

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Mitte-lamerakulise mitteväikerakk-kopsukasvaja ravi tislelizumabiga, kolmenädalane ravikuur
Taotluse number	1696
Kuupäev	juuni 2025

1. Lühikokkuvõte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Beigene Ireland Limited taotleb ravimi tislelizumab rahastust uue tervishoiuteenusena kombinatsioonis pemetrekseedi ja platinat sisaldava keemiaraviga **mittelamerakulise (non-squamous, NSQ) mitteväikerakk-kopsuvähi (non-small cell lung cancer, NSCLC)** patsientidele esimese rea ravina, kelle kasvajatel on PDL1 ekspressioon $\geq 50\%$ kasvajarakkudest ning puuduvad EGFR või ALK positiivsed mutatsioonid ja kellel on:

- lokaalselt levinud haigus, mille korral ei ole raviplaanis kirurgiline resektioon ega platinapõhine radiokemoteraapia, või
- metastaatiline haigus.

Taotleja kirjelduse järgi on kopsuvähk levimuselt teine vähivorm maailmas, millest enam kui pooled diagnoosid moodustavad mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi juhud¹ ning see moodustab ca 80-85% kõigist uutest kopsuvähi juhtudest². NSCLC jaguneb lamerakuliseks (SQ) (30%) ja mitte-lamerakuliseks (NSQ) (70%) kartsinoomiks³, mittelamerakuline kartsinoom jaguneb omakorda adenokartsinoomiks ja suurerakuliseks kartsinoomiks^{4,5,6}. Adenokartsinoom on NSCLC kõige levinum alatüüp, see saab alguse rakkudest, mis toodavad lima ja asuvad sageli kopsude välisosas. Seda tüüpi vähki avastatakse tõenäolisemalt varasemas staadiumis ning see on kõige tõenäolisem kopsuvähi tüüp noorematel inimestel ning mitesuitsetajatel. Suurerakuline kartsinoom võib saada alguse kopsu mistahes osas, on enamasti kiire kasvu ja levikuga, mis võib muuta selle ravi keeruliseks⁷. Kopsuvähi peamiseks riskiteguriks on suitsetamine, millele lisanduvad muud keskkonnast ja eluviisist tulenevad

¹ Sung H, et al. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4.

² Larsen JE, et al. (2011). Molecular Biology of Lung Cancer: Clinical Implications. Clin Chest Med;32: 703. doi:10.1016/j.ccm.2011.08.003

³ Gridelli C, et al. (2015). Non-small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primer;1. doi:10.1038/nrdp.2015.9

⁴ Kim HC, et al (2018). 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;82: 118. doi:10.4046/trd.2017.0128

⁵ <https://lcfamerica.org/about-lung-cancer/diagnosis/types/>

⁶ Walters S, et al. (2013). 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

⁷ <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/what-is.html>

riskifaktorid (kokkupuude kantserogeenide ja kiirgusega, õhusaaste, vananemine, toitumine, alkoholi tarbimine või rasvumine)^{8,9}.

Vähiregistri statistika andmetel diagnoositi 2021. aastal Eestis 784 hingetoru-, bronhi- ja kopsuvähi (C33-C34) esmasjuhtu. Meeste seas oli kopsuvähk levimuselt teisel (12,8%) ja naiste seas neljandal (6,3%) kohal. Perioodil 2017-2021 oli kopsuvähi vanuse järgi standardiseeritud ühe- ja viieaastane suhteline elulemus vastavalt meestel 42% ja 17% ning naistel 54% ja 29%. Enam kui pooled kopsuvähi juhtudest diagnoositakse mitteresekteeritavas lokaalselt levinud või metastaatilises staadiumis (III-IV staadium), moodustades umbes 5% pahaloomulistest kasvajatest Eestis¹⁰. Retsidiveerunud NSCLC puhul on hinnanguline 5-aastane elulemus vahemikus 8% kuni 15% (keskmine OS 8-12 kuud) sõltuvalt ravivalikust^{11,12}.

