

TERVISEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Beigene Ireland Limited
1.2 Taotleja postiaadress	C/o Arthur Cox, 10 Earlsfort Terrace, Dublin, D02 T380, Iirimaa
1.3 Taotleja telefoninumber	-
1.4 Taotleja e-posti aadress	orla.fannon@beigene.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Orla Fannon
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	-
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	orla.fannon@beigene.com

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Lamerakulise mitteväikerakk-kopsukasvaja ravi tislelizumabiga, kolmenädalane ravikuur
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, Tervisekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Tervisekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2	

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Taotluse eesmärk on tislelizumabi lisamine tervishoiuteenuste loetellu kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga lamerakulise (*squamous*, SQ) mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) patsientidele, kellel on:

- Lokaalselt levinud haigus ning ei ole raviplaanis kirurgiline reseksioon ega plaatinapõhine kemoradioterapia,
- metastaatiline haigus.

3. faasi kliinilises uuringus RATIONALE-307 saavutas tislelizumab kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga lamerakulise NSCLC esimese rea ravis statistiliselt ja kliiniliselt olulise kasu võrreldes ainult keemiaraviga [1]:

- **Tislelizumab pikendas progressioonivaba elulemust** (*progression free survival*, PFS). Mediaanne PFS tislelizumab + karboplatiin + paklitakseel raviskeemiga oli 7,7 kuud (95% CI, 6,7-10,4), tislelizumab + karboplatiin + nab-paklitakseel raviskeemiga 9,6 kuud (95% CI, 7,4–10,8) ja karboplatiin + paklitakseel raviskeemiga 5,5 kuud (95% CI, 4,2-5,6). HR oli vastavalt 0,45 (95% CI, 0,33-0,62) ja 0,43 (95% CI, 0,31-0,60).
- **Tislelizumab suurendas üldist elulemust** (*overall survival*, OS). Mediaanne OS tislelizumab + karboplatiin + paklitakseel raviskeemiga oli 26,1 kuud (95% CI, 19,0-33,8), tislelizumab + karboplatiin + nab-paklitakseel raviskeemiga 23,3 kuud (95% CI, 18,8-26,4) ja karboplatiin + paklitakseel raviskeemiga 19,4 kuud (95% CI, 16,0-23,4). HR oli vastavalt 0,69 (95% CI, 0,50-0,95) ja 0,84 (95% CI, 0,61-1,14).
- **Tislelizumab suurendas ka ravivastuse määra:** objektiivne ravivastus oli tislelizumabi ja keemiaravi puhul 74,2% (95% CI, 65,4-81,7) ja 73,9% (95% CI, 65,1-81,6), keemiaravi puhul 47,9% (95% CI, 38,8-57,2). Täieliku ravivastuse määrad olid vastavalt 5,8%, 6,7% ja 0,8%.

Tislelizumab kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga oli patsientide poolt hästi talutav, ravi aitab kaasa kopsuvähisümptomite leevenemisele ja üldisele raviga seotud elukvaliteedi säilitamisele ning elulemuse pikenemisele. Mitme erineva PD-1 raja vastase ravimi kättesaadavaks tegemine kompenseeritavate ravivõimaluste hulgas võimaldab arstidele ja patsientidele suuremat paindlikkust individualiseeritud ravivalikute tegemisel.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Tislelizumab kombinatsioonis karboplatiiniga ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga on näidustatud esmavaliku raviks täiskasvanutele, kellel on lamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk ning kellel on <ul style="list-style-type: none">• lokaalselt levinud mitteväikerakk-kopsuvähk, mille korral ei ole raviplaanis kirurgiline reseksioon ega plaatinapõhine kemoradioterapia,või• metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C34 - Bronhi ja kopsu pahaloomuline kasvaja

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Käesolev taotlus käsitleb **lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (SQ NSCLC)** esimese rea ravi.

Haiguse ülevaade

Kopsuvähk on levimuselt teine vähivorm maailmas, millest umbes 30% diagnoosidest moodustavad lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi juhud.

Kopsuvähk on teine kõige sagedamini diagnoositav vähivorm ja kõige sagedasem vähiga seotud surmapõhjus maailmas [2], kusjuures NSCLC moodustab 80-85% kõigist uutest kopsuvähi juhtudest [3]. NSCLC jaguneb lamerakuliseks (SQ) ja mitte-lamerakuliseks (NSQ) kartsinoomiks [4], mittelamerakuline kartsinoom jaguneb omakorda adenokartsinoomiks ja suurerakuliseks kartsinoomiks. Adenokartsinoom on NSCLC kõige levinum alatüüp, millele järgnevad lamerakuline kartsinoom ja suurerakuline kartsinoom [5–7]. Lamerakuline kartsinoom moodustab 30% NSCLC juhtudest [8]. Lamerakuline kartsinoom algab lamerakkudest, mis on kopsude hingamisteede sisepinda vooderdavad lamedad rakud. Seda tüüpi vähk on sageli seotud suitsetamisega ja seda leitakse tavaliselt kopsude keskosas, suure hingamistee (bronhi) lähedal [9].

Epidemioloogia

Enam kui pooled uutest kopsuvähi juhtudest diagnoositakse kaugelarenenud staadiumis, mis tähendab kehvemat prognoosi.

2021. aastal registreeriti Eestis kokku 8224 vähi esmajuhtu, millest hingetoru-, bronhi- ja kopsuvähi (C33-C34) juhte oli 784, moodustades 9,5% kõigist vähidiagnoosidest [10]. Meeste seas oli kopsuvähk levimuselt 2021. aastal teisel (12,8%) ja naiste seas neljandal (6,3%) kohal [11].

Igal aastal sureb Eestis kopsuvähi tõttu ligikaudu 600 inimest, kellest 75% on mehed [12]. Perioodil 2017-2021 oli kopsuvähi vanuse järgi standardiseeritud ühe- ja viieaastane suhteline elulemus vastavalt meestel 42% ja 17% ning naistel 54% ja 29% [11]. Enam kui pooled kopsuvähi juhtudest diagnoositakse mitteresetseeritavas lokaalselt levinud või metastaatilises staadiumis (staadium III või IV), moodustades umbes 5% (ehk 1/20) pahaloolumulistest kasvajatest Eestis (Tabel 1) [11].

Tabel 1. Hingetoru-, bronhi- ja kopsuvähi esmajuhtude jaotus leviku järgi diagnoosimisel Eestis 2020. aastal

Esmajuhud, n	Mehed (n=522)	Naised (n=262)	Kokku (n=784)
<i>Levik diagnoosi ajal:</i>	%	%	%
Lokaalne (I)	18,8%	24,8%	20,8%
Piirkondlike lümfisõlmede haaratus (II)	12,1%	11,1%	11,7%
Naaberelundite haaratus (III)	9,4%	7,3%	8,7%
Kaugmetastaasid (IV)	40,8%	40,1%	40,6%
Täpsustamata	19,0%	16,8%	18,2%
Kokku III + IV staadium	50,2%	47,4%	49,3%
Kokku III + IV staadium, jättes välja täpsustamata staadiumiga juhud	61,9%	56,9%	60,2%

Patogenees ja kliiniline pilt

Kopsuvähi olulisim riskitegur on suitsetamine, millele lisanduvad muud keskkonnast ja eluviisist tulenevad riskifaktorid. Sagedasemad sümptomid on köha, valu rinnus, hingamisraskused, spetsiifilisematest sümptomitest veriköha.

Inimese individuaalne geneetiline vastuvõtlikkus ja keskkonnast tulenevate mõjurite kompleksne koostoime on see, mis viib kopsuvähi tekke molekulaarsete põhjusteni. Kopsuvähk areneb läbi geneetiliste ja epigeneetiliste muutuste, sealhulgas dereguleeritud signaaliradade [3]. Suitsetamine on suurim riskitegur kõigi peamiste kopsuvähi histoloogiliste tüüpide puhul [13], üle 84% uutest

naispatsientidest ja 90% meespatsientidest on varasemalt suitsetanud [14]. Täiendavad riskitegurid hõlmavad passiivset suitsetamist, kokkupuudet kantserogeenidega töökohal, kokkupuudet elukeskkonna raadonikiirgusega, õhusaastet, vananemist, toitumist, kokkupuudet kiirgusega, alkoholi tarbimist või rasvumist [15].

Kopsuvähi kõige sagedasemad sümptomid on köha, valu rinnus, düspnoe (hingamisraskused), häälekähedus, kaalulangus, isutus, palavik, nõrkus, ja kõige spetsiifilisem sümptom, hemoptüüs (veriköha) [16,17]. Need sümptomid on põhjustatud lokaalsest kasvajast, piirkondlikust või kaugemast metastaasist või kaugetest mõjudest, mis ei ole seotud metastaasidega (nt paraneoplastilised sündroomid) [16]. Tabel 2 annab ülevaate kopsuvähi levinumatest kliinilistest ilmingutest [18].

Tabel 2. Levinumad kopsuvähi sümptomid.

Sümptomid	
Lokaalsest kasvajast tulenevad	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ebamugavus rinnus ▪ Köha 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Düspnoe ▪ Hemoptüüs
Rindkeresisesest levikust tulenevad	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rindkere seina invasioon ▪ Söögitoru sümptomid ▪ Horneri sündroom ▪ Pancoast-i kasvaja 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vahelihase närvi halvatus ▪ Pleuraefusioon ▪ Korduv kõri närvi halvatus ▪ Ülemise õõnesveeni obstruktsioon
Rindkerevälisest levikust tulenevad	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Luuvalu, -murrud ▪ Segadus, iseloomu muutus ▪ Tõusnud aluselise fosfataasi tase ▪ Fokaalne neuroloogiline defitsiit ▪ Peavalu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Iiveldus, oksendamine ▪ Palpeeritav lümfadenopaatia ▪ Krambihood ▪ Nõrkus ▪ Kaalulangus

Kliinilise staadiumi määramine

NSCLC kliiniliste staadiumite määramisel kasutatakse 8. väljaannet AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) määramissüsteemist – TNM klassifikatsioon [19,20]. TNM raamistik hindab kasvaja suurust ja omadusi (T=*tumour*, kasvaja), vähi leviku ulatust lokaalsesse lümfisõlmede süsteemi (N=*node*, lümfisõlm) ja metastaaside olemasolu kaugemates kudedes või organites (M = *metastaasis*, metastaas). TNM komponentide tulemustel määratakse üldine staadium 0 kuni IV [19,20]. Tislezumab on näidustatud mitteresekteeritavale naaberelundite haaratusega NSCLC-le, mis vastab staadiumile IIIB/IIIC (ühendatud kui IIIB 7. väljaandes) ja on levinud lähedalasuvatele lümfisõlmedele, ning metastaatilisele NSCLC-le, mis vastab staadiumile IVA/IVB (ühendatud kui IV 7. väljaandes) ja on levinud kaugemalalasuvatesse lümfisõlmedesse ja/või organitesse.

Prognoos

Kopsuvähk on levinuim vähisurmade põhjus Euroopas, sagedase hilise diagnoosimise tõttu on 5-aasta elulemus madal, Eestis 21%.

Kopsuvähk on levinuim vähisurmade põhjustaja (20,4%) Euroopas [21], Eestis moodustasid kõri-, hingetoru-, bronhi- ja kopsuvähist põhjustatud surmad (n=600) 17,7%-i kõigist vähisurmatest 2023. aastal [22]. NSCLC suremus on hinnanguliselt sarnane üldise kopsuvähiga, sõltumata histoloogiast, kuna 85% kopsuvähi juhtudest on NSCLC [3]. Retsidiveerunud NSCLC puhul on hinnanguline 5-aastane elulemus vahemikus 8% kuni 15% (keskmine OS 8-12 kuud) sõltuvalt ravivalikust [23,24]. Eestis on 2017-2021 andmete järgi kopsuvähi keskmine 5-aasta elulemus 21% [11].

NSCLC patsientide kehv elulemus rõhutab prognostiliste tegurite väljaselgitamise tähtsust, mis võiksid suunata individuaalseid raviotsuseid ja seega parandada patsientide ravivastust ja elulemust [25]. Üheks kõige reprodutseeritavamaks prognostiliseks markeriks loetakse kasvaja staadiumit, mille puhul kõik kolm kasvaja tunnust (TNM: kasvaja suurus, lümfisõlmede haaratus ja metastaasid) mõjutavad haiguse prognoosi [26]. Teised olulised prognostilised markerid hõlmavad sooritusvõimet (mõõdetuna ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) skaalal), sugu, kasvaja bioloogiat ja molekulaarseid omadusi, vanust, suitsetamisajalugu, sotsiaalmajanduslikku staatust, etnilist päritolu, kaasuvaid haigusi, kopsusümptomite esinemist ja kehakaalu langust [27]. Mitteresekteeritava NSCLC korral soovivad ravijuhised alati PD-L1 ekspressioonitaseme analüüsi ja sellest sõltuvalt erinevaid raviskeeme [28].

