

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

| | |
|--|--|
| Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i> | Kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsukasvaja ravi tislelizumabiga 2. reas, kolmenädalane ravikuur |
| Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberkandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i> | 1699 |
| Kuupäev | 26.04.2025 |

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Euroopa Ravimiamet on heaks kiitnud tislelizumabi kasutamise mitteväikerakk-kopsuvähi (ingl k *non-small cell lung cancer*, NSCLC) ravis:

Tevimbra monoterapiana on näidustatud täiskasvanutele lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks pärast eelnevat plaatinapõhist ravi. EGFR-mutantse või ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid peavad enne tislelizumabi manustamist olema saanud ka sihtmärkravi.

Seega vastab taotluse näidustus Euroopa Ravimiameti heaks kiidetud näidustusele.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotleja on adekvaatselt iseloomustanud taotluse aluseks olevat haigust – levinud NSCLC.

Kopsuvähk on teine kõige sagedamini diagnoositav vähivorm ja kõige sagedasem vähiga seotud surmapõhjus maailmas, kusjuures NSCLC moodustab 80-85% kõigist uutest kopsuvähi juhtudest. NSCLC jaguneb omakorda lamerakuliseks (SQ) ja mittelamerakuliseks (NSQ) kartsinoomiks.

Taotluses on kirjeldatud põhjalikult haiguse epidemioloogiat ja prognoosi. Taotluses kirjeldatu on asjakohane ja siin ümber kordamist ei vaja.

Kokkuvõtlikult võib väita, et umbes pooltel juhtudel diagnoositakse NSCLC levinud staadiumis, kuid sageli (umbes 50% juhtudest, sõltuvalt staadiumist 25-75%) tekib haiguse retsidiiv eelneva tervistava ravi järgselt. Seega on tegemist olulise tervise probleemiga.

Immuunkontrollpunkti inhibiitorid (PD-1 ja PD-L1 inhibiitorid ehk immuunravi) on oluliselt muutnud nii levinud kui varases staadiumis kopsuvähi käsitlust ja ravi tulemusi.

Tervisekassa rahastab immuunravi levinud NSCLC ravis järgmistel näidustustel:

- PD-L1 ekspressioon kasvajakoes >50% - immuunravi monoterapia pembrolizumabiga
- PD-L1 ekspressioon kasvajakoes 1-49% - immuunravi pembrolizumab kombineeritud plaatina-põhise keemiaraviga

- c) immuunravi atesolizumabiga kui haigus on progresseerunud eelneva plaatina-põhise keemiraviga; kuna immuunravi efektiivsus sõltub PD-L1 ekspressioonist ja patsiendid saavad kasu immuunravist, kas monoterapiana või kombineerituna plaatina-põhise keemiraviga 1.ravireas, siis kliinilises praktikas kasutatakse immuunravi 2.ravireas patsientidel, kellel PD-L1 ekspressioon kasvajakoes <1% või PD-L1 on määramata, kuna pole piisavalt kasvajamaterjali PD-L1 uuringu läbi viimiseks.

Käesolev taotlus on seega kehtivat rahastust ja kliinilist praktikat arvesse võttes mõeldud konkureerima atesolizumabiga 2.ravireas.

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

Taotluse aluseks on III faasi randomiseeritud kliiniline uuring **RATIONALE-303**.

Uuringu disain on asjakohane ja sarnane kõigi teiste ravimitootjate PD-1/PD-L1 inhibiitoritega samal näidustusel läbi viidud III faasi kliiniliste uuringutega.

Võrdlusravim, dotsetakseel on sobiv. Uuritavate arv on piisav tõestamiseks ravimi efektiivsust dotsetakseeliga võrreldes. Uuringu esmane tulemusnäitaja üldine elulemus on igati asjakohane. Uuring viidi peamiselt läbi Hiinas. 17% uuringusse kaasatud patsientidest olid valge rassi esindajad. Euroopas viidi uuring läbi Poolas, Bulgaaris, Slovakkias ja Leedus.