1.2. Taotletav teenus

Tislezumab on inimese immuunglobuliin G4 (IgG4) tüüpi monoklonaalne antikeha, mis seondub PD-1 retseptorile, blokeerides selle seondumise PD-L1 ja PD-L2 ligandidega. See pärsib PD-1 vahendatud negatiivset signaalirada ja suurendab T-rakkude aktiivsust kasvajakude ründamisel¹³.

Tislezumab kombinatsioonis pemetrekseedi ja platiinat sisaldava keemiaraviga on näidustatud esmavaliku raviks täiskasvanutele, kellel on mitteresekteeritav lokaalselt levinud või metastaatiline mittelamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk ning kelle kasvajatel on PD-L1 ekspressioon $\geq 50\%$ kasvajakudest ning puuduvad EGFR või ALK positiivsed mutatsioonid¹³.

NSCLC kliiniliste staadiumite määramiseks kasutatakse AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) TNM klassifikatsiooni, mis hindab kasvaja suurust (T), lümfisõlmede haaratust (N) ja kaugmetastaase (M). Staadium määratakse vahemikus 0–IV. Tislezumab on näidustatud mitteresekteeritavale naaberelundite haaratusega (staadium IIIB/IIIC) või metastaatilisele (staadium IVA/IVB) NSCLC-le, kui kasvaja on levinud lümfisõlmedesse või kaugematesse organitesse^{14,15}.

Tislezumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis pemetrekseedi ja platiinat sisaldava keemiaraviga on hinnatud III faasi randomiseeritud, kontrollitud, avatud uuringus

⁸ Malhotra J, et al. (2016). Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J.* 2016;48: 889–902. doi:10.1183/13993003.00359-2016

⁹ Wood DE, et al. (2018). Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.*16: 412–441. doi:10.6004/jnccn.2018.0020

¹⁰ <https://www.tai.ee/et/valjaanded/vahk-eestis-haigestumus-2021-elulemus-2017-2021-ja-soeluuringul-avastatud-vahijuhud>

¹¹ Borghaei H, et al. (2021). 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 Mar 1;39(7):723-733. doi: 10.1200/JCO.20.01605. Epub 2021.Erratum in: *J Clin Oncol.*;39(10):1190. doi: 10.1200/JCO.21.00546.

¹² Herbst RS, et al. (2021). Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.*(10):1718-1732. doi: 10.1016/j.jtho.2021.05.001.

¹³ https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_et.pdf

¹⁴ European Society for Medical Oncology (ESMO). Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2020.

¹⁵ Planchard D, et al. (2018). 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

RATIONALE-304 (NCT03663205)¹⁶. Uuring hõlmas varasema ravita histoloogiliselt kinnitatud IIIB või IV staadiumi mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga Hiina patsiente, kellel puudusid EGFR ja ALK positiivsed mutatsioonid, kelle kasvaja raviks ei sobinud kirurgiline- ega kiiritusravi ja kelle ECOG sooritusvõime skoor oli 0-1 ning haigus oli mõõdetav (RECIST versioon 1.1 alusel). 82%-l patsientidest oli haiguse staadium IV. PD-L1 ekspressiooni tase kasvajakududel oli 33%-l patsientidel $\geq 50\%$.

334 patsienti radomiseeriti suhtega 2:1 saamaks:

- tislelizumabi (200 mg) kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga (**Tisle + PP**) (223 patsienti):
 - o karboplatiini AUC (*area under curve*) 5 (167 patsienti) või tsisplatiini 75 mg/m² (56 patsienti) ja
 - o pemetrekseedi 500 mg/m² või
- kemoteraapiat (**PP**): karboplatiini (83 patsienti) või tsisplatiini (28 patsienti) ja pemetrekseedi (**111 patsienti**).

Ravi manustati intravenoosselt iga 3 nädala tagant. Platinapõhist keemiaravi manustati 4-6 tsükli jooksul vastavalt spetsialisti otsusele, edasi jätkus ravi tislelizumabi ja pemetrekseediga kuni kasvaja progressioonini, talumatu toksilisuse tekkeni, raviarsti vastava otsuseni või patsiendi nõusoleku tagasivõtmiseni.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba periood (PFS) hinnatuna sõltumatu hindamiskomitee (IRC) poolt. Teisesteks tulemusnäitajateks olid progressioonivaba periood hinnatuna uurija poolt (PFS-INV), PFS-IRC vastavalt PD-L1 ekspressioonitasemele, objektiivne ravivastus (ORR) ja ravivastuse kestus hinnatuna IRC poolt, üldine elulemus (OS), kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste.

