kirurgilist lõikust kui eelistatud ravivõimalust resetseeritavatele NSCLC patsientidele.</p> <p>Ravijuhis soovib adjuvantset kemoteraapiat resetseeritavatele IIA – IIIB staadiumi ning lõikusejärgse negatiivse jääkleiuga (R0) NSCLC patsientidele</p> <p>Platina-põhise keemiaravi kasutamine enne operatsiooni neoadjuvantravina on samuti väljatoodud ühe ravivõimalusena, kusjuures NCCN-i juhised täpsustavad, et patsientide puhul, kellel on eeldatav adjuvantse</p>	Kategooria I

		<p>keemiaravi kasutamine, võib rakendada neoadjuvantset ravi alternatiivina.</p> <p>Lisaks soovivad NCCN-i juhised teatud immuunonkoloogia (IO) skeemide kasutamist kas neoadjuvantravis või adjuvantravis, patsientidele, kellel puuduvad EGFR-i või ALK-i geneetilised mutatsioonid.</p> <p>Durvalumab 1500 mg ja platinapõhine keemiaravi iga 3 nädala järel 4 tsükli ning seejärel durvalumab monoterapia adjuvantravis pärast operatsiooni (patsientidele, kellel puuduvad teadaolevad EGFR-i mutatsioonid või ALK ümberkorraldused) (1. kategooria)</p>	
--	--	---	--

5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Antud taotlus käsitleb durvalumabi (IMFINZI®) kombinatsioonis neoadjuvantse platinapõhise keemiaraviga kui neoadjuvantset ravi, millele järgneb durvalumabi adjuvantne monoravi pärast operatsiooni („perioperatiivne durvalumab + neoadjuvantne platinapõhine keemiaravi“).

Ravi on mõeldud nende patsientide raviks, kellel esineb resektsiooniks sobiv NSCLC ja kellel puuduvad teadaolevad EGFR ega ALK geeni mutatsioonid. Antud raviskeemi efektiivsust ja ohutust hinnati III faasi AEGEANi randomiseeritud kontrollitud uuringus, mis võrdles perioperatiivset durvalumabi + neoadjuvantset platinapõhist keemiaravi (durvalumabi rühm) vs perioperatiivset platseebo + neoadjuvantset platinapõhist keemiaravi (platseebo rühm). Siinkohal on oluline välja tuua, et durvalumab on üks väheseid ravimeid antud patsiendi populatsioonis, mida on võrreldud nii tsisplatiini kui ka karboplatiini sisaldava raviskeemiga. See on oluline kuna kliinilises praktikas võib paljudel patsientidel esineda vastunäidustus tsisplatiinravile. Durvalumab pakub tõendatult efektiivse ravivaliku mõlemale laialt kasutatud alternatiivile.

Esimeses AEGEANi EFS vaheanalüüsis (vaheanalüüs EFS IA1; 10. november 2022) näitas perioperatiivne ravi durvalumabi + neoadjuvantse platinapõhise keemiaraviga statistiliselt olulist ja kliiniliselt olulist paranemist esmase eesmärgi, EFS-i, osas võrreldes platseebo + neoadjuvantse platinapõhise keemiaraviga (riskimäärade suhe [HR]: 0,68; 95% usaldusvahemik [CI]: 0,53, 0,88; p=0,004).

Pärast EFS Kaplan-Meieri (KM) kõverate eraldumist umbes kolmandal kuul püsis nimetatud paremus, kusjuures 24 kuu EFS määrad olid durvalumabi rühmas kõrgemad kui platseebo rühmas (vastavalt 63,3% vs 52,4%).

EFS-s eeliseid täheldati kõigis eelnevalt määratud alarühmades, kõik hinnangulised HR-id soosisid durvalumabi rühma.

Täieliku patoloogilise ravivastuse vaheanalüüsis (pCR IA; 14. jaanuar 2022), saavutas AEGEANi uuring esmase pCR eesmärgi, kus durvalumabi rühm näitas statistiliselt olulist paranemist pCR-i osas võrreldes platseebo rühmaga (17,9% vs 4,9%; pCR-i määrate erinevus: 13,0%; 95% CI: 7,1, 19,5; p<0,001). pCR lõppanalüüsi (FA; DCO: 10. november 2022) ajaks olid pCR-i määrad kooskõlas

pCR IA tulemustega, kus pCR määrad olid vastavalt 17,2% ja 4,3% durvalumabi ja platseebo rühmades (pCR-i erinevus: 13,0%; 95% CI: 8,7, 17,6).