Ravimeetodid

Kaugelearenenud haiguse puhul keskendub ravistrateegia peamiselt elukvaliteedi ja elulemuse parandamisele, lamerakulise NSCLC raviks soovitatakse enamasti PD-1 raja vastast antikeha.

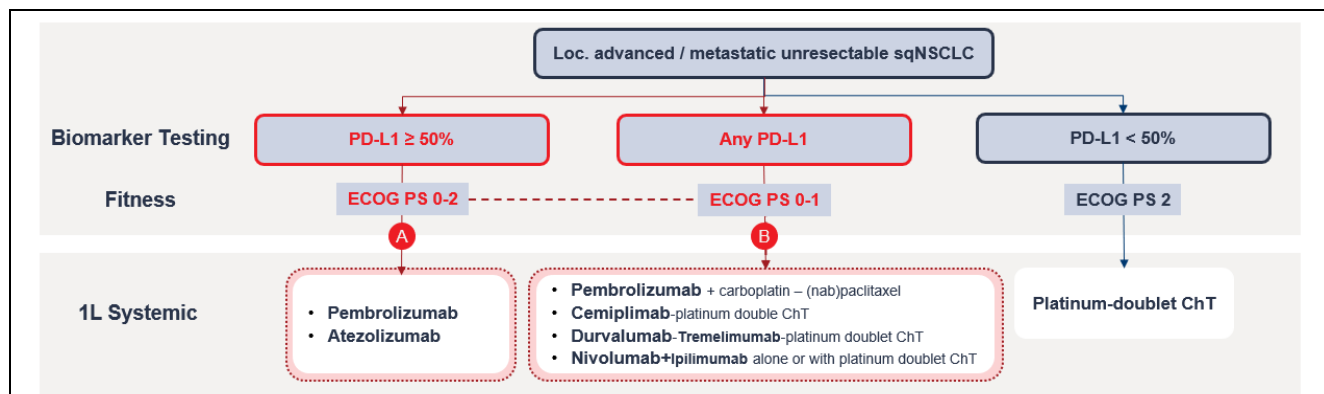
Euroopas määratakse lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC (staadium \geq IIIB) ravi peamiselt Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Seltsi (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) poolt avaldatud juhiste järgi. Ravistrateegia keskendub peamiselt elukvaliteedi ja elulemuse parandamisele. Seetõttu valitakse raviskeem iga patsiendi jaoks individuaalselt. Olulised tegurid, mida ravi valikul arvesse võtta, on haiguse histoloogia (lamerakk vs mitte lamerakk), vanus, sooritusvõime (ECOG skoor), kaasuvad haigused ja patsiendi eelistused [19,29].

Esmadiagnoositud lokaalselt levinud NSCLC patsientide puhul on esmavaliku raviks radiokemoteraapia kasutades tsisplatiini (tsisplatiin + etoposiid, tsisplatiin + vinorelbiiin, tsisplatiin + pemetrekseed).

Esmadiagnoositud metastaatiliste lamerakulise NSCLC patsientide puhul, kelle ECOG skoor on 0-1, sõltumatult PD-L1 ekspressioonitasemest on esmavaliku standardraviks PD-1/PD-L1 antikehade kasutamine kombinatsioonis plaatina-põhise keemiaraviga [29,30]. Joonis 1 esitab ESMO soovitatud kombinatsioonid – kõikide skeemidele on ESMO andnud kõige tugevaima IA soovitus. Kliinilise kasu skoor (*magnitude of clinical benefit score*, MCBS) on kõigil skeemidel 4. Tislelizumab puudub ESMO ravijuhistest, sest need on avaldatud enne tislelizumabi heaks kiitmist Euroopa Raviameti poolt.

PD-L1 \geq 50% ekspressiooniga patsientidel on soovitatud ka monoravi pembrolizumabi, atesolizumabi või tsempolimabiga. Detailsed ESMO ravijuhised on esitatud peatükis 5.2.

Tislelizumab kombinatsioonis keemiaraviga on täiendav ravivalik (A) PD-L1 antikehade monoravi kõrval PD-L1 \geq 50% patsiendirühmas ja (B) PD-L1 antikehade kombinatsioonide kõrval ECOG 0-1 patsiendirühmas olenemata PD-L1 ekspressioonist.



Joonis 1. ESMO soovitused lokaalselt levinud või metastaatilise lamerakulise NSCLC esimese rea raviks vastavalt ECOG 0-1 staadiumile ja PD-L1 ekspressioonile [30]

Eestis on patsientidele lokaalselt levinud või metastaatilise lamerakulise NSCLC esimese rea raviks kättesaadavad pembrolizumab monoravi (PD-L1 $\geq 50\%$) ja kombinatsioonravi platinapõhise keemiaraviga (PD-L1 1-49%), durvalumab monoravi (PD-L1 $\geq 1\%$), atezolizumab monoravi (PD-L1 $\geq 50\%$), ning platinapõhine keemiaravi [31].

Katmata ravivajadus

Mitme erineva PD-1 raja vastase ravimi kättesaadavaks tegemine kompenseeritavate ravivõimaluste hulgas võimaldab arstidele ja patsientidele suuremat paindlikkust individualiseeritud ravivalikute tegemisel.

Kopsuvähk on neljas kõige sagedamini esinev kasvaja ja juhtiv vähisuremuse põhjus Eestis, omades seega olulist ühiskondlikku mõju. Kaugelearenenud NSCLC-ga kaasneb patsiendi jaoks märkimisväärne haiguskoormus, mis on tingitud suurest metastaaside tekkeriskist, halvast prognoosist ja tervisest sõltuva elukvaliteedi märgatavast langemisest [32,33]. Parimate võimalike ravitulemuste tagamiseks on oluline tuvastada optimaalseim esmavaliku raviskeem. Vastavalt ESMO soovitustele valitakse raviskeem iga patsiendi jaoks individuaalselt, võttes arvesse histoloogiat, patsiendi vanust, ECOG staatust, kaasuvaid haiguseid ning patsiendi eelistusi [29,34]. Seega on oluline teha kättesaadavaks erinevad esmavaliku NSCLC ravimeetodid, et võimaldada iga patsiendi jaoks optimaalseima ravivõimaluse määramine.

Lisaks on kopsuvähk hinnatud üheks kõige kallimaks vähitüübiks maailmas [33]. Kuigi mõned anti-PD-1/PD-L1 raviskeemid on teatud olukordades näidanud kulutõhusust võrreldes platinapõhise keemiaravi või dotsetakseeliga, on kulutõhususe määr (ICER, *Incremental cost-effectiveness ratio*) tihti kõrge [35]. Seega on turul katmata vajadus kulutõhusate immuunravide järele, mis suudaksid oluliselt parandada elulemust, tagada kõrget ravivastuse määra ja parandada tervisega seotud elukvaliteeti, olles samas riigi jaoks kulutõhus. Mitme erineva PD-1 raja vastase ravimi kättesaadavaks tegemine kompenseeritavate ravivõimaluste hulgas võimaldab arstidele ja patsientidele suuremat paindlikkust individualiseeritud ravivalikute tegemisel.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnadeks olid „squamous NSCLC tislelizumab plus chemotherapy“, valikukriteeriumiks oli III-faasi avaldatud uuring.

Otsingu tulemusel leiti 2 vastet:

- Wang J, Lu S, Yu X, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-line Treatment for Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021 May 1;7(5):709-717 [1].
- Wang J, Yu X, Barnes G, et al. The effects of tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment on health-related quality of life of patients with advanced squamous non-small cell lung cancer: Results from a phase 3 randomized clinical trial. *Cancer Treat Res Commun.* 2022;30:100501 [36].

Mõlemad vasted kajastasid tulemusi 3. faasi **RATIONALE-307** uuringust (NCT03594747), uuringu uuendatud tulemusi presenteeriti ka ESMO 2022. aasta kongressil [37]. Käesolev taotlus põhineb RATIONALE-307 uuringule.

RATIONALE-307 oli randomiseeritud avatud 3. faasi kliiniline uuring, milles hinnati varsemalt ravimata IIIB/IV staadiumis lamerakulise NSCLC patsientide seas tislelizumabi ja platiinipõhise kemoterapia kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust võrreldes platiinipõhise keemiaraviga.

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

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p>	<p>Uuring RATIONALE-307 hõlmas varasema ravita histoloogiliselt kinnitatud IIIB või IV staadiumi lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga (AJCC 7. väljaande järgi) patsiente, kelle ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) sooritusvõime skoor oli 0-1, haigus oli mõõdetav (RECIST-i versioon 1.1 alusel) ja kelle kasvaja raviks ei sobinud kirurgiline ega kiiritusravi.</p> <p>Uuringusse kaasati 360 patsienti, kes said randomiseeritult kolme võimalikku ravi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tislelizumab kombinatsioonis paklitakseeli ja karboplatiiniga (n=120) (Skeem A) • Tislelizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeli ja karboplatiiniga (n=119) (Skeem B) • Paklitakseeli koos karboplatiiniga (n=121) (Skeem C) <p>5 patsienti (1 raviskeemis B ja 4 raviskeemis C) olid randomiseeritud, kuid ei saanud uuringu ravi. Need patsiendid kaasati ITT (<i>intention to treat</i>, ravikavatsuslikud) populatsiooni kuid jäeti välja ohutusanalüüsi rühmast.</p> <p>Patsientide keskmised ravieelsed näitajad olid ravikavatsuslikus populatsioonis ravirühmade vahel üldiselt tasakaalus.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vanuse mediaan oli 62 aastat (vahemik: 34a-74a). • 65% patsientidest olid < 65-aastased, 35% ≥ 65-aastased. • Mehi oli uuringus osalejatest 91,7%, naisi 8,3%. • Ravieelne ECOG staatus oli 24% osalejatest 0 ja 76% osalejatest 1. • Haiguse staadium oli 34% patsientidest IIIB ja 66% patsientidest IV. • PD-L1 ekspressiooni tase kasvajarakkudel oli 40% patsientidel <1%, 25% patsientidel 1-49% ja 35% patsientidel ≥ 50%. • Kinnitatud kaugmetastaase esines ravi alguses 17% patsientidel luudes, 12% maksas ja 2% ajus.
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tislelizumab annuses 200mg + paklitakseel annuses 175mg/m² +

kirjeldus	<p>karboplatiin AUC 5</p> <ul style="list-style-type: none"> Tislelizumab annuses 200mg + nab-paklitakseel annuses 100mg/m² + karboplatiin AUC 5 <p>Raviskeeme manustati intravenoosselt iga kolme nädala tagant.</p> <p>Tislelizumabi manustati esimese kahe ravitsükli ajal 60 minuti jooksul ja järgnevatel manustamiskordadel 30 minuti jooksul. Tislelizumabi 3-nädalasi ravitsükleid korrati kuni kliinilise kasu kadumiseni või talumatu toksilisuse tekkeni.</p> <p>Keemiaravi manustati intravenoosselt iga kolme nädala tagant, ravi kestus oli 4 kuni 6 tsüklit (vastavalt spetsialisti otsusele). Haiguse progresseerumise või talumatu toksilisuse tekkel lõpetati keemiaravi varem.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Kemoterapiarühma patsiendid said platinapõhist keemiaravi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Paklitakseel annuses 175mg/m² + karboplatiin AUC 5 <p>Keemiaravi manustati intravenoosselt iga kolme nädala tagant, ravi kestus oli 4 kuni 6 tsüklit (vastavalt spetsialisti otsusele). Haiguse progresseerumisel või talumatu toksilisuse tekkel lõpetati keemiaravi varem.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Mediaanne jälgimisaeg esmase andmelõike ajal (6. detsember 2019) [1] oli 8,6 kuud, selleks ajaks oli raviskeemis A ravi jätkamas 52% ja skeemis B 56% patsientidest. Skeemist C olid kõik patsiendid uuringu ravi lõpetanud (ettenähtud 4-6 ravitsüklit), neist 74% oli veel jälgimisel.</p> <p>Lõpp-analüüsi andmelõike ajal (30. september 2020) [37] oli mediaanne jälgimisaeg 16,7 kuud (vahemikus 0,1 – 26,1 kuud). Selleks ajaks oli raviskeemis A ravi jätkamas 26% ja skeemis B 29% patsientidest. Üldise elulemuse analüüsiks on andmelõige 15. juuli 2022 (<i>ad-hoc</i> analüüs).</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	<p>Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS), hinnatuna sõltumatu hindamiskomitee (<i>independent review committee</i>, IRC) poolt.</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><u>Esmane andmelõige (mediaanne jälgimisperiod 8,6 kuud)</u></p> <p>PFS paranes oluliselt tislelizumab + keemiaravi patsientidel (raviskeem A ja B) võrreldes ainult keemiaravi patsientidega (raviskeem C) (Joonis 2, Joonis 3):</p> <ul style="list-style-type: none"> Mediaanne IRC-hinnatud PFS oli skeemi A puhul 7,6 kuud (95% CI, 6,0-9,8), skeemi B puhul 7,6 kuud (95% CI, 5,8–11,0) ja skeemi C puhul 5,5 kuud (95% CI, 4,2-5,7). Stratifitseeritud riskimäärade suhe (<i>hazard ratio</i>, HR) oli skeemide A ja C vahel 0,524 (95% CI, 0,370-0,742; <i>P</i> < 0,001) ning skeemide B ja C vahel 0,478 (95% CI, 0,336-0,679; <i>P</i> < 0,001). 9-kuuline PFS-määr oli ravigruppides A, B ja C vastavalt 41,7% (95% CI, 30,9-52,1), 47,2% (95% CI, 36,5-57,2) ja 17,5% (95% CI, 9,8-26,9). Tislelizumabi lisamine parandas PFS-i mõlemate uuringus kaasatud haigusstaadiumite puhul (Joonis 4, Joonis 5):

- Staadium IIIB haiguse puhul oli PFS tislelizumabi ravi korral 9,8 ja 11,0 kuud (skeem A ja B), keemiaravi korral 5,6 kuud.