Esmase vaheanalüüsi (mediaanne jälgimine 9,8 kuud) tulemused näitavad, et Tisle+PP raviskeem pikendas oluliselt progressioonivaba perioodi (PFS_{IRC}) võrreldes PP-ga (9,7 vs 7,6 kuud; HR 0,645; p=0,0044). 12 kuu PFS oli Tisle+PP grupis 31,3%, PP grupis 16,7%. Tisle+PP oli tõhusam nii IIIB kui IV staadiumis. PD-L1 $\geq 50\%$ alarühmas oli PFS Tisle+PP korral 11,5 kuud vs 4,6 kuud PP korral. Objektiivne ravivastus (ORR) oli kõrgem Tisle+PP grupis (57,4% vs 36,9%) ning ravivastuse kestus samuti pikem (8,5 vs 6,0 kuud). Mediaanset üldelulemust (OS) ei saavutatud. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines rohkem Tisle+PP rühmas (33,3% vs 20,9%).

Lõpp-analüüs (mediaanne jälgimisaeg 16,1 kuud) näitas, et Tisle+PP ravi pikendas progressioonivaba perioodi (PFS_{IRC}) võrreldes PP-ga (9,8 vs 7,6 kuud; HR 0,63). PD-L1 $\geq 50\%$ alarühmas oli erinevus veelgi suurem (14,6 vs 4,6 kuud; HR 0,29). Tisle+PP rühmas oli kõrgem ravivastuse määr (ORR 57,8% vs 36,0%) ja pikem ravivastuse kestus (10,6 vs 6,9 kuud). Hilisemas üldelulemuse (OS) kogu populatsiooni analüüsis oli Tisle+PP grupi mediaanne OS 21,4 kuud ja PP grupis 21,3 kuud (HR 0,9), kuid erinevus ei olnud statistiliselt märkimisväärne, arvestades *crossover*'i mõju (*post hoc* analüüs) PP grupist Tisle+PP-le ülemineku korral oli Tisle+PP grupi mediaanne OS 21,4 kuud ja PP grupis 16,5 kuud (HR 0,71). PD-L1 $\geq 50\%$ alagrupis oli Tisle+PP grupi mediaanne OS 41,9 kuud ja PP grupis 13,1 kuud (HR 0,38).

Tislelizumabi ravi mediaankestus oli 31,6 nädalat (vahemik: 3,0–78,4) ning mediaanne ravitsükli arv oli lõplike tulemuste kohaselt 10,5 (vahemik: 1–25).

Uuringu miinuseks võib pidada asjaolu, et see ei olnud kavandatud piisava statistilise võimsuse ega piisava valimi suurusega, et usaldusväärselt OS-i hinnata. Lisaks võivad OS-i hinnangut mõjutada patsientide ravi katkestamised ja tõhus järelravi (sealhulgas ravi muutmine uuringu jooksul).

¹⁶ Lu S, et al. (2021). Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. J Thorac Oncol. Sep;16(9):1512-1522. doi: 10.1016/j.jtho.2021.05.005.

Meditšiinieksperdi hinnangul on uuringu peamine puudus see, et see hõlmab ainult Aasia (Hiina) patsiente. Kuigi PD-L1 ekspressiooni jaotused (PD-L1 negatiivsed ja tugevalt positiivsed NSCLC haiged) on Aasia ja Euroopa patsientidel sarnased, on ravitulemustes siiski leitud märkimisväärsed erinevusi. Avaldatud metaanalüüsi põhjal järeldatakse, et Ida-Aasia patsiendid saavad immuunravist suuremat kasu kui mitte-Ida-Aasia patsiendid. Eriti efektiivne on neil esimese rea immuunravi ning kombinatsioon keemia- ja immuunravist^{17,18}.

