

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Mitte-lamerakulise mitteväikerakk-kopsukasvaja ravi tislelizumabiga, kolmenädalane ravikuur
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1696
<b>Kuupäev</b>	06.04.2025

Taotlus on hästi koostatud ja väga korrektne.

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses toodud näidustus vastab ravimi registreeritud näidustusele Euroopas:

Tevimbra kombinatsioonis pemetrekseedi ja platinat sisaldava keemiaraviga on näidustatud esmavaliku raviks täiskasvanutele, kellel on mittelamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk ning kelle kasvajatel on PD-L1 ekspressioon  $\geq 50\%$  kasvajakudest ning puuduvad EGFR või ALK positiivsed mutatsioonid ja kellel on

- lokaalselt levinud mitteväikerakk-kopsuvähk, mille korral ei ole raviplaanis kirurgiline reseksioon ega platinapõhine kemoradioterapia, või
- metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Esitatud haiguse (**mittelamerakuline** (*non-squamous*, NSQ) **mitte-väikerakk-kopsuvähk** (*non-small cell lung cancer*, NSCLC)) iseloomustus on adekvaatne, asjakohane ja väga põhjalik.

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

Taotluses on ära toodud näidustuse aluseks olev kliiniline uuring (RATIONALE-304).

Taotluse punktis 2.4 tuuakse välja RATIONALE-304 uuringu põhilised tulemusnäitajad: Kolmanda faasi randomiseeritud, kontrollitud, avatud uuring RATIONALE-304 näitas, et tislelizumab kombinatsioonis pemetrekseedi ja platinat sisaldava keemiaraviga pikendas mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi patsientide progressioonivaba elulemust (*progression free survival*, PFS) võrreldes ainult keemiaraviga statistiliselt ja kliiniliselt olulisel määral [1,2].

- **PD-L1** ekspressioonitasemega  $\geq 50\%$  patsientide hulgas pikenes mediaanne PFS tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni kasutades võrreldes keemiaraviga **10,0 kuud** (PFS vastavalt 14,6 kuud (95% CI: 14,6 –

mittemääratav) ja 4,6 kuud (95% CI: 3,5 – 9,7)), HR= 0,29 (95% CI: 0,16 – 0,50).

- Kogu ravipopulatsioonis pikendas tislelizumab + keemiaravi mediaanset **PFS 2,2 kuu** võrra võrreldes ainult keemiraviga (PFS vastavalt 9,8 kuud (95% CI: 8.9-11.7) ja 7,6 kuud (95% CI: 5.6-8.0)), HR = 0,63 (95% CI: 0.47-0.86).
- Lisaks parandas tislelizumabi kasutamine objektiivse ravivastuse määra, ravivastuse kestust ja üldist elulemust.

Suurim probleem RATIONALE-304 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
Esmane 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).

	<p>Keemiaravi-immuunravi kombinatsioonid olid samuti märkimisväärselt parema efektiivsusega Ida-Aasia patsientidel võrreldes mitte-Ida-Aasia patsientidega nii progressioonivaba elulemuse (<math>p=0,02</math>) kui ka üldise elulemuse osas (<math>p=0,002</math>).</p> <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><b>Kokkuvõttes järeldatakse metanalüüsis, et Ida-Aasia patsiendid saavad immuunravist suuremat kasu kui mitte-Ida-Aasia patsiendid.</b> 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 senini kasutatud põhiliselt Hiinas.

Tislelizumab kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga on saanud FDA (Ameerika Ühendriikide toidu- ja ravimiamet) heakskiidu, kuid seda ravimit ei ole NCCN 2025. aasta versiooni veel sisestatud (Version 3.2025).

Tislelizumab kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga on saanud heakskiidu Euroopa Ravimiameti poolt aprillis 2024, seetõttu on selle võimalik kasutuse aeg Euroopas olnud üsna lühike. ESMO ravijuhistes ravim ei kajastu (ravijuhis on valminud 2023. aastal). Eestis ei ole seda ravimit kasutatud.

#### 6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Eesti kontekstis sobilikud alternatiivsed raviviisid konkreetsele haigete gruppide (mittelamerakuline **mitte-väikerakk-kopsuvähk**, mis on **PD-L1  $\geq 50\%$  ning ei esine EGFR mutatsiooni ja ALK translokatsiooni**) on taotluses ära toodud:

- 265R - Kopsukasvajate kemoterapiakuur;
- 254R - Pembrolizumabi monoravi, kolmenädalane ravikuur;

- 294R - Kaugelearenenud kopsukasvaja ravi atesolizumabiga 1. reas, kolmenädalane ravikuur.