A vs C HR, 0,402; 95% CI, 0,215-0,750

B vs C HR, 0,372; 95% CI, 0,202-0,686

- Staadium IV haiguse puhul oli PFS tislelizumabi ravi korral 7,6 ja 7,4 kuud, keemiaravi korral 5,2 kuud.

A vs C HR, 0,570; 95% CI, 0,376-0,862

B vs C HR, 0,537; 95% CI, 0,350-0,824

- PFS-i paranemine tislelizumabiga ilmnes kõikide PD-L1 alagruppide puhul, interaktsioonianalüüsid ei näidanud PD-L1 tasemest seost PFS-iga tislelizumabi ravi puhul.

Lõpp-analüüs(mediaanne jälgimisperiood 16,7 kuud)

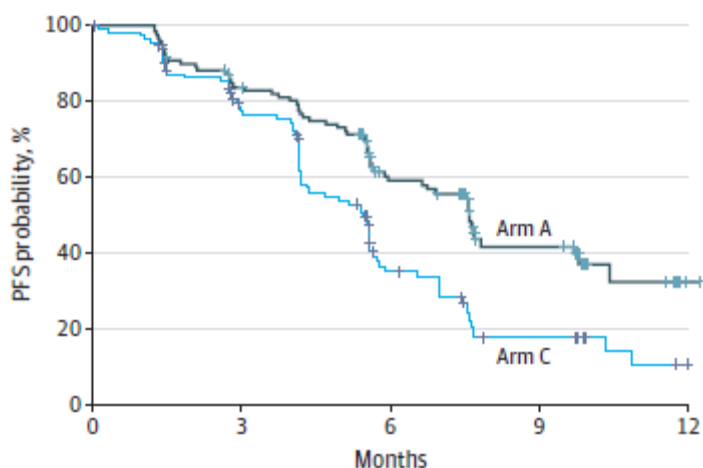
- PFS paranemine tislelizumabiga (skeemid A ja B) võrreldes keemiaraviga (skeem C) jäi lõpp-analüüsi andmelõikes stabiilseks (Joonis 6, Joonis 7).

- **Mediaanne IRC-hinnatud PFS** oli skeemi A puhul **7,7 kuud** (95% CI, 6,7-10,4), skeemi B puhul **9,6 kuud** (95% CI, 7,4-10,8) ja skeemi C puhul **5,5 kuud** (95% CI, 4,2-5,6).

- Stratifitseeritud riskimäärade suhe (*hazard ratio*, HR) oli skeemide A ja C vahel 0,45 (95% CI, 0,33-0,62) ning skeemide B ja C vahel 0,43 (95% CI, 0,31-0,60).

- PFS paranemine tislelizumabiga võrreldes keemiaraviga ilmnes kõikide PD-L1 ekspressiooni alagruppide lõikes (Tabel 3).

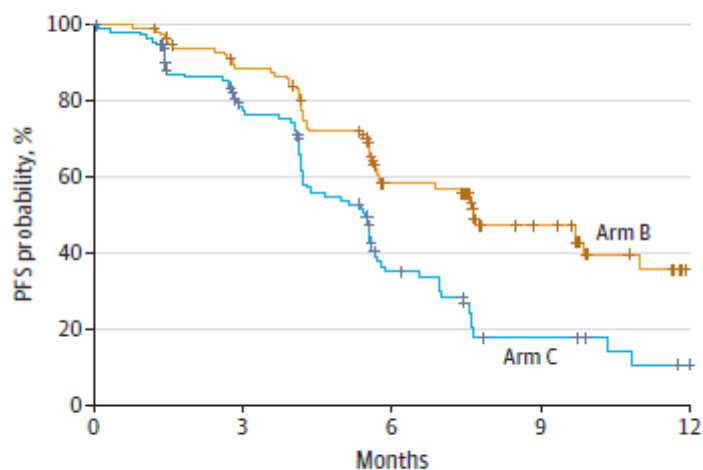
Source	Events, No. (%)	Median (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	P value
Arm A	60 (50.0)	7.6 (6.0-9.8)	0.52 (0.37-0.74)	<.001
Arm C	76 (62.8)	5.5 (4.2-5.7)		



No. at risk				
Arm A	120	95	50	23
Arm C	121	74	27	10

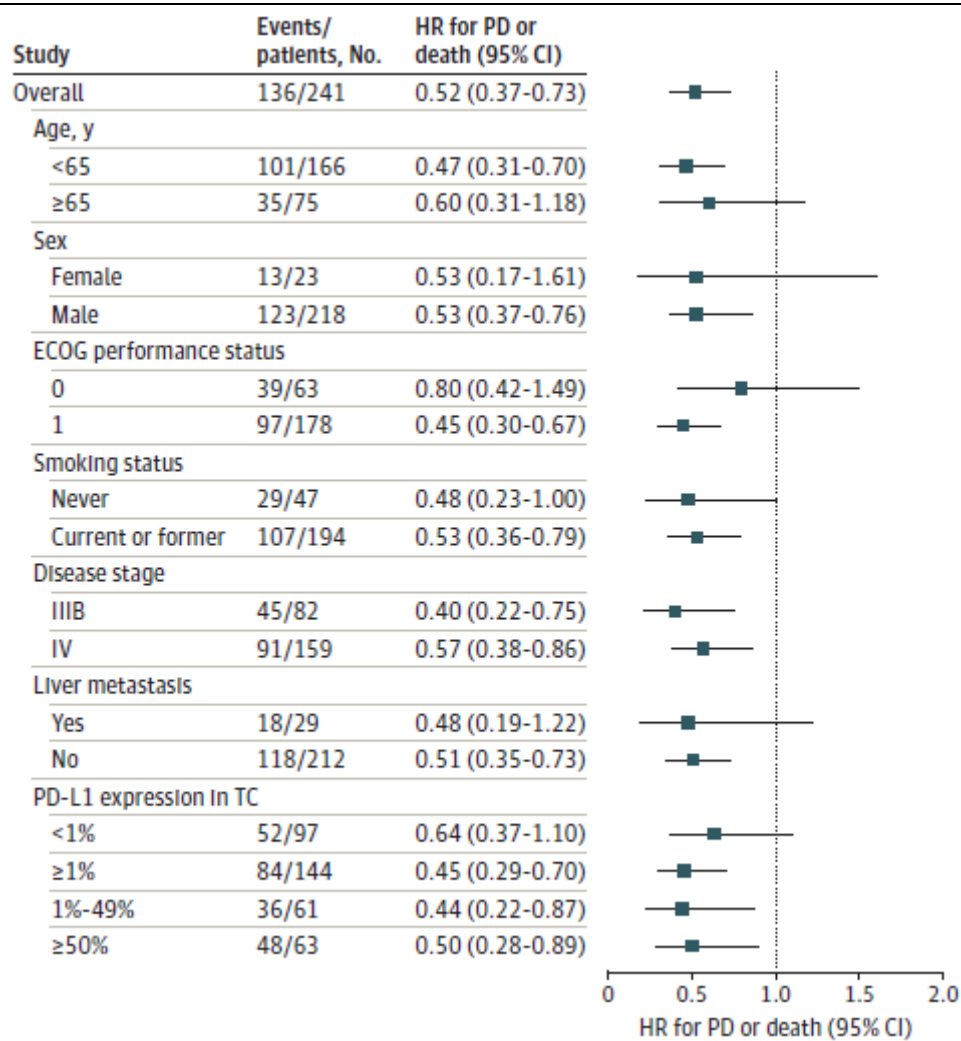
Joonis 2. Progressioonivaba elulemus (hinnatuna sõltumatu hindamiskomitee poolt)- Tislelizumab + paklitakseel + karboplatiin (Skeem A) versus Paklitakseel + karboplatiin (Skeem C), esmane andmelõige.

Source	Events, No. (%)	Median (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	P value
Arm B	56 (47.1)	7.6 (5.8-11.0)	0.48 (0.34-0.68)	<.001
Arm C	76 (62.8)	5.5 (4.2-5.7)		

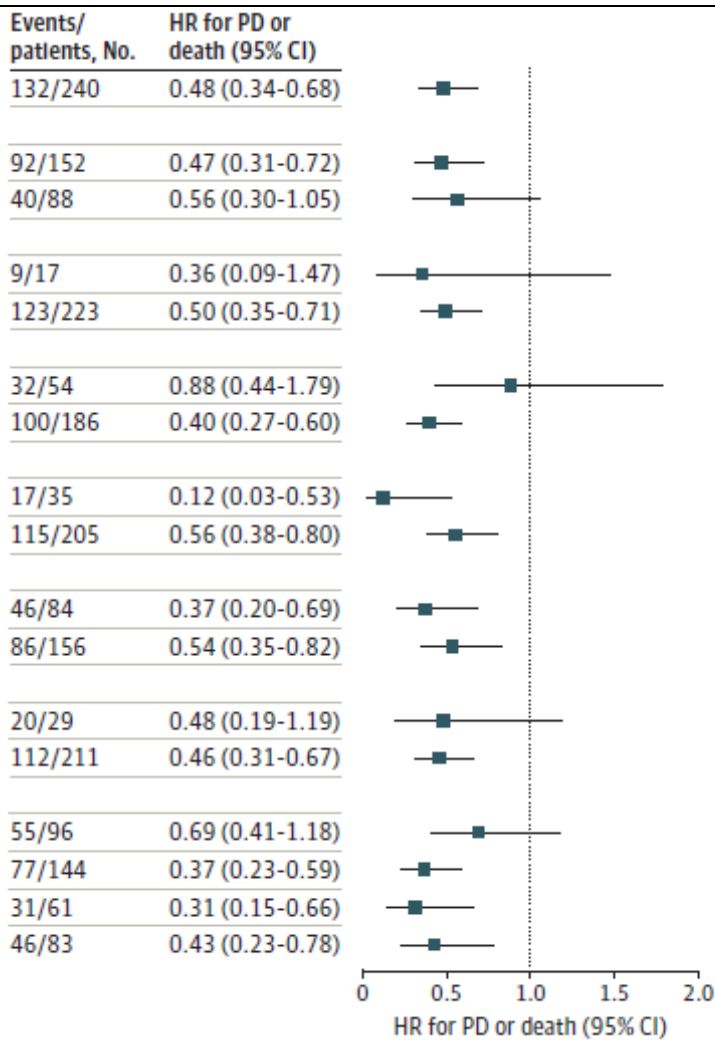


No. at risk				
Arm B	119	98	47	23
Arm C	121	74	27	10

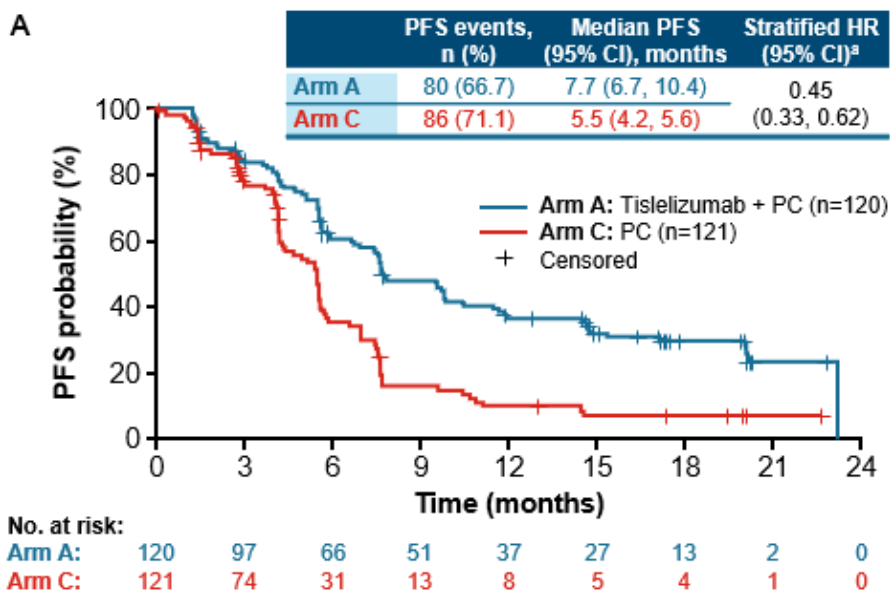
Joonis 3. Progressioonivaba elulemus (hinnatuna sõltumatu hindamiskomitee poolt)- Tislelizumab + nab-paklitakseel + karboplatiin (B) versus Paklitakseel + karboplatiin (C), esmane andmelõige.