AEGEANi minimaalne jälgimisperiood EFS IA1 vaheanalüüsi ajal oli 6,7 kuud ja 23% patsientidest said veel adjuvantset ravi.

Üldist elulemust (OS) analüüsiti sel ajal kirjeldavalt, et hõlbustada kasu-riski hindamist, kuid OS-i andmed olid ebaküpsed (küpsus 33,1% modifitseeritud ravikavatsus [MITT] populatsioonis). AEGEANi uuring jätkub, et koguda täiendavaid tõhususe ja ohutuse andmeid, sealhulgas haigusevaba elulemust (DFS) ja OS-i ning pikaajalist EFS-i.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Infusioonilahuse valmistamine ja manustamine.

- Võtta viaali(de)st süstla abil välja vajalik kogus infusioonilahuse kontsentrati ja lisada see intravenoosse infusioonilahuse kotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust, et saada lahjendatud lahus, mille lõplik kontsentratsioon on vahemikus 1 mg/ml kuni 15 mg/ml. Segada lahjendatud lahust, kallutades kotti õrnalt ühele ja teisele poole.
- Kui lahust hoitakse vahepeal külmkapis, siis tuleb intravenoosse lahuse kotikestel lasta enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.
- Manustada infusioonilahus veenisiseselt 1 tunni vältel infusioonisüsteemi abil, mis on varustatud steriilse valke vähesiduva 0,2- või 0,22-mikronilise *in-line* filtriga.
- Mitte manustada sama infusioonisüsteemi kaudu samaaegselt koos teiste ravimitega.
- IMFINZI on ettenähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Visata viaali allesjäänud kasutamata lahus ära.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Protseduuri viib läbi õde.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Teenuse osutajaks on onkoloogia tegevusloaga keskhaigla või kohalik haigla, kellel on varasem kogemus kopsuvähi ravis.
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Päevaravis
7.3 Raviarve eriala	Onkoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise	-

kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Ravi peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst. Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendava väljaõppe vajadus 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?	Ei, antud teenust durvalumabiga osutatud ei ole
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	Durvalumab on hetkel saadaval teisel näidustusel: mitteresetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsiendil, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1 $\geq 1\%$ tuumorirakkudest.

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	1
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	9.2.4 Teenuse osutamise arv aastas kokku
1. aasta	10	16	160
2. aasta	15	16	240
3. aasta	20	16	320
4. aasta	30	16	480

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Teenuste prognoos tugineb patsientide arvu hinnangul.

Arvesse on võetud C33 – C34 diagnoosil olevad II ja III staadiumi esmasjuhud vastavalt Tervisearengu Instituudi poolt avaldatud Vähiravi Eestis 2019, andmetele.

C33 - 34	Esmasjuhtude arv	II staadium (Lokaalne)	III staadium (Piirkondlike lümfisõlmede haaratus)	Patsientide arv
Mehed	560	14%	13%	155,12
Naised	214	17%	7%	49,862
Kokku				204,982

Allikas: Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015 – 2019 [55].

Lisaks on võetud arvesse mitte-väikerakk kopsukasvaja osakaal kõigist kopsuvähkidest (vastavalt Tervishoiuteenuste nimekirja Lisa 15 osakaalule), ALK ja EGFR negatiivsete kasvajate osakaal (vt lk 4, Relevantsed mutatsioonid) ning kõrge riskiga opereeritavate patsientide osakaal.

Kõrge riskiga ja opereeritavate patsientide osakaal on tuletatud 2022. aastal avaldatud uuringu andmete põhjal, kus muuhulgas on välja toodud kõrge riskiga patsientide osakaal [56].