Kopsukasvajate kemoteraapiat (265R) saavate patsientide osakaal on üliväike, sest enamasti saavad patsiendid immuunravi monoterapiat. On võimalik, et siiski üksikud haiged vajavad keemiaravi 1. reas, näiteks siis, kui varasemalt kasutatud immuunravim (atesolizumab adjuvantsena pärast operatsiooni või durvalumab adjuvantsena pärast radiokemoteraapiat) on andnud tõsise kõrvaltoime, mis välistab edasise immuunravi kasutuse. Selliste haigete osakaal on üliväike ning seetõttu ei ole keemiaravi taotluses esitatud raviskeemile heaks alternatiiviks.

Nii pembrolizumabi (254R) kui atesolizumabi (294R) saab Eestis sellel haigete grupil kasutada eelkõige monoterapiana.

Probleemid taotletava raviskeemi osas võrreldes alternatiividega:

- Tõenduspõhisus võrreldes alternatiividega puudub, sest taotletavat keemia- ja immuunravi kombinatsiooni ei ole immuunravi monoterapiaga võrreldud.
- Taotluses on küll ära toodud kaudne RATIONALE-304 võrdlus uuringutega KEYNOTE-042 ning IMpower110, kuid nimetatud ravimiuuringud erinevad esmase tulemusnäitaja osas: RATIONALE-304 uuringus on esmaseks tulemusnäitajaks progressioonivaba elulemus (PFS) ning KEYNOTE-042 ja IMpower110 uuringutes üldine elulemus (OS).
- Ei ole teada taotluse aluseks oleva raviskeemi efektiivsus mitte-asiaatidel.

Eeltoodust lähtudes ei ole võimalik adekvaatselt hinnata taotletava raviskeemi tõenduspõhisust võrreldes alternatiivsete ravimeetoditega.

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

Tislelizumab kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga on saanud FDA (Ameerika Ühendriikide toidu- ja raviamet) heakskiidu, kuid seda ravimit ei ole NCCN 2025. aasta versiooni sisestatud (Version 3.2025).

Tislelizumab kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga on saanud heakskiidu Euroopa Raviameti poolt aprillis 2024, seetõttu 2023. aasta ESMO ravijuhistes ravim ei kajastu.

Eestis kasutusel olevad alternatiivsed ravimeetodid on kajastatud nii NCCN kui ka ESMO juhistes.

## **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**

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

#### **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**

On kajastatud taotluses.

#### **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 RATIONALE-304 uuring on läbi viidud vaid Aasia (Hiina) patsientidel, pole selle ravikombinatsiooni efektiivsus Eesti patsientide osas teada.

#### **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Kohaldamise tingimused:

Tevimbra kombinatsioonis pemetrekseedi ja platinat sisaldava keemiaraviga on näidustatud esmavaliku raviks täiskasvanutele, kellel on mittelamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk ning kelle kasvajatel on PD-L1 ekspressioon  $\geq 50\%$  kasvajakudede ning puuduvad EGFR või ALK positiivsed mutatsioonid ja kellel on

- lokaalselt levinud mitteväikerakk-kopsuvähk, mille korral ei ole raviplaanis kirurgiline resektsioon ega platinapõhine kemoradioterapia, või
- metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk.

## **17. Kokkuvõte**

Taotlus on hästi koostatud ja väga korrektne.

Eksperti hinnangul vajab tislelizumabi kombinatsioon keemiaraviga siiski testimist väljaspool Aasiat ja täiendavaid andmeid, et seda ravikombinatsiooni saaks suurema tõenduspõhisusega kasutada Euroopa, s.h Eesti patsientidel.

Eelkõige on probleemiks tõenduspõhisuse puudus võrreldes Eestis kasutusel olevate immuunravi monoteraapiatega (254R, 294R), mis on näidustatud samale haigete grupile.

## 18. Kasutatud kirjandus

- [1] Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ai X, Ma Z, Li X, Zhuang W, Liu Y, Li W, Cui J, Wang D, Liao W, Zhou J, Wang Z, Sun Y, Qiu X, Gao J, Bao Y, Liang L, Wang M. Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. *J Thorac Oncol*. 2021 Sep;16(9):1512-1522. doi: 10.1016/j.jtho.2021.05.005. Epub 2021 May 23. PMID: 34033975.
- [2] Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ma Z, Li X, He W, Bao Y, Wang M. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment of locally advanced or metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer (final analysis of RATIONALE-304: a randomized phase III trial). *ESMO Open*. 2024 Oct;9(10):103728. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103728. Epub 2024 Sep 25. PMID: 39461773; PMCID: PMC11549519.
- [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.