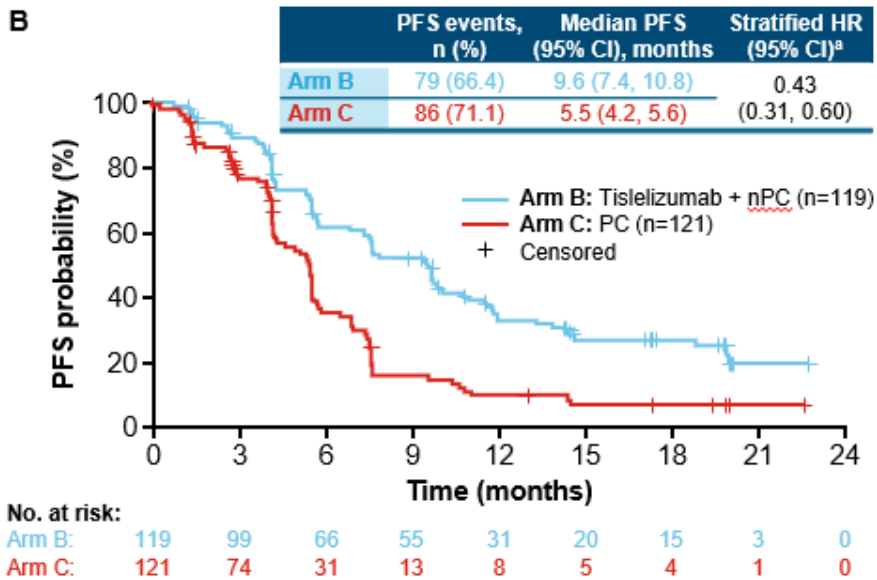
Joonis 4. PFS (hinnatuna sõltumatu hindamiskomitee poolt) eelnevalt kindlaksmääratud patsientide alarühmades-Tislelizumab + paklitakseel + karboplatiin versus Paklitakseel + karboplatiin, esmane andmelõige.



Joonis 5. PFS (hinnatuna sõltumatu hindamiskomitee poolt) eelnevalt kindlaksmääratud patsientide alarühmades - Tislesizumab + nab-paklitakseel + karboplatiin versus Paklitakseel + karboplatiin, esmane andmelõige.



Joonis 6. PFS (hinnatuna sõltumatu hindamiskomitee poolt)- Tislesizumab + paklitakseel + karboplatiin (A) versus Paklitakseel + karboplatiin (C), lõpp-analüüsi andmelõige.



Joonis 7. Progressioonivaba elulemus (hinnatuna sõltumatu hindamiskomitee poolt)- Tislelizumab + nab-paklitakseel + karboplatiin (B) versus Paklitakseel + karboplatiin (C), lõpp-analüüsi andmelõige.

Tabel 3. Progressioonivaba elulemus (hinnatuna sõltumatu hindamiskomitee poolt) eelnevalt kindlaksmääratud PD-L1 ekspressiooni alarühmades- Tislelizumab + keemiaravi (A ja B) versus Paklitakseel + karboplatiin (C), lõpp-analüüsi andmelõige.

	Arm A	Arm B	Arm C	HR (95% CI) Arm A vs C	HR (95% CI) Arm B vs C
Median PFS, months (95% CI)					
PD-L1 <1%	7.6 (5.6, 14.7)	7.6 (5.6, 9.9)	5.5 (4.2, 7.0)	0.55 (0.34, 0.91) ^a	0.66 (0.41, 1.07) ^a
PD-L1 1-49%	10.4 (5.5, 20.0)	10.1 (7.4, 12.0)	5.0 (2.8, 6.5)	0.40 (0.21, 0.76) ^b	0.40 (0.22, 0.74) ^b
PD-L1 ≥50%	7.7 (6.0, 9.8)	9.7 (5.6, NE)	5.5 (4.1, 7.0)	0.44 (0.26, 0.75) ^c	0.33 (0.18, 0.59) ^c

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

Teiseste tulemusnäitajate arvestati

- Üldine elulemus (*overall survival, OS*)
- Progressioonivaba elulemus hinnatuna uurija poolt (*investigator-assessed PFS, INV PFS*)
- Objekttiivne ravivastus (*objective response rate, ORR*) hinnatuna IRC poolt
- Ravivastuse kestus hinnatuna IRC poolt
- Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste (*treatment-emergent adverse event, TEAE; treatment-related adverse events, TRAE*)

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Esmane andmelõige (mediaanne jälgimisperiod 8,6 kuud)

- Esmase andmelõike raames olid **OS** andmed ebaküpsed.
- **INV PFS** tulemused olid sõltumatu hindamiskomitee poolt hinnatud PFS tulemustega sarnased.
- **ORR** oli kõrgem tislelizumabiga raviskeemides (A ja B) võrreldes keemiaraviga (skeem C):
 - Skeem A: 73% (95% CI, 63,6%-80,3%)

- Skeem B: 75% (95% CI, 66,0%-82,3%)
- Skeem C: 50% (95% CI, 40,4%-58,8%).
- Mediaanne **ravivastuse kestus** oli pikem tislelizumabiga raviskeemides (A ja B) võrreldes keemiaraviga (skeem C):
 - Skeem A: 8,2 kuud (95% CI, 5,0-mittehinnatav)
 - Skeem B: 8,6 kuud (95% CI, 6,3-mittehinnatav)
 - Skeem C: 4,2 kuud (95% CI, 2,8-4,9)
- Kõrgem ORR oli tislelizumabi ravigruppides PD-L1 tasemest sõltumatu.
- **TEAE** esines peaaegu kõigil patsientidel, kokku 354 patsiendil (99,7%) (Tabel 4).
 - Levinuim ≥ 3 . raskusastme TEAE oli kõigis raviskeemides langenud neutrofiilide tase (62 (A, 51,7%), 54 (B, 45,8%) ja 53 (C, 45,3%) patsiendil).
 - Tõsised kõrvaltoimed esinesid kokku 118 patsiendil (44 (A, 36,7%), 45 (B, 38,1%) ja 29 (C, 24,8%) patsiendil).
 - Ravi komponendi katkestamiseni viisid kõrvaltoimed 68 juhul (15 (A, 12,5%), 35 (B, 29,7%) ja 18 (C, 15,4%) patsienti). Tislelizumabi täieliku katkestamiseni viisid kõrvaltoimed skeemide A ja B vahel sarnasel määral (mõlema skeemi puhul 12 patsiendil).
 - Surma põhjustasid TEAE-d 14 patsiendil (4 (A), 5 (B) ja 5 (C) patsienti).
- **TRAE** esines 353-l patsiendil, kõige sagedamini aneemia, alopeetsia ja langenud neutrofiilide tase.
 - ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimeid esines kokku 296 patsiendil (103 (A, 85,8%), 99 (B, 83,9%) ja 94 (C, 80,3%) patsiendil), enamasti oli tegu hemotoloogiliste kõrvalnähtudega, mis on kooskõlas teadaolevate keemiaravi mõjudega.
 - Surma põhjustasid TRAE-d 6 patsiendil (1 (A), 2 (B) ja 3 (C) patsienti).

Lõpp-analüüs

- **Mediaanne OS** oli kõrgem tislelizumabi raviskeemide puhul: skeemi A puhul **26,1 kuud** (95% CI, 19,0-33,8), skeemi B puhul **23,3 kuud** (95% CI, 18,8-26,4) ja skeemi C puhul **19,4 kuud** (95% CI, 16,0-23,4).
- Stratifitseeritud riskimäärade suhe (*hazard ratio*, HR) oli skeemide A ja C vahel 0,69 (95% CI, 0,50-0,95) ning skeemide B ja C vahel 0,84 (95% CI, 0,61-1,14).
- **ORR** oli kõrgem tislelizumabi raviskeemide puhul: skeemi A puhul **74,2%** (95% CI, 65,4-81,7), skeemi B puhul **73,9%** (95% CI, 65,1-81,6) ja skeemi C puhul **47,9%** (95% CI, 38,8-57,2).
- Täieliku **ravivastuse määr** oli 5,8% (skeem A), 6,7% (skeem B) ja 0,8% (skeem C).
- **Ravivastuse kestus** oli samuti tislelizumabi puhul kõrgem: skeemi

A puhul 8,4 kuud (95% CI, 5,0-15,8), skeemi B puhul 8,6 kuud (95% CI, 7,1-12,5) ja skeemi C puhul 4,3 kuud (95% CI, 2,9-5,4).

Tabel 4. Kokkuvõtte TEAE esinemisest, esmane andmelõige.

	<i>Arm A</i> Tislelizumab + Paclitaxel + Carboplatin (n=120)	<i>Arm B</i> Tislelizumab + nab-Paclitaxel Carboplatin (n=118)	<i>Arm C</i> Paclitaxel + Carboplatin (n=117)
Patients with ≥ 1 TEAE	120 (100.0)	117 (99.2)	117 (100.0)
Grade ≥ 3 TEAE	106 (88.3)	102 (86.4)	98 (83.8)
Serious TEAE	44 (36.7)	45 (38.1)	29 (24.8)
TEAE leading to death	4 (3.3)	5 (4.2)	5 (4.3)
TEAEs leading to discontinuation			
Any study treatment component	15 (12.5)	35 (29.7)	18 (15.4)
Tislelizumab	12 (10.0)	12 (10.1)	NA
Paclitaxel	9 (7.5)	NA	17 (14.5)
nab-paclitaxel	NA	28 (23.7)	NA
Carboplatin	9 (7.5)	27 (22.9)	17 (14.5)

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhisisuse andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Pneumoonia, aneemia, trombotsütopeenia, neutropeenia, lümfopeenia, hüpotüreos, hüpertüreos, hüperglükeemia, hüponatreemia, hüpokaleemia, köha, düspnoe, pneumoniit, iiveldus, kõhulahtisus, lööve, artralgia, väsimus, isu langus, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, bilirubiinisalduse suurenemine veres, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres, kreatiniini sisalduse suurenemine veres
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Suhkurtõbi, müokardiit, hüpertensioon, stomatiit, koliit, sügelus, müalgia, artriit, infusiooniga seotud reaktsioonid
Rasked kõrvaltoimed	Tislelizumabi saavatel patsientidel on teatatud rasketest nahakõrvaltoimetest, sealhulgas multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN); 1. tüüpi suhkurtõvest, sealhulgas diabeetilisest ketoatsidoos; rasketest (3. või kõrgem raskusaste) infusiooniga seotud reaktsioonidest. Uuringus RATIONALE-307 olid sagedased 3. või 4. astme raviga seotud kõrvalnähud vähenenud neutrofiilide hulk (48,7%), neutropeenia (30,3%), vähenenud leukotsüütide arv (24,8%), leukopeenia (20,6%), aneemia (15,1%) ning sagedased kõrvalnähud trombotsütopeenia (9,2%) ja vähenenud trombotsüütide arv (8,8%) [1].