| | |
|---|--|
| <p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p> | <p>Uuring RATIONALE-303 hõlmas histoloogiliselt kinnitatud lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC patsiente, nii lamerakulise kui mittelamerakulise alavormiga, kes olid varasemalt saanud platinapõhist keemiaravi (kuni 2 eelnevat ravirida lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC vastu), kellel oli toimunud progressioon ning kelle ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) sooritusvõime skoor oli 0-1, olenemata PD-L1 ekspressioonitasemest.</p> <p>Patsientide keskmised ravieelsed näitajad olid ravikavatsuslikus populatsioonis ravirühmade vahel üldiselt tasakaalus.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vanuse mediaan oli 61 aastat (vahemik: 28a-88a). • 67,6% patsientidest olid < 65-aastased. • Mehi oli uuringus osalejatest 77,3% ja naisi 22,7%. • Etnilise tausta poolest olid 80,0% Aasia päritolu, 17,0% valgenahalised ja 3% muu päritoluga. • Ravieelne ECOG staatus oli 21% osalejatest 0 ning 79% osalejatest 1. • 70% patsientidest olid praegused või endised suitsetajad. • Histoloogiliselt oli tegu 46%-l tegu lamerakulise |
|---|--|

| | |
|---|---|
| | <p>ja 54%-l mittelamerakulise NSCLC-ga.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haiguse staadium oli 15% patsientidest lokaalselt levinud ja 85% patsientidest metastaasidega. • PD-L1 ekspressiooni tase kasvajarakkudel oli 57% patsientidel <25% ja 43% patsientidel \geq 25%. • 85% uuringu patsientide jaoks oli uuringu käigus saadud ravi teise rea ravi, 15% patsientide jaoks kolmanda rea ravi. • Kinnitatud kaugmetastaase esines ravi alguses 30% patsientidel luudes, 13% maksas ja 7% ajus. <p>Uuringusse kaasati 805 patsienti, kes jagati randomiseeritult 2 raviskeemi vahel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tislelizumabi monoravi (n=535) • Dotsetakseeli monoravi (n=270) <p>17% uuringusse kaasatud patsientidest olid valged. Uuring viidi läbi valdavalt Hiinas, kuid Euroopa riikidest osalesid uuringus Poola, Bulgaaria, Slovakkia, Leedu.</p> |
| Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus | Tislelizumabi rühma patsientidele manustati 200 mg tislelizumabi iga 3 nädala tagant intravenoosselt kuni haiguse progresseerumiseni (vastavalt RECIST-i versioonile 1.1), talumatu toksilisuse tekkeni või patsiendi nõusolekust loobumiseni. |
| Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i> | Doksetakseeli rühma patsientidele manustati 75 mg/m ² dotsetakseeli iga 3 nädala tagant intravenoosselt kuni haiguse progresseerumiseni (vastavalt RECIST-i versioonile 1.1), talumatu toksilisuse tekkeni või patsiendi nõusolekust loobumiseni |
| Uuringu pikkus | Uuringu [1] lõpp-analüüsi ajaks oli mediaanne jälgimisaeg tislelizumabi ravirühmas 16,0 kuud (vahemikus 0,3 – 43,5 kuud) ning dotsetakseeli ravirühmas 10,7 kuud (vahemikus 0,03 – 38,3 kuud). Selleks ajaks oli ravi jätkamas tislelizumabi rühmas 12,3% (n=66) ja dotsetakseeli rühmas 1,1% (n=3) patsientidest. |
| Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i> | Uuringu esmased topelettulemusnäitajad olid üldine elulemus (overall survival, OS) kogu ravikavatsuslikus populatsioonis (intention to treat, ITT) ja PD-L1 \geq 25% ekspressioonitasemega alagrupis. |