Rahvusvaheliste ravijuhendite soovitused:

Ravijuhenditest tislelizumab puudub, sest need on avaldatud enne tislelizumabi heaks kiitmist Euroopa Ravimiameti ja FDA poolt. Taotluse aluseks olevat raviskeemi on senini kasutatud põhiliselt Hiinas.

ESMO (2023)^{19,20} ravijuhis soovitab lokaalselt levinud mitteresekteeritava NSCLC esimese rea raviks kasutada tsisplatiini sisaldavat radiokemoteraapiat kasutades: tsisplatiini ja etoposiidi, tsisplatiini ja vinorelbiini või tsisplatiini ja pemetrekseedi (soovituse tugevus I, A). Metastaatilise mittelamerakulise NSCLC esimese rea raviks, kui patsiendi ECOG skoor on 0-2, PDL1 ekspressioonitase $\geq 50\%$ ning puuduvad EGFR- ja ALK-positiivsed mutatsioonid, soovitatakse PD-1/ PD-L1 antikehade monoravi, milleks on pembrolizumab, atesolizumab või tsemiplimab (soovituse tugevus I, A; ECOG 2 puhul kõik III, B).

NCCN (2024)²¹ ravijuhis soovitab lokaalselt levinud või metastaatilise mittelamerakulise NSCLC (esimese rea ravi) korral, ECOG 0-2, PD-L1 $\geq 50\%$, eelistatult:

- Pembrolizumab (soovituse tugevus kategooria I)
- Pembrolizumab + pemetrekseed + (karboplatiin või tsisplatiin) (kategooria I)
- Atesolizumab (kategooria I)
- Tsemiplimab-rwlc (rwlc tähistab konkreetse ravimitootja ravimpreparaati, antud juhul on see preparaat Libtayo, tootja Sanofi) (kategooria I)
- Tsemiplimab-rwlc + pemetrekseed + (karboplatiin või tsisplatiin) (kategooria I)

Lisaks soovitatakse:

- Karboplatiin + paklitakseel + bevatsizumab + atesolizumab (kategooria I)
- Karboplatiin + albumiin-seoseline paklitakseel + atesolizumab
- Nivolumab + ipilimumab + pemetrekseed + (karboplatiin või tsisplatiin) (kategooria I)
- Tsemiplimab-rwlc + paklitakseel + (karboplatiin või tsisplatiin) (kategooria I)
- Tremelimumab-actl + durvalumab + karboplatiin + albumiin-seoseline paklitakseel (kategooria 2B)
- Tremelimumab-actl + durvalumab + (karboplatiin või tsisplatiin) + pemetrekseed (kategooria 2B)

Mõningatel juhtudel kasulik:

- Nivolumab + ipilimumab (kategooria I)

¹⁷ Dietel M, et al. (2019). 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.134:174-179. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.06.012. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31319978.

¹⁸ Yao Y, et. al. (2024). 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.(4):e7080. doi: 10.1002/cam4.7080. PMID: 38457254; PMCID: PMC10923033.

¹⁹ Hendriks LE, et al. (2023). ESMO Guidelines Committee. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. Apr;34(4):358-376. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.013.

²⁰Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). ESMO Interactive Guidelines. https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/gl_toc/index.php?GL_id=46

²¹ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

1.3. Alternatiiv

Teenuse **265R „Kopsukasvajate kemoteraapiakuur“** raames on rahastatud mitteväikerakk-kopsuvähi esimese rea ravis patsientidele plaatinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi (gemtsitabiin, vinorelbiin, etoposiid, paklitakseel, pemetrekseel või dotsetakseel).

Teenuse **254R „Pembrolizumabi monoravi, kolmenädalane ravikuur“** raames on rahastatud ravi eelnevalt mitteravitatud metastaatilise mitteväikerakk-kopsukasvajaga patsiendil, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga $\geq 50\%$ ja kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.

Teenuse **294R „Kaugelearenenud kopsukasvaja ravi atesolizumabiga 1. reas, kolmenädalane ravikuur“** raames on rahastatud ravi 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.