Allpool tabelis on esitatud vastavad arvestused:

II ja III staadiumi kopsuvähi esinemissagedus	204,98
Neist NSCLC	85%
II ja III staadiumi NSCLC	174,23
Neist ALK +	5%
Neist EGFR +	15%
ALK ja EGFR negatiivsed	80,00%
ALK ja EGFR negatiivsete patsientide arv	139,39
Neist kõrge riskiga ja opereeritavad	23%
Raviks sobilike patsientide arv	32,17

Ravikestus on arvestatud järgmiselt:

- Neoadjuvantravi: 4 ravitsükli iga 3 nädala tagant, intravenoosselt 1500mg durvalumabi koos

kemoterapiaga		
- Adjuvantne: iga 4 nädala tagant kuni 12 tsükli 1500mg durvalumabi monoterapiana		
Kokku manustatakse ühele patsiendile maksimaalselt 16 teenust.		
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel		
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
N/A		

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusel	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	3004 - Eriarsti korduv vastuvõtt 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine kuni 24 tundi
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	3004 - Eriarsti korduv vastuvõtt 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine kuni 24 tundi
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Osaliselt asendab hetkel kasutatavat adjuvant ravi
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	Uusi ravijuhte ei teki, kõik sihtrühma patsiendid saavad täna ravi kopsukasvajate kemoterapiakuuri (265R) alt.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal.	Ravi hõlmab arstivisiite ja radioloogilisi uuringuid (KT või MRT).
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele),	Ravi hõlmab arstivisiite ja radioloogilisi uuringuid (KT või MRT).

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		
Esitatakse eraldi		
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte		
Esitatakse eraldi		
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
NICE	2024	<i>In progress Expected publication date: TBC</i>
SMC	2024	<i>Publication due date: 09 December 2024</i>
CADTH	2024/2025	<i>Draft recommendation issued to sponsor: January 20, 2025</i>
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Valmisolek puudub.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Ravimit manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelevalve all, seega on ravimi väärkasutamine vähetõenäoline.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Liigkasutamine on vähetõenäoline.
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	Ei
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
-	

13. Kasutatud kirjandus
<ol style="list-style-type: none"> 1. Globocan. Cancer Today. [cited 7 Nov 2024]. Available: https://gco.iarc.who.int/today/ 2. National Cancer Institute. Cancer of the Lung and Bronchus - Cancer Stat Facts. In: SEER [Internet]. [cited 7 Nov 2024]. Available: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html 3. Cancer Research UK. Types of lung cancer. [cited 7 Nov 2024]. Available: https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer/stages-types-grades/types 4. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2008;83: 584–594. doi:10.4065/83.5.584 5. LUNGeVity. Types of Lung Cancer. [cited 7 Nov 2024]. Available: https://www.lungevity.org/lung-cancer-basics/types-of-lung-cancer 6. Birring SS, Peake MD. Symptoms and the early diagnosis of lung cancer. <i>Thorax.</i> 2005;60: 268–269. doi:10.1136/thx.2004.032698 7. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it

- going? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2010;21 Suppl 7: vii196-198. doi:10.1093/annonc/mdq376
8. Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest.* 2003;123: 2096–2103. doi:10.1378/chest.123.6.2096
 9. Cagle PT, Allen TC, Olsen RJ. Lung cancer biomarkers: present status and future developments. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137: 1191–1198. doi:10.5858/arpa.2013-0319-CR
 10. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2024;22: 249–274. doi:10.6004/jnccn.2204.0023
 11. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017;28: iv1–iv21. doi:10.1093/annonc/mdx222
 12. Remon J, Soria J-C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol.* 2021;32: 1637–1642. doi:10.1016/j.annonc.2021.08.1994
 13. Desai A, Velazquez AI, West HJ. Perioperative Therapy in Early-Stage Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2022;8: 1364. doi:10.1001/jamaoncol.2022.1940
 14. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2009;4: 1380–1388. doi:10.1097/JTO.0b013e3181b9ecca
 15. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008;26: 3552–3559. doi:10.1200/JCO.2007.13.9030
 16. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet Lond Engl.* 2010;375: 1267–1277. doi:10.1016/S0140-6736(10)60059-1
 17. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Lond Engl.* 2014;383: 1561–1571. doi:10.1016/S0140-6736(13)62159-5
 18. Deslypere G, Gullentops D, Wauters E, Vansteenkiste J. Immunotherapy in non-metastatic non-small cell lung cancer: Can the benefits of stage IV therapy be translated into earlier stages? *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10: 1758835918772810. doi:10.1177/1758835918772810
 19. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the

Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2016;11: 39–51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009

20. Wong ML, McMurry TL, Stukenborg GJ, Francescatti AB, Amato-Martiz C, Schumacher JR, et al. Impact of age and comorbidity on treatment of non-small cell lung cancer recurrence following complete resection: A nationally representative cohort study. *Lung Cancer Amst Neth*. 2016;102: 108–117. doi:10.1016/j.lungcan.2016.11.002
21. Sekihara K, Hishida T, Yoshida J, Oki T, Omori T, Katsumata S, et al. Long-term survival outcome after postoperative recurrence of non-small-cell lung cancer: who is “cured” from postoperative recurrence? *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2017;52: 522–528. doi:10.1093/ejcts/ezx127
22. Sonoda D, Matsuura Y, Kondo Y, Ichinose J, Nakao M, Ninomiya H, et al. Characteristics of surgically resected non-small cell lung cancer patients with post-recurrence cure. *Thorac Cancer*. 2020;11: 3280–3288. doi:10.1111/1759-7714.13669
23. Kenny PM, King MT, Viney RC, Boyer MJ, Pollicino CA, McLean JM, et al. Quality of life and survival in the 2 years after surgery for non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26: 233–241. doi:10.1200/JCO.2006.07.7230
24. Marschner N, Zacharias S, Lordick F, Hegewisch-Becker S, Martens U, Welt A, et al. Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open*. 2020;3: e200643. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.0643
25. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, et al. Health-Related Quality of Life and Utility in Patients with Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Cross-Sectional Patient Survey in a Real-World Setting. *J Thorac Oncol*. 2013;8: 997–1003. doi:10.1097/JTO.0b013e318299243b
26. Andreas S, Chouaid C, Danson S, Siakpere O, Benjamin L, Ehness R, et al. Economic burden of resected (stage IB-IIIa) non-small cell lung cancer in France, Germany and the United Kingdom: A retrospective observational study (LuCaBIS). *Lung Cancer Amst Neth*. 2018;124: 298–309. doi:10.1016/j.lungcan.2018.06.007
27. Wood R, Taylor-Stokes G. Cost burden associated with advanced non-small cell lung cancer in Europe and influence of disease stage. *BMC Cancer*. 2019;19: 214. doi:10.1186/s12885-019-5428-4
28. Lee JM, Wang R, Johnson A, Ogale S, Kent M, Lee JS. Economic Burden of Recurrence Among Resected Medicare Patients With Early Stage NSCLC. *JTO Clin Res Rep*. 2023;4: 100487. doi:10.1016/j.jtocrr.2023.100487
29. Blom EF, Haaf KT, de Koning HJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Community- and Choice-Based Health State Utility Values for Lung Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2020;38: 1187–1200. doi:10.1007/s40273-020-00947-x

30. Chandra S, Mohan A, Guleria R, Singh V, Yadav P. Delays during the diagnostic evaluation and treatment of lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2009;10: 453–456.
31. Yuan P, Cao JL, Rustam A, Zhang C, Yuan XS, Bao FC, et al. Time-to-Progression of NSCLC from Early to Advanced Stages: An Analysis of data from SEER Registry and a Single Institute. *Sci Rep*. 2016;6: 28477. doi:10.1038/srep28477
32. Ellis PM, Vandermeer R. Delays in the diagnosis of lung cancer. *J Thorac Dis*. 2011;3: 183–188. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2011.01.01
33. 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
34. Tsao AS, Scagliotti GV, Bunn PA, Carbone DP, Warren GW, Bai C, et al. Scientific Advances in Lung Cancer 2015. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2016;11: 613–638. doi:10.1016/j.jtho.2016.03.012
35. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ, Wu Y-L, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet Lond Engl*. 2017;389: 299–311. doi:10.1016/S0140-6736(16)30958-8
36. Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2019;19: 495–509. doi:10.1038/s41568-019-0179-8
37. Attili I, Passaro A, Corvaja C, Trillo Aliaga P, Del Signore E, Spitaleri G, et al. Immune checkpoint inhibitors in *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2023;119: 102602. doi:10.1016/j.ctrv.2023.102602
38. Salas C, Martín-López J, Martínez-Pozo A, Hernández-Iglesias T, Carcedo D, Ruiz de Alda L, et al. Real-world biomarker testing rate and positivity rate in NSCLC in Spain: Prospective Central Lung Cancer Biomarker Testing Registry (LungPath) from the Spanish Society of Pathology (SEAP). *J Clin Pathol*. 2022;75: 193–200. doi:10.1136/jclinpath-2020-207280
39. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97: 339–346. doi:10.1093/jnci/dji055
40. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res*. 2015;5: 2892–2911.
41. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27: 4247–4253. doi:10.1200/JCO.2009.22.6993
42. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28: 3138–