| | |
|--|--|
| <p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p> | <p>Tislelizumabi kasutamisel saavutati statistiliselt ja kliiniliselt oluline OS paranemine võrreldes dotsetakseeliga, seda nii ITT populatsioonis kui ka PD-L1 $\geq 25\%$ alarühmas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT populatsioonis oli tislelizumabi rühmas mediaanne OS 16,9 kuud (95% CI: 15,2–19,1), dotsetakseeli rühmas 11,9 kuud (95% CI: 9,6–13,5), HR = 0,66 (95% CI: 0,56–0,79) (Joonis 1). • 12- ja 24-kuu OS-i määrad (ITT) olid tislelizumabi rühmas vastavalt 62,1% ja 36,8%, dotsetakseeli rühmas 49,7% ja 23,7%. • PD-L1 $\geq 25\%$ alapopulatsioonis oli tislelizumabi rühmas mediaanne OS 19,3 kuud (95% CI: 16,5–22,6), dotsetakseeli rühmas 11,5 kuud (95% CI: 8,2–13,5), HR = 0,53 (95% CI: 0,40–0,70, $p < 0,0001$) (Joonis 2). • 12- ja 24-kuu OS-i määrad (PD-L1 $\geq 25\%$) olid tislelizumabi rühmas vastavalt 67,4% ja 42,3%, dotsetakseeli rühmas 47,8% ja 22,3%. • OS paranemist tislelizumabi rühmas võrreldes dotsetakseeliga täheldati enamikes patsientide alarühmades (Joonis 3), sealhulgas kõigil PD-L1 ekspressiooni tasemetel, erinevate histoloogiatega ning patsientidel, kellel oli algtasemel maksametastaasid. Sarnast OS-kasu täheldati nii Aasia päritolu kui ka valgete patsientide seas. |
| <p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p> | <p>Teiseste tulemusnäitajatena arvestati:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressioonivaba elulemus (progression free survival, PFS) vastavalt uurija hinnangule • Objektiivne ravivastus (objective response rate, ORR) • Ravivastuse kestus • Tervisega seotud elukvaliteet • Ravi ohutus |
| <p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p> | <ul style="list-style-type: none"> • PFS pikenes tislelizumabi kasutades, ITT populatsioonis oli tislelizumabi rühmas mediaanne PFS 4,2 kuud (95% CI: 3,9–5,5) ja dotsetakseeli rühmas 2,6 kuud (95% CI: 2,2–3,8), HR = 0,63 (95% CI: 0,53–0,75, $p < 0,0001$; Joonis 4), PD-L1 $\geq 25\%$ alarühmas HR = 0,37 (95% CI: 0,28–0,49, $p < 0,0001$). • Tislelizumab parandas ORR-i, ITT populatsioonis oli ORR tislelizumabi ja dotsetakseeli rühmas vastavalt 22,6% (95% CI: 19,1–26,4) ja 7,1% (95% CI: 4,3–10,8), (Joonis 5); PD-L1 $\geq 25\%$ alarühmas vastavalt 37,4% (95% CI: 31,3–44,1) ja 6,9% (95% CI: 3,0–13,1). • Tislelizumab pikendas ravivastuse kestust, ITT |

| | |
|--|---|
| | populatsioonis oli ravivastuse kestus tislelizumabi ja dotsetakseeli rühmas vastavalt 13,5 kuud (95% CI: 8,5–19,6) ja 6,0 kuud (95% CI: 2,1–7,2) (Joonis 6), PD-L1 \geq 25% alarühmas vastavalt 11,9 kuud (95% CI: 8,3–19,6) ja 4,2 kuud (95% CI: 0,6–6,1). |
|--|---|

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Kõrvaltoimeid esines enamikel patsientidel- 96,8% (n=517) tislelizumabi ja 98,4% (n=254) dotsetakseeli rühma patsientidel esines vähemalt üks ravist tulenev kõrvaltoime (**TEAE**, *treatment emergent adverse event*) (Tabel 3). Raskusaste \geq 3 kõrvaltoimeid esines vähem tislelizumabi ravirühmas (42,1%, n= 225) võrreldes dotsetakseeli rühmaga (74,8%, n=193).

Tõsisemaid kõrvaltoimeid esines tislelizumabi rühmas 34,5% (n=184) ja dotsetakseeli rühmas 32,6% (n=84) patsientidel.

Ravi katkestamiseni viisid TEAE-d tislelizumabi rühmas 12% (n=64) ja dotsetakseeli rühmas 13,2% (n=34) patsientidel.

Surma põhjustasid TEAE-d 46 patsiendil- 34 patsiendil tislelizumabi rühmas (6,4%) ja 12 patsiendil dotsetakseeli rühmas (4,7%).

Immuunsusega seotud TEAE-d (kõik raskusastmed) esines tislelizumabi ravirühmas 18,9% patsientidel, neist sagedaseimad olid hüpotüroidism (7,9%), pneumoniit (4,5%) ja immuunvahendatud kopsuhaigus (1,3%) (Tabel 3).

Tislelizumabi monoteeraapia ajal on täheldatud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, sh:

- Immuunsusega seotud pneumoniit
- Immuunsusega seotud hepatiit
- Immuunsusega seotud nahareaktsioonid
- Immuunsusega seotud koliit
- Immuunsusega seotud müosiit/rabdomüolooos
- Immuunsusega seotud endokrinopaatiaid: Kilpnäärmehäired, Neerupealiste puudulikkus, Hüpfüsiit, 1. tüüpi suhkurtõbi
- Immuunsusega seotud nefriit ja neerufunktsiooni häired
- Immuunsusega seotud müokardiit

Uuringus esinenud immuunvahendatud kõrvaltoimed on sarnased teiste PD-1/PD-L1 inhibiitorite kasutamisel kirjeldatud kõrvaltoimetele. Samuti on sarnane kõrvaltoimete esinemissagedus.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Hindajal puuduvad andmed ravimi kasutuse kohta teistes riikides. Ravimil on taotletaval näidustusel Euroopa Ravimiameti heakskiit.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Käesolev taotlus on kehtivat rahastust ja kliinilist praktikat arvesse võttes mõeldud konkureerima atesolizumabiga 2.ravireas, atesolizumab monoravina lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi ravis pärast eelnevat keemiaravi patsientidel, kellel PD-L1 ei ole määratud või kelle kasvajakoes PD-L1 $<1\%$.