Võimalikud tüsistused	<p>Tislezizumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi ajal on täheldatud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, sh:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immuunsusega seotud pneumoniit • Immuunsusega seotud hepatiit • Immuunsusega seotud nahareaktsioonid • Immuunsusega seotud koliit • Immuunsusega seotud endokrinopaatiaid <ul style="list-style-type: none"> ○ Kilpnäärmehäired ○ Neerupealiste puudulikkus ○ Hüpofüsiit ○ 1. tüüpi suhkurtõbi • Kaasuva neerufunktsiooni häirega immuunsusega seotud nefriit
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<p>Tislezizumabi ravi sagedasemad kõrvaltoimed on ära toodud ravimiomaduste kokkuvõttes [38].</p> <p>Ravi ajal tislelizumabiga on teatatud immuunsusega seotud kõrvaltoimetest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Immuunsusega seotud kõrvaltoimetest on teatatud ka pärast tislelizumabi viimast annust. Immuunsusega seotud kõrvaltoimed võivad tekkida korraga rohkem kui ühes organsüsteemis.</p> <p>Immuunsusega seotud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb etioloogia kinnitamiseks või muude etioloogiliste põhjuste, sealhulgas infektsiooni välistamiseks tagada piisav hindamine. Sõltuvalt kõrvaltoime raskusest tuleb tislelizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide vastavalt tislelizumabi SPC soovitusetele. Kliinilistest uuringutest saadud piiratud andmete alusel võib patsientidel, kellel ei saada immuunsusega seotud kõrvaltoimeid kortikosteroididega kontrolli alla, kaaluda muude süsteemsete immunosuppressantide manustamist. Kui kõrvaltoime raskusaste jõuab raskusastmeni ≤ 1, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist (vähemalt 1 kuu kestvat) vähendamist.</p> <p>Pneumoniit - Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes. Kahtlustatava pneumoniidiga patsientidele tuleb teha radioloogiline uuring ja välistada nakkuslik või põhihaigusega seotud etioloogia. Immuunsusega seotud pneumoniidiga patsientide korral manustada kortikosteroide vastavalt SPC soovitusetele.</p> <p>Immuunsusega seotud hepatiit - Patsiente tuleb jälgida hepatiidi ja maksafunktsiooni muutustele viitavate nähtude ning sümptomite suhtes. Enne ravi algust ja perioodiliselt ravi ajal tuleb teha maksafunktsiooni analüüsid.</p> <p>Immuunsusega seotud endokrinopaatiaid - võib osutada vajalikuks pikaajaline hormoonasendusravi (HAR).</p> <p>Kilpnäärmehäired - Patsientidel tuleb kontrollida kilpnäärmefunktsiooni (ravi alustades, regulaarselt ravi ajal ja kliinilise hindamise alusel olenevalt näidustusest) ning jälgida neid kilpnäärmehaiguste kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Hüpotüreooosi korral võib kasutada HAR-i ilma ravi katkestamata ja kortikosteroide manustamata. Hüpertüreooosi korral võib kasutada sümptomaatilist ravi.</p> <p>Neerupealiste puudulikkus - Patsiente tuleb jälgida neerupealiste puudulikkuse nähtude ja sümptomite suhtes. Kaaluda tuleb neerupealiste funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist. Kliinilise näidustuse korral tuleb manustada kortikosteroide ja HAR-i.</p>	

Hüpfüsiit - Patsiente tuleb jälgida hüpfüsiidi/hüpopituitarismi nähtude ja sümptomite suhtes. Kaaluda tuleb hüpfüsi funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist. Kliinilise näidustuse korral tuleb manustada kortikosteroide ja HAR-i

1. tüüpi suhkurtõbi - Patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia ning diabeedi muude nähtude ja sümptomite suhtes. 1. tüüpi suhkurtõve korral tuleb manustada insuliini. Patsientidel, kellel on raske hüperglükeemia (≥ 3 . raskusaste, glükoos >250 mg/dl või $>13,9$ mmol/l) või ketoatsidoos (≥ 3 . raskusaste), tuleb tislelizumabi manustamine edasi lükata ja manustada hüperglükeemia vastast ravi.

Kaasuva neerufunktsiooni häirega nefriit - Patsiente tuleb jälgida neerufunktsiooni muutuste suhtes (kreatiniinisalduse suurenemine seerumis) ning välistada muud neerufunktsiooni häirete põhjused.

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

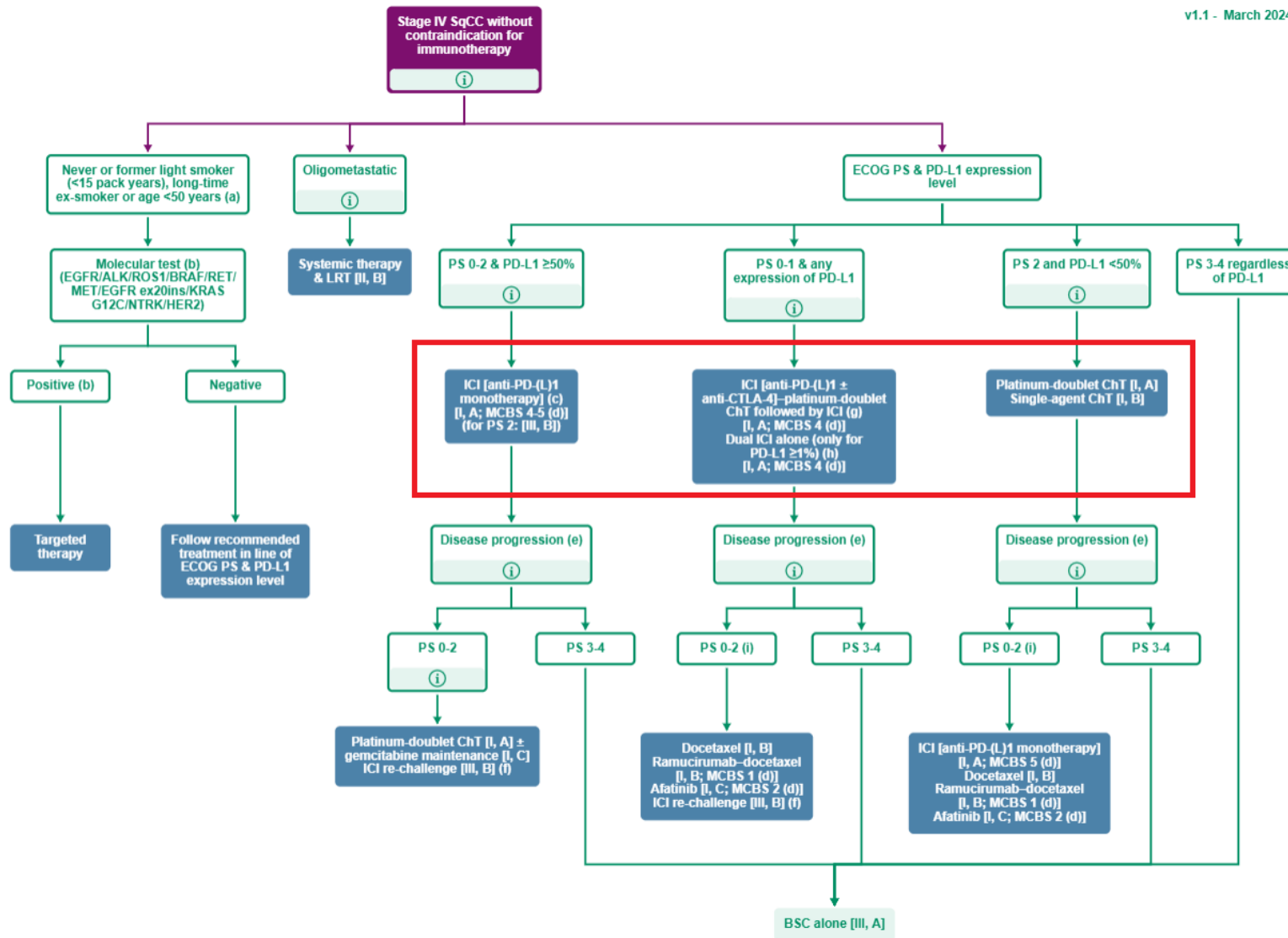
5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
1. Tervishoiuteenus	265R - Kopsukasvajate kemoterapiakuur	-platinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi (gemtsitabiin, vinorelbiin, etoposiid, paklitakseel, või dotsetakseel), -durvalumabi monoravi lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsiendil, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1 $\geq 1\%$ tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platinapõhise keemia- ja kiiritusravi progresseerunud;
	268R - Metastaatilise mitteväikerakk-kopsukasvaja ravi pembrolizumabi , platinaga ja pemetrekseedi või pembrolizumabi, karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsiooniga	Levinud mitteväikerakk-kopsukasvaja esimese rea raviks täiskasvanul, kui kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) 1–49% ja ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.
	294R - Kaugelearenenud kopsukasvaja ravi atesolizumabiga 1. reas, kolmenädalane ravikuur	Levinud mitteväikerakk-kopsukasvaja esimese rea raviks täiskasvanul, kui kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$ ja ei

		esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone	
	254R - Pembrolizumabi monoravi , kolmenädalane ravikuur	Eelnevalt mitteravitud metastaatilise mitteväikerakk-kopsukasvajaga patsiendil, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$ ja kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.	
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. ESMO [28,29,39]	2023	Tislelizumab ei sisaldu ravijuhistes, sest juhised on avaldatud enne tislelizumabi heakskiitmist NSCLC esimese rea raviks Euroopa Ravimiameti poolt. Ravijuhis soovitab sama ravimiklassi (PD-L1 inhibiitori) kasutamist: -Kombinatsioonis platiinapõhise keemiaraviga ECOG 0-1 patsientidel sõltumata PD-L1 ekspressioonist ning -Monoravina ECOG 0-2 PD-L1 $\geq 50\%$ ekspressiooniga patsientidele.	I,A I,A
		Lokaalselt levinud mitteresekteeritav NSCLC (esimese rea ravi): • Radiokemoterapia, tsisplatiinipõhine	I, A
		• Konsolideeriv ravi durvalumabiga neile, kelle haigus ei progresseerunud pärast keemiaravi	I,A; MCBS 4
		Metastaatiline lamerakuline NSCLC (esimese rea ravi) (vt ka Joonis 8): <u>ECOG 0-1, sõltumata PD-L1 tasemest:</u> • Pembrolizumab + 4-6 tsükli karboplatiin ja (nab)-paklitaksel, seejärel pembrolizumab säilitusravi • Tsemitlimab + 4-6 tsükli platiinapõhist keemiaravi, seejärel tsemitlimab säilitusravi • Nivolumab + ipilimumab + 2 tsükli platiinapõhist keemiaravi, seejärel nivolumab + ipilimumab säilitusravi • Durvalumab + tremelimumab + platiinapõhine keemiaravi, seejärel durvalumab säilitusravi	I,A; MCBS 4 I,A; MCBS 4 I,A; MCBS 4 I,A; MCBS 4
		<u>ECOG 0-1, PD-L1 $\geq 50\%$:</u> • Pembrolizumab	I,A; MCBS 5

		<ul style="list-style-type: none"> • Atesolizumab • Tsemitlimab <p><u>ECOG 2, PD-L1 ≥ 50%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Immuunkontrollpunkti inhibiitori monoravi • Atesolizumab patsientidel, kes on plaatinumkeemiaraviks sobimatud <p><u>ECOG 2, PD-L1 < 50%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Platinapõhine keemiaravi (eelistatult karboplatiin, pemetrekseed). Jätkata pemetrekseed säilitusraviga kui ECOG paraneb 0-1 tasemele. • Mono keemiaravi <p><u>ECOG 3-4:</u> Parim toetav ravi</p>	<p>I,A; MCBS 5 I,A; MCBS 4</p> <p>II, B I, B</p> <p>I,A (karboplatiin); II,A (pemetrekseed)</p> <p>I,B</p> <p>III, A</p>
2. NCCN [40]	2024	<p>Tisellezumab ei sisaldu ravijuhistes, sest juhised on avaldatud enne tisellezumabi heakskiitmist NSCLC esimese rea raviks FDA poolt. Soovitatud on kasutada PD-1/PD-L1 vastaseid antikehi kõikide PD-L1 ekspressiooni-tasemete korral.</p> <p>Lokaalselt levinud või metastaatiline lamerakuline NSCLC (esimese rea ravi):</p> <p><u>ECOG 0-2, PD-L1 ≥50%:</u> <u>Eelistatud:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab • Pembrolizumab + karboplatiin + (nab)paklitakseel • Atesolizumab • Tsemitlimab • Tsemitlimab + paklitakseel + (karboplatiin või tsiplatiin) <p><u>Alternatiivselt soovitatud:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + ipilimumab + paklitakseel + karboplatiin • Tremelimumab + durvalumab + karboplatiin + nabpaklitakseel • Tremelimumab + durvalumab + (karboplatiin või tsiplatiin) + gemtsitabiin <p><u>Teatud olukordades kasulik</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + ipilimumab <p><u>ECOG 0-2, PD-L1 1-49%:</u> <u>Eelistatud variandid:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab + karboplatiin + (nab)paklitakseel • Tsemitlimab + paklitakseel + (karboplatiin või tsiplatiin) 	<p>Kõik Kategooria 1</p> <p>Kategooria 1</p> <p>Kategooria 2B</p> <p>Kategooria 2B</p> <p>Kategooria 1</p> <p>Kategooria 1</p> <p>Kategooria 1</p>

	<p><u>Alternatiivselt soovitatud:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + ipilimumab + paklitakseel + karboplatiin • Nivolumab + ipilimumab • Tremelimumab + durvalumab + karboplatiin + nabpaklitakseel • Tremelimumab + durvalumab + (karboplatiin või tsisplatiin) + gemtsitabiin <p><u>Teatud olukordades kasulik</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab <p><u>ECOG 3-4:</u> Parim toetav ravi</p>	<p>Kategooria 1</p> <p>Kategooria 1</p> <p>Kategooria 2A</p> <p>Kategooria 2A</p> <p>Kategooria 2B</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------



Joonis 8. ESMO ravialgoritm - SQ NSCLC [39]

5.3 Kokkuvõte tõendus põhised võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Lokaalselt levinud või metastaatiline mitteresekteeritav NSCLC on sümptomaatiline, ravimatu ja surmav haigus, olles maailmas peamine vähisurumuse põhjustaja [2]. Suurem ravivõimaluste valik on oluline, et veelgi enam optimeerida individuaalset patsiendihooldust nii kliinilisest kui ka kulude vaatenurgast.