3145. doi:10.1200/JCO.2009.27.6204

43. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021;398: 1344–1357. doi:10.1016/S0140-6736(21)02098-5
44. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386: 1973–1985. doi:10.1056/NEJMoa2202170
45. Girard N, Spicer J, Provencio M, Lu S, Wang C, Awad M, et al. Neoadjuvant nivolumab plus platinum-doublet chemotherapy for resectable NSCLC: 3-year update from CheckMate 816. Presentation number 84O. 2023.
46. Paz-Ares L, O'Brien MER, Mauer M, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. VP3-2022: Pembrolizumab (pembro) versus placebo for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) following complete resection and adjuvant chemotherapy (chemo) when indicated: Randomized, triple-blind, phase III EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 study. *Ann Oncol*. 2022;33: 451–453. doi:10.1016/j.annonc.2022.02.224
47. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23: 1274–1286. doi:10.1016/S1470-2045(22)00518-6
48. Deutsch JS, Cimino-Mathews A, Thompson E, Provencio M, Forde PM, Spicer J, et al. Association between pathologic response and survival after neoadjuvant therapy in lung cancer. *Nat Med*. 2024;30: 218–228. doi:10.1038/s41591-023-02660-6
49. Heymach JV, Mitsudomi T, Harpole D, Aperghis M, Jones S, Mann H, et al. Design and Rationale for a Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Neoadjuvant Durvalumab + Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Stages II and III non-small-cell Lung Cancer: The AEGEAN Trial. *Clin Lung Cancer*. 2022;23: e247–e251. doi:10.1016/j.clc.2021.09.010
50. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389: 1672–1684. doi:10.1056/NEJMoa2304875
51. He J, Gao S, Reck M, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, et al. OA12.06 Neoadjuvant Durvalumab + Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab in Resectable EGFR-mutated NSCLC (AEGEAN). *J Thorac Oncol*. 2023;18: S72–S73. doi:10.1016/j.jtho.2023.09.071
52. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Abstract CT005: AEGEAN: A phase 3 trial of neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab in patients with resectable NSCLC. *Cancer Res*. 2023;83: CT005. doi:10.1158/1538-

7445.AM2023-CT005

53. Heymach JV. Perioperative Durvalumab for Resectable NSCLC (R-NSCLC): Updated Outcomes from the Phase 3 AEGEAN Trial. *Journal of Thoracic Oncology*; 2024.
54. NCCN. NCCN Guidelines. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 11.2024. 2024. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
55. Mägi M, Härmaorg P, Kullamaa L, Nõmm O, Innos K. Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015–2019. Tervise Arengu Instituut; 2022.
56. Fishman J, Kuranz S, Yeh M, Brzozowski K, Chen H. P1747: A REAL-WORLD ANALYSIS OF HEALTHCARE RESOURCE UTILIZATION AMONG PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA WHO RECEIVED TREATMENT WITH RAVULIZUMAB. *HemaSphere*. 2022;6: 1628–1629. doi:10.1097/01.HS9.0000849844.54528.5f

Taotluse esitamise kuupäev	<i>Allkirjastatud digitaalselt</i>
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Maie Thetloff <i>Allkirjastatud digitaalselt</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	NA