Puudub kliiniline tõenduspõhisus tislelizumabi parema kliinilise efektiivsuse kohta võrreldes teiste PD-1/PD-L1 inhibiitoritega. Taotleja poolt esitatud dissotsiatsiooni kiiruse ja poolestusaja andmed ei ole piisavad tõestamiseks paremat kliinilist efektiivsust.

Puuduvad otsesed võrdlevad uuringud tislelizumabi ja teiste PD-1/PD-L1 inhibiitoritega. RATIONAL-303 uuringu kliinilise efektiivsuse ja ohutuse andmed on võrreldavad atesolizumabi kasutamisega 2.ravireas (kliiniline uuring OAK). Uuringus RATIONAL-303 on kasutatud 25% lävendväärtust PD-L1 ekspressiooni hindamiseks kasvajakoes. Sarnaselt varasematele uuringutele, kõrge PD-L1 ekspressiooniga patsiendid saavad immuunravist rohkem kasu, seda tõestas ka RATIONAL-303 uuring (PD-L1 \geq 25% patsiendid). Eesti oludes 25% lävendväärtuse rakendamine ei ole vajalik 2.ravireas.

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

Tuginedes taotluses esitatud kliinilisele uuringule RATIONALE-303, on ESMO kliinilise kasu skoor (ingl k *Magnitude of Clinical Benefit Score*) 5 (kõrgeim võimalik): <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-428-1>

Hindajal puuduvad andmed ravimi kasutuse kohta teistes riikides.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses adekvaatselt kirjeldatud

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses adekvaatselt kirjeldatud

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eestis puudub varasem tislelizumabi kasutamise kogemus. Eestis on olemas peaaegu 10 aastane immuunkontroll inhibiitorite (PD-1/PD-L1 inhibiitorite) kasutamise kogemus. Onkoloogidel on piisav kogemus kõrvaltoimete ära tundmiseks ja raviks.

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

Taotluses adekvaatselt kirjeldatud

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

Taotluses adekvaatselt kirjeldatud.

Taotletava teenus puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, taotletav teenus asendab, kas osaliselt või täielikult kehtiva teenuse.

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

Patsientide omaosalus ei ole põhjendatud, kuna tegemist on levinud pahaloomulise kasvaja raviks mõeldud teenusega.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Puudub

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Puudub

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotluses adekvaatselt kirjeldatud, tervishoiuteenuse osutamiseks on vajalik tegevusluba onkoloogias.

17. Kokkuvõte

Võttes aluseks Eesti kliinilist praktikat ja kehtivat Tervisekassa rahastust on käesolev taotlus mõeldud konkureerima atesolizumabiga 2.ravireas.

Taotluse aluseks on III faasi, randomiseeritud, rahvusvaheline uuring, kus 17% kaasatud patsientidest olid valge rassi esindajad, uuringus osales neli Euroopa riiki. Ravimil on taotletaval näidustusel Euroopa Ravimiameti heakskiit. Ravimi kõrvaltoimed on hästi teada ja sarnased teistele PD-1/PD-L1 inhibiitoritele.

Tuginedes taotluses esitatud kliinilisele uuringule RATIONALE-303, on ESMO kliinilise kasu skoor (*Magnitude of Clinical Benefit Score*) 5 (kõrgeim võimalik): <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-428-1>

Uuringus leiti 5-kuuline üldise elulemuse paranemine tislelizumabi rühmas võrreldes dotsetakseeliga. Puuduvad otsesed võrdlevad uuringud tislelizumabi ja teiste PD-1/PD-L1 inhibiitoritega. RATIONALE-303 uuringu kliinilise efektiivsuse ja ohutuse andmed on võrreldavad atesolizumabi kasutamisega 2.ravireas (kliiniline uuring OAK, üldise elulemuse kasu 3-5 kuud võrreldes dotsetakseeliga sõltuvalt PD-L1 ekspressioonist kasvajakoes).

18. Kasutatud kirjandus

- Zhou C, Huang D, Fan Y, Yu X, Liu Y, Shu Y, et al. Tislelizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC (RATIONALE-303): A Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *J Thorac Oncol* 2023;18: 93–105.
- Fehrenbacher L, von Pawel J, Park K, Rittmeyer A, Gandara DR, Ponce Aix S, et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13: 1156–1170.
- ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-428-1>