Tislelizumab on inimese immuunglobuliin G4 (IgG4) tüüpi monoklonaalne antikeha, mis seondub inimese PD-1 (*programmed cell death-1*, programmeeritud rakusurm-1) retseptorile [41], blokeerides seeläbi retseptori seondumise PD-L1 ja PD-L2-ga (PD-1/2 ligand), pärssides PD-1 vahendatud negatiivset signaalirada ja suurendades T-rakkude aktiivsust kasvajakude ründamisel.

Erinevalt varasematest PD-1 vastastest antikehadest seondub tislelizumab PD-1 CC'-silmuse regiooniga (pembrolizumabi seondub C'D-silmusega ja nivolumab N-silmusega), võimaldades seeläbi seondumise kõrge spetsiifilisuse ja afiinsusega. Võrreldes teiste PD-1 antikehadega seondub tislelizumab suuremale PD-1 osale, blokeerides sellega PD-1 aktiivsuse täielikult ja parandades tõenäoliselt kasvajakudest efektiivsust. Lisaks on tislelizumabi puhul näidatud aeglasemat dissotsieerumist PD-1-st ning pikemat poolestusaega, mis võib viia pikema ravivastuse kestuseni [41,42].

Tabel 5. PD-1 raja vastaste antikehade dissotsiatsiooni kiirused ja poolestusajad [42].

	Dissotsiatsiooni kiirus (s ⁻¹)	Poolestusaeg (min)
Tislelizumab Fab	4.82 ± 0.66 * 10 ⁵	248 ± 32
Pembrolizumab Fab	3.88 ± 0.29 * 10 ³	3.0 ± 0.23
Nivolumab Fab	1.57 ± 0.005 * 10 ³	7.3 ± 0.02

Lisaks on tislelizumab disainitud nii, et ei seonu makrofaagide Fc-gamma retseptoritele ega komplemendi komponendile Iq, vähendades oluliselt antikehast-tulenevat rakulist toksilisust, antikehast tulenevat rakkude lüüsumist ning komplemendist-tulenevat tsütotoxilisust [42].

Tislelizumab kombinatsioonis karboplatiini ja (nab)-paklitakseeliga on näidustatud esmavaliku raviks täiskasvanutele, kellel on mitteresekteeritav lokaalselt levinud või metastaatiline lamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk. Kolmanda faasi randomiseeritud, kontrollitud, avatud kliiniline uuring **RATIONALE-307** (NCT03594747) näitas, et tislelizumab kombinatsioonis karboplatiini ja (nab)-paklitakseeliga pikendas oluliselt lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi patsientide progressioonivaba ja üldist elulemust võrreldes keemiaraviga, seda olenemata patsientide PD-L1 ekspressioonitasemest [1].

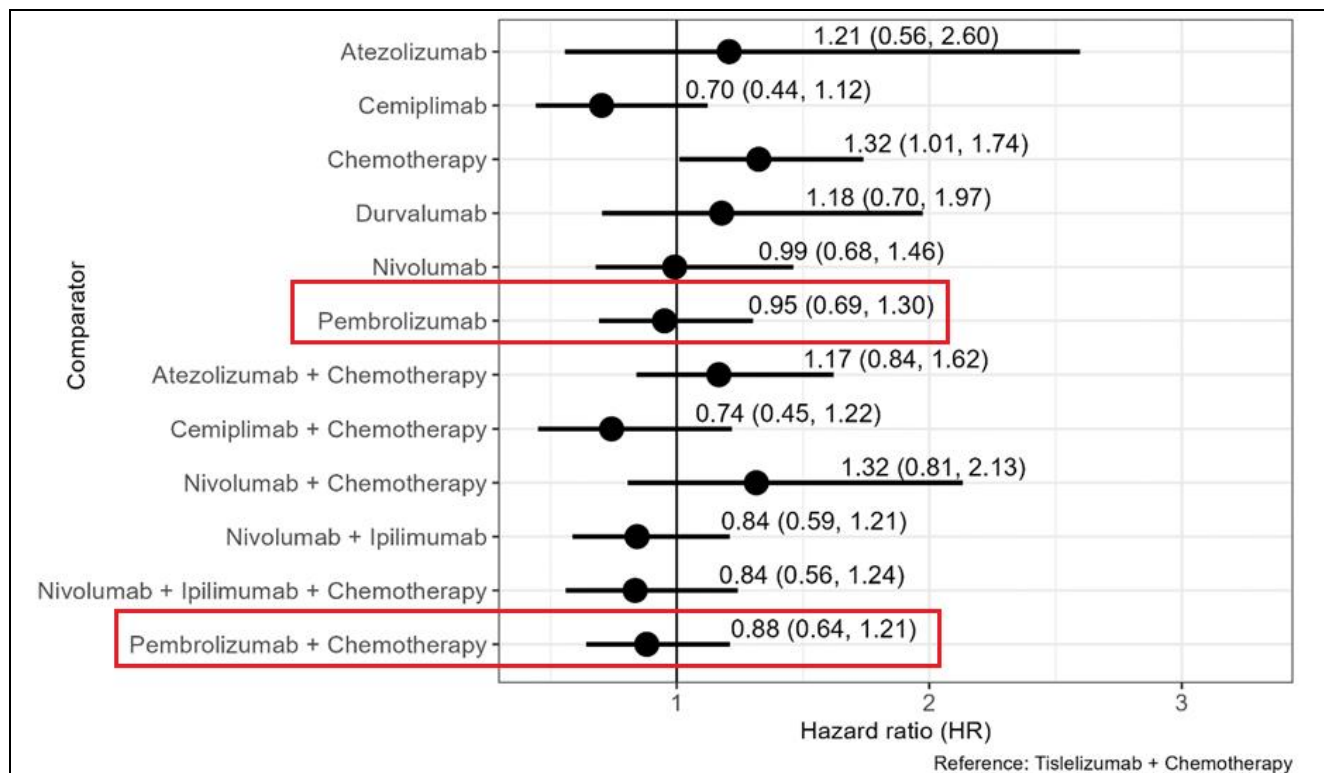
- **Tislelizumab pikendas oluliselt progressioonivaba elulemust (PFS).** Mediaanne PFS tislelizumab + karboplatiin + paklitakseel raviskeemiga oli 7,7 kuud (95% CI, 6,7-10,4), tislelizumab + karboplatiin + nab-paklitakseel raviskeemiga 9,6 kuud (95% CI, 7,4-10,8) ja karboplatiin + paklitakseel raviskeemiga 5,5 kuud (95% CI, 4,2-5,6). HR oli **vastavalt 0,45** (95% CI, 0,33-0,62) ja **0,43** (95% CI, 0,31-0,60).
- **Tislelizumab pikendas oluliselt üldist elulemust (OS).** Mediaanne OS tislelizumab + karboplatiin + paklitakseel raviskeemiga oli 26,1 kuud (95% CI, 19,0-33,8), tislelizumab + karboplatiin + nab-paklitakseel raviskeemiga 23,3 kuud (95% CI, 18,8-26,4) ja karboplatiin + paklitakseel raviskeemiga 19,4 kuud (95% CI, 16,0-23,4). HR oli **vastavalt 0,69** (95% CI, 0,50-0,95) ja **0,84** (95% CI, 0,61-1,14).
- **Tislelizumab suurendas ka ravivastuse määra:** objektiivne ravivastus oli tislelizumabi ja

keemiaravi puhul vastavalt 74,2% (95% CI, 65,4-81,7) ja 73,9% (95% CI, 65,1-81,6), keemiaravi puhul 47,9% (95% CI, 38,8-57,2). Täieliku ravivastuse määrad olid vastavalt 5,8%, 6,7% ja 0,8%.

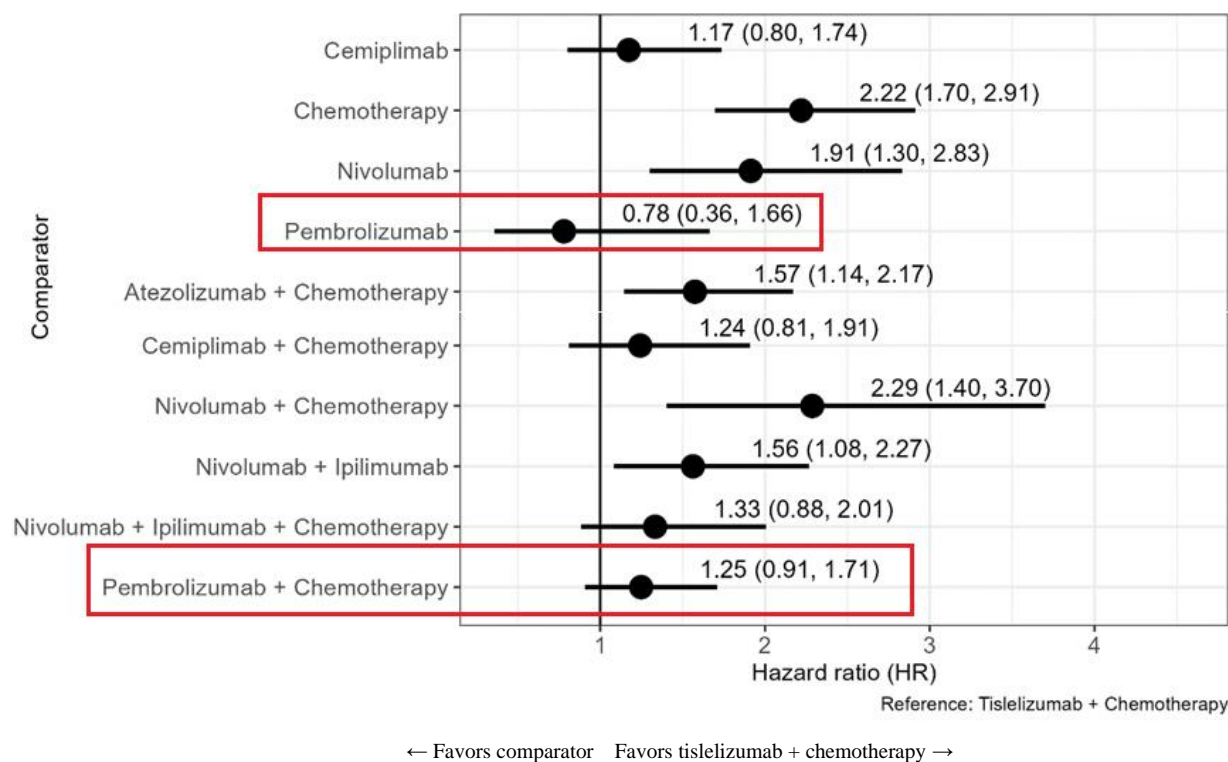
Eestis ja Euroopas üldiselt kasutuselolevad ravijuhised soovivad kauglearenenud NSCLC kopsuvähi patsientidele ravi PD-1 raja vastu suunatud antikehadega. Tislelizumabi efektiivsuse ja ohutuse võrdlemiseks teiste PD-1/PD-L1 antikehadega teostati kaudsed ravivõrdlused (*indirect treatment comparisons*, ITC). Võrgustik meta-analüüs viidi läbi vastavalt NICE DSU (*National Institute for Health and Care Excellence, Decision Support Unit*) juhiste järgi [43], kasutades koondandmeid RATIONALE-307 uuringust ja võrdlusravide publikatsioonidest. Pembrolizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni andmetena kasutati KEYNOTE-407 [44] uuringu tulemusi, pembrolizumabi monoravi andmetena KEYNOTE-024 [45] ja KEYNOTE-042 [46] uuringute tulemusi.

Võrreldes tislelizumabi+keemiaravi pembrolizumabi monoraviga ja pembrolizumabi+keemiaravi kombinatsiooniga lamerakulise NSCLC patsientide ravis saab järelda (Joonis 9):

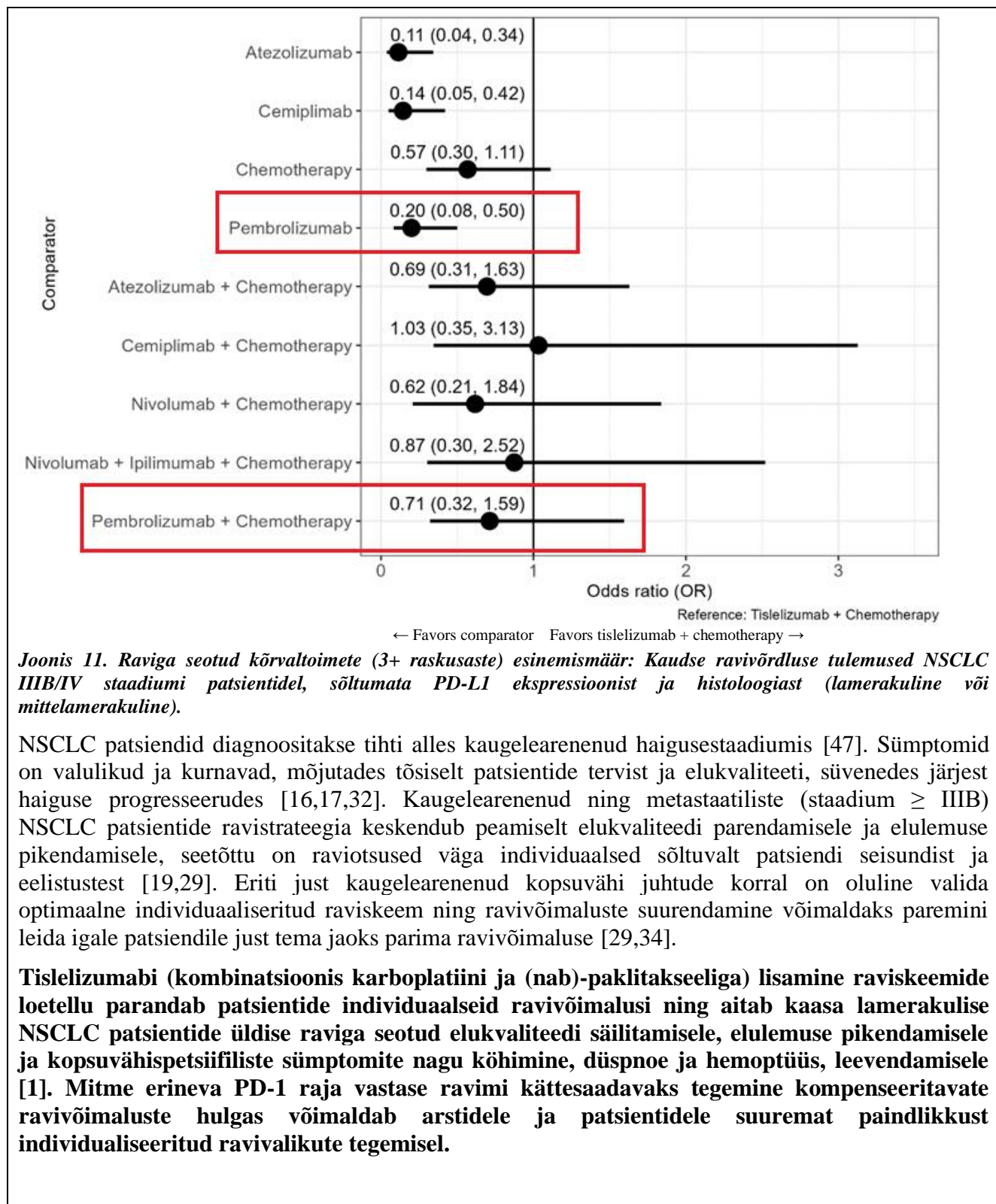
- **Üldine elulemus on ravide vahel võrreldav** (statistiline erinevus mitteoluline): tislelizumab+keemiaravi võrreldes pembrolizumabi monoraviga HR = 0,95 (95% CI: 0,69-1,30) ja võrreldes pembrolizumab+keemiaraviga HR = 0,88 (95% CI: 0,64-1,21) (Joonis 9). Statistiliselt olulist vahet ei ilmnenud ka PD-L1 $\geq 50\%$ alarühmas (HR versus pembrolizumab monoravi oli 0,81; 95% CI 0,47-1,40).
- **Progressioonivaba elulemus on ravide vahel võrreldav** (statistiline erinevus mitteoluline): tislelizumab+keemiaravi võrreldes pembrolizumabi monoraviga HR = 0,78 (95% CI: 0,36-1,66) ja võrreldes pembrolizumab+keemiaraviga HR = 1,25 (95% CI: 0,91-1,71) (Joonis 10). Statistiliselt olulist vahet ei ilmnenud ka PD-L1 $\geq 50\%$ alarühmas (HR versus pembrolizumab monoravi oli 0,93; 95% CI 0,39-2,40).
- **Raviga seotud 3+ raskusastmega kõrvaltoimete esinemismäär** (TRAEs, *treatment related adverse events*) oli tislelizumab+keemiaravi ja pembrolizumab+keemiaravi vahel võrreldav (erinevus statistiliselt mitteoluline). Pembrolizumab monoraviga oli kõrvaltoimete esinemismäär oluliselt madalam (Joonis 11).



Joonis 9. Üldine elulemus (OS): Kaudse ravivõrdluse tulemused lamerakulise NSCLC IIIB/IV staadiumi patsientidel, sõltumata PD-L1 ekspressioonist.



Joonis 10. Progressioonivaba elulemus (PFS): Kaudse ravivõrdluse tulemused lamerakulise NSCLC IIIB/IV staadiumi patsientidel, sõltumata PD-L1 ekspressioonist.



Joonis 11. Raviga seotud kõrvaltoimete (3+ raskusaste) esinemismäär: Kaudse ravivõrdluse tulemused NSCLC IIIB/IV staadiumi patsientidel, sõltumata PD-L1 ekspressioonist ja histoloogiast (lamerakuline või müttelamerakuline).

NSCLC patsiendid diagnoositakse tihti alles kaugelearenenud haigusestaadiumis [47]. Sümptomid on valulikud ja kurnavad, mõjutades tõsiselt patsientide tervist ja elukvaliteeti, süvenedes järjest haiguse progresseerudes [16,17,32]. Kaugelearenenud ning metastaatiliste (staadium \geq IIIB) NSCLC patsientide ravistrateegia keskendub peamiselt elukvaliteedi parendamisele ja elulemuse pikendamisele, seetõttu on raviotsused väga individuaalsed sõltuvalt patsiendi seisundist ja eelistustest [19,29]. Eriti just kaugelearenenud kopsuvähi juhtude korral on oluline valida optimaalne individuaaliseritud raviskeem ning ravivõimaluste suurendamine võimaldaks paremini leida igale patsiendile just tema jaoks parima ravivõimaluse [29,34].

Tislelizumabi (kombinatsioonis karboplatiini ja (nab)-paklitakseeliga) lisamine raviskeemide loetellu parandab patsientide individuaalseid ravivõimalusi ning aitab kaasa lamerakulise NSCLC patsientide üldise raviga seotud elukvaliteedi säilitamisele, elulemuse pikendamisele ja kopsuvähispetsiifiliste sümptomite nagu köhimine, düspnoe ja hemooptüüs, leevendamisele [1]. Mitme erineva PD-1 raja vastase ravimi kättesaadavaks tegemine kompenseeritavate ravivõimaluste hulgas võimaldab arstidele ja patsientidele suuremat paindlikkust individualiseeritud ravivalikute tegemisel.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus	
6.1 Teenuse osutamise kirjeldus	
<p>Lamerakulise NSCLC esmavaliku raviks on tislelizumab näidustatud kasutamiseks koos keemiaraviga.</p> <p>Tislelizumabi soovitatav annus on 200 mg, mida manustatakse intravenoosse infusioonina üks kord 3 nädala järel koos keemiaraviga. Kui tislelizumab ja keemiaravi manustatakse samal päeval, tuleb tislelizumab manustada enne keemiaravi. Annustamise osas tuleb lugeda keemiaravi ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet (SmPC), samuti soovitusi kortikosteroidide kasutamise kohta eelravimina, et vältida keemiaraviga seotud kõrvaltoimeid.</p> <p>Ravi tislelizumabiga peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst. Tislelizumabi annuse vähendamine ei ole soovitatav, vajadusel tuleb ravi katkestada.</p> <p>Ravimi peab ette valmistama vastava väljaõppe saanud personal kooskõlas heade tavadega, pöörates erilist tähelepanu aseptika nõuetele. Esimene infusioon peab kestma 60 minutit. Kui see on hästi talutav, võib järgmised infusioonid manustada 30 minutiga. Sama infusioonisüsteemi kaudu ei tohi samal ajal manustada teisi ravimeid.</p>	
7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks	
7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla, kellel on varasem kogemus kopsuvähi ravis.
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Teenust osutatakse eelistatult ambulatoorselt
7.3 Raviarve eriala	Onkoloogiline raviteenus
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Ei ole kohaldatav
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Teenuseosutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Teenust ei ole Eestis rakendatud
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Teenust ei ole Eestis rakendatud
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Teenust ei ole Eestis rakendatud
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Teenust ei ole Eestis rakendatud

8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Teenust ei ole Eestis rakendatud
8.6 Ravi tulemused Eestis	Teenust ei ole Eestis rakendatud

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta | Ühele raviarvele märgitakse 1 ravijuht (1 manustamiskord).

9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	20	11	220
2. aasta	24	11	264
3. aasta	32	11	352
4. aasta	32	11	352

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Tervise Arengu Instituudi andmetel on 5-aasta (2017-2021) keskmine C33-C34 esinemisjuhtumite arv 827 patsienti aastas [10]. Vähiregistri andmete järgi oli diagnoosimisel III-IV staadiumi patsientide osakaal 2020. aastal 60,2% [11] (kui arvestada vaid patsiente, kelle haigusstaadiumi diagnoosi ajal on teada) ehk kokku diagnoostakse Eestis kopsuvähk III-IV staadiumis umbes 498 patsiendil aastas. Eesti Vähiregistri andmetel moodustas lamerakuline kopsuvähk Eestis aastatel 2010-2014 ca kolmandiku (34%) kõikidest kopsuvähi diagnoosidest [48]. Nende andmete järgi on Eestis aastas umbes **169 patsienti**, kellel on kauglearenenud lamerakuline NSCLC.

Tabel 6. Lamerakulise NSCLC esmajuhud aastas Eestis.

Tisellezumabi sihtgrupp Eestis	Osakaal	Patsientide arv	Allikas
Hingetoru-, bronhi- ja kopsukasvajate esinemissagedus	100%	827	Tervise Arengu Instituut, keskmine C33-C34 haigusjuhtude arv eelneva 5 aasta jooksul (2017-2021) [10].
Diagnoosimisel naaberelundite haaratusega (III) või kaugmetastaasidega (IV) staadiumis	60,2%	498	Piirkondlike lümfisõlmede või naaberelundite haaratus diagnoosil, C33-C34, 2021. aasta haigestumus. Täpsustamata haaratus arvestatud välja [11].
Lamerakuline NSCLC kõigist vähidiagnoosidest	34%	169	Eesti vähiregistri andmed 2010-2014 aastast [48].

Osade III staadiumis patsientide jaoks on võimalik kirurgiline ravi. Mitteresetseeritava või metastaatilise haiguse korral on eelistatud PD-L1 antikehad – neid on viimase kolme aasta jooksul kasutanud ligikaudu 90-100 isikut aastas (Tabel 7). Tuleb silmas pidada, et nende teenuse koodide all ravitakse nii lamerakulist kui mittelamerakulist NSCLC-d. Vastavalt tervishoiuteenuste loetelu Lisa 15-s toodud teenuse 268R osutamise osakaaludele (0,6 NSQ puhul ja 0,4 SQ puhul), eeldame,

et 40% patsientidest on lamerakulise NSCLC-ga. Seega saab Eestis **anti-PD-L1 ravi lamerakulise NSCLC vastu hinnanguliselt 40 isikut aastas.**

Tabel 7. PD-L1 antikehade kasutus NSCLC ravis aastatel 2022-2024

Aasta	Isikute arv	Teenuste hulk	Allikas
2022	93	683	Tervisekassa statistika – teenuste 254R, 268R ja 294R kasutus C34 näidustusel.
2023	100	710	
2024 (01.01-26.09)	88	493	

Eeldame, et esimesel aastal saavad tislelizumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi 50% (n=20), teisel aastal 60% (n=24) ja alates kolmandast aastast 80% (n=32) kõigist sobilikest patsientidest.

Soovitav raviannus on 200mg tislelizumabi intravenoosselt kombinatsioonis platinapõhise kemoterapiaga iga 3 nädala järel kuni kliinilise kasu kadumiseni või toksilisuse tekkeni. RATIONALE-307 uuringus oli mediaanne ravi kestus 32,3 nädalat (tislelizumab + paklitaksel + karboplatiin) ja 30,9 nädalat (tislelizumab + nabpaklitaksel+ karboplatiin), kahe rühma peale keskmiselt 31,6 nädalat. Prognoosis on arvestatud keskmiselt 33 nädala ehk 11 ravitsükliga.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

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

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>50% (Orienteeruvalt)</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>30% (Orienteeruvalt)</i>
<i>AS Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>20% (Orienteeruvalt)</i>

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Kood 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	Kood 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Jah. Patsiente ravitakse täna tervishoiuteenuste koodide 254R, 268R ja 294R PD-1/PD-L1 antikehadega (atesolizumab, pembrolizumab). Kõigi nende skeemide kasutus väheneb vastavalt punkt 9.3 all kirjeldatud prognoosile.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhudega?	Uusi ravijuhude ei teki, kõik sihtrühma patsiendid saavad täna PD-1 raja vastu suunatud antikeha-ravi +/- keemiaravi.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused	Ravi hõlmab arstivisiite ja radioloogilisi uuringuid (KT või MRT).

(mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	
10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	Ravi hõlmab arstivisiite ja radioloogilisi uuringuid (KT või MRT).
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehest 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 <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
Taotlejale teadaolevalt ei ole kulutõhususe hinnanguid veel avaldatud.		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Teenuse osutamisel ei ole reaalne eeldada patsiendilt omaosalust.		

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	Puudub.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik	Ei ole kohaldatav

mõju ravi tulemustele	
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
<p>Taotletud teenust osutab raviasutus, millel on olemas tegevusluba onkoloogiliste haigete tervishoiuteenuste osutamiseks. Ravi peab alustama ja juhtima vähiravi kogemusega arst.</p> <p>Ravi teostamise tingimusteks on:</p> <p>Tislelizumab kombinatsioonis karboplatiiniga ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga on näidustatud esmavaliku raviks täiskasvanutele, kellel on lamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk ning kellel on</p> <ul style="list-style-type: none"> • lokaalselt levinud mitteväikerakk-kopsuvähk, mille korral ei ole raviplaanis kirurgiline resektsioon ega plaatinapõhine kemoradioterapia, või • metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk. 	

13. Kasutatud kirjandus

1. Wang J, Lu S, Yu X, Hu Y, Sun Y, Wang Z, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-line Treatment for Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7: 709–717. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0366
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71: 209–249. doi:10.3322/caac.21660
3. Larsen JE, Minna JD. Molecular Biology of Lung Cancer: Clinical Implications. *Clin Chest Med.* 2011;32: 703. doi:10.1016/j.ccm.2011.08.003
4. Gridelli C, Rossi A, Carbone D, Guarize J, Karachaliou N, T M, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primer.* 2015;1. doi:10.1038/nrdp.2015.9
5. Kim HC, Jung CY, Cho DG, Jeon JH, Lee JE, Ahn JS, et al. Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Lung Cancer in Korea: A Pilot Study of Data from the Korean Nationwide Lung Cancer Registry. *Tuberc Respir Dis.* 2018;82: 118. doi:10.4046/trd.2017.0128
6. Lung Cancer Foundation of America. Types of lung cancer. 2022. Available: <https://lcfamerica.org/about-lung-cancer/diagnosis/types/>
7. Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004–2007. *Thorax.* 2013;68: 551–564. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202297

8. Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, Soria J-C. Squamous Cell Carcinoma of the Lung: Molecular Subtypes and Therapeutic Opportunities. *Clin Cancer Res.* 2012;18: 2443–2451. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2370
9. What Is Lung Cancer? | Types of Lung Cancer. [cited 18 Oct 2024]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/what-is.html>
10. PK20: Pahaloomuliste kasvujate esmasjuhud valitud paikme / paikmegrupi, soo ja maakonna järgi. In: Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas [Internet]. [cited 19 Sep 2024]. Available: http://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK20.px/
11. Zimmermann M-L, Innos K, Härmaorg P, Leif E, Mändla T, Mägi M. Vähk Eestis: haigestumus 2021, elulemus 2017–2021 ja sõeluuringul avastatud vähijuhud. Available: <https://www.tai.ee/et/valjaanded/vahk-eestis-haigestumus-2021-elulemus-2017-2021-ja-soeluuringul-avastatud-vahijuhud>
12. Laisaar T, Innos K, Jaal J, Oselin K, Sarana B, Vanakesa T, et al. Lung Cancer in Estonia. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2024;19: 1138–1145. doi:10.1016/j.jtho.2024.04.017
13. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J.* 2016;48: 889–902. doi:10.1183/13993003.00359-2016
14. Siegel DA, Fedewa SA, Henley SJ, Pollack LA, Jemal A. Proportion of Never Smokers Among Men and Women With Lung Cancer in 7 US States. *JAMA Oncol.* 2021;7: 302–304. doi:10.1001/jamaoncol.2020.6362
15. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2018;16: 412–441. doi:10.6004/jnccn.2018.0020
16. Latimer KM. Lung Cancer: Clinical Presentation and Diagnosis. *FP Essent.* 2018;464: 23–26.
17. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®) - NCI. 30 Aug 2024 [cited 19 Sep 2024]. Available: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>
18. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2007;75: 56–63.
19. European Society for Medical Oncology (ESMO). Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2020.
20. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2018;29: iv192–iv237. doi:10.1093/annonc/mdy275
21. Cancer Today. [cited 27 Sep 2024]. Available: <https://gco.iarc.who.int/today/>
22. SD21: Surmad põhjuse, soo ja vanuserühma järgi. In: Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas [Internet]. [cited 19 Sep 2024]. Available:

http://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__01Rahvastik__04Surmad/SD21.px/

23. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J, et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39: 723–733. doi:10.1200/JCO.20.01605
24. Herbst RS, Garon EB, Kim D-W, Cho BC, Gervais R, Perez-Gracia JL, et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2021;16: 1718–1732. doi:10.1016/j.jtho.2021.05.001
25. van Laar M, van Amsterdam WAC, van Lindert ASR, de Jong PA, Verhoeff JJC. Prognostic factors for overall survival of stage III non-small cell lung cancer patients on computed tomography: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2020;151: 152–175. doi:10.1016/j.radonc.2020.07.030
26. NAKAZAWA K, KURISHIMA K, TAMURA T, KAGOHASHI K, ISHIKAWA H, SATOH H, et al. Specific organ metastases and survival in small cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2012;4: 617–620. doi:10.3892/ol.2012.792
27. Campos-Balea B, de Castro Carpeño J, Massutí B, Vicente-Baz D, Pérez Parente D, Ruiz-Gracia P, et al. Prognostic factors for survival in patients with metastatic lung adenocarcinoma: An analysis of the SEER database. *Thorac Cancer*. 2020;11: 3357–3364. doi:10.1111/1759-7714.13681
28. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). ESMO Interactive Guidelines. [cited 27 Sep 2024]. Available: https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/gl_toc/index.php?GL_id=46
29. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 2023;34: 358–376. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.013
30. ESMO. ESMO Living Guidelines: PS 0-1 & any expression of PD-L1. Mar 2024 [cited 1 Oct 2024]. Available: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-living-guideline/management/management/squamous-cell-carcinoma/stage-iv-sqcc-without-contraindication-for-immunotherapy/ecog-ps-pd-l1-expression-level/ps-0-1-any-expression-of-pd-l1/article/first-line-combination-for-ps-0-1-regardless-of-tumour-pd-l1-status-and-no-contraindication-for-ici>
31. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu–Riigi Teataja. [cited 20 Sep 2024]. Available: <https://www.riigiteataja.ee/akt/104042023010>
32. Barbetta C, Johnson MJ, Tamburini N, Portinari M, Contoli M, Forini E, et al. Non Small Cell Lung Cancer and impact of comorbidities, symptoms, access and time spent in the Emergency Department and hospitalizations: a retrospective single center case note analysis. *Eur Respir J*. 2017;50. doi:10.1183/1393003.congress-2017.PA4243
33. Yousefi M, Jalilian H, Heydari S, Seyednejad F, Mir N. Cost of Lung Cancer: A Systematic Review. *Value Health Reg Issues*. 2023;33: 17–26. doi:10.1016/j.vhri.2022.07.007

34. Kim SY, Halmos B. Choosing the best first-line therapy: NSCLC with no actionable oncogenic driver. *Lung Cancer Manag.* 9: LMT36. doi:10.2217/lmt-2020-0003
35. Ding H, Xin W, Tong Y, Sun J, Xu G, Ye Z, et al. Cost effectiveness of immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer: A systematic review. *PloS One.* 2020;15: e0238536. doi:10.1371/journal.pone.0238536
36. Wang J, Yu X, Barnes G, Leaw S, Bao Y, Tang B. The effects of tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment on health-related quality of life of patients with advanced squamous non-small cell lung cancer: Results from a phase 3 randomized clinical trial. *Cancer Treat Res Commun.* 2022;30: 100501. doi:10.1016/j.ctarc.2021.100501
37. Wang J, Shun L, Xinmin Y, Yanping H, Jun Z, Meili S, et al. Randomized Phase 3 Study of Tislelizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone as First-Line Treatment for Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: RATIONALE-307 Updated Analysis | Poster number 132P | ESMO Congress 2022 Geneva. 2022.
38. Tevimbra (tislelizumab) - Ravimi omaduste kokkuvõte. [cited 19 Sep 2024]. Available: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_et.pdf
39. ESMO. Non-Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Living Guideline - Management with Systemic Therapy (Sq NSCLC). 2024 [cited 1 Oct 2024]. Available: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-living-guideline/management/management/squamous-cell-carcinoma>
40. Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 10.2024 — September 23, 2024. [cited 19 Sep 2024]. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
41. Feng Y, Hong Y, Hanzi S, Zhang B, Wu H, Li K, et al. Abstract 2383: The molecular binding mechanism of tislelizumab, an investigational anti-PD-1 antibody, is differentiated from pembrolizumab and nivolumab. 2019. pp. 2383–2383. doi:10.1158/1538-7445.AM2019-2383
42. Hong Y, Feng Y, Sun H, Zhang B, Wu H, Zhu Q, et al. Tislelizumab uniquely binds to the CC' loop of PD-1 with slow-dissociated rate and complete PD-L1 blockage. *FEBS Open Bio.* 2021;11: 782–792. doi:10.1002/2211-5463.13102
43. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310366/>
44. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2020;15: 1657–1669. doi:10.1016/j.jtho.2020.06.015
45. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or

Greater. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2019;37: 537–546. doi:10.1200/JCO.18.00149

46. Wu Y-L, Zhang L, Fan Y, Zhou J, Zhang L, Zhou Q, et al. Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-042 China Study. Int J Cancer. 2021;148: 2313–2320. doi:10.1002/ijc.33399
47. Campbell D, O’Day K, Hertel N, Penrod JR, Manley Daumont M, Lees M. The present and future burden of previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) by histology and line of therapy in France, Germany, Italy, and Spain: model-based predictions. Popul Health Metr. 2018;16: 17. doi:10.1186/s12963-018-0174-4
48. Aareleid T, Zimmermann M-L, Baburin A, Innos K. Divergent trends in lung cancer incidence by gender, age and histological type in Estonia: a nationwide population-based study. BMC Cancer. 2017;17: 596. doi:10.1186/s12885-017-3605-x

Taotluse esitamise kuupäev	
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	<i>Sebastian Bojków</i> (allkirjastatud digitaalselt)
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	