Meditsiinieksperdi hinnangul on kopsukasvajate keemiaravi (teenus 265R) saavate patsientide osakaal väga väike, kuna enamasti kasutatakse esimese rea ravina immuunravi monoteraapiat. Keemiaravi võib olla vajalik üksikjuhtudel, näiteks kui varasem immuunravi (atesolizumab või durvalumab) on põhjustanud tõsiseid kõrvaltoimeid. Selliste juhtude osakaal on minimaalne, mistõttu taotluses esitatud keemiaravi skeem ei ole hea alternatiiv. Eestis saab selle patsiendirühma puhul kasutada nii pembrolizumabi (teenus 254R) kui ka atesolizumabi (teenus 294R) peamiselt monoteraapiana. Lisaks toob ekspert välja, et taotletava raviskeemi tõenduspõhisust võrreldes alternatiividega ei ole võimalik hinnata, sest kombinatsioonravi ei ole võrreldud immuunravi monoteraapiaga; kaudne võrdlus pembrolizumabi ja atesolizumabi monoravi (RATIONALE-304, KEYNOTE-042²², IMpower110²³) uuringute vahel ei ole usaldusväärne, kuna erinevad esmased tulemusnäitajad (PFS vs OS); raviskeemi efektiivsus mitte-asiaatidel on teadmata.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Tislelizumabi soovitatav annus on 200 mg, mida manustatakse intravenoosse infusioonina üks kord 3 nädala järel koos keemiaraviga. Müügiloahoidja hinnapakumise (100 mg N1) kohaselt maksab üks viaal **1 958,07 eurot**, ühe ravikuuri maksumus on **3916,14 eurot**. Uuringu RATIONALE-304 andmetel oli mediaan ravi kestus tislelizumabi grupis 31,6 nädalat ehk 7,29 kuud (keskmiselt 10,5 tsüklit), mis teeb ühe patsiendi ravi maksumuseks Tervisekassale 41 119,47 eurot millele lisanduvad kulud kemoteraapiale.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)²⁴ ei ole tislelizumabi kulutõhusust kombinatsioonravis ravimata kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsukasvaja raviks veel hinnanud. Hetkel on menetlus peatunud, sest tootja on teavitanud NICE'i, et ei esita hindamise jaoks tõenduspõhist materjali.

²² Reck M, et al. (2019). Updated Analysis of KEYNOTE024: 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;37: 537–546. doi:10.1200/JCO.18.00149

²³ Jassem J, et al. (2021). Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1–Selected NSCLC. J Thorac Oncol.16: 1872–1882. doi:10.1016/j.jtho.2021.06.019

²⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11101>

Šotimaa (SMC)²⁵ ja **Kanada (CADTH)**²⁶ pole samuti tislelizumabi kulutõhusust kombinatsioonravis ravimata kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsukasvaja raviks veel hinnanud.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloo hoidja esindaja on esitanud Tervisekassale tislelizumabi kulutõhususe hindamiseks mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi ravis kulumineerimise analüüsi võrdluses pembrolizumabiga ja atesolizumabiga. Analüüs on teostatud Tervisekassa kuluperspektiivist lähtuvalt. Tislelizumabi manustatakse kombinatsioonis plaatina (karboplatiin või tsisplatiin) ja pemetrekseediga. Pembrolizumabi ja atesolizumabi manustatakse PD-L1 ekspressioonitaseme $\geq 50\%$ korral monoravina. Analüüsis on keemiaravi annustamise skeem tislelizumabi kombinatsioonravis vastavalt RATIONALE-304 kliinilisele uuringule. Pembrolizumabi monoravi korral on ravi kestuse aluseks KEYNOTE-024²² ja KEYNOTE-042²⁷ kliinilised uuringud, atesolizumabi ravi kestuse aluseks on võetud IMPower110 kliiniline uuring²³. Müügiloo hoidja esitatud ravimite annustamisskeemid on toodud tabelis 1 ning kulud tabelis 2.

Tabel 1.

Ravim	Annustamine	Ravi kestus
Tislelizumab	<ul style="list-style-type: none"> 200 mg iga 3 nädala järel 	Haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni
Pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"> 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel 	
Atesolizumab	<ul style="list-style-type: none"> 840 mg iga 2 nädala järel või 1200 mg iga 3 nädala järel või 1680 mg iga 4 nädala järel 	
Karboplatiin	<ul style="list-style-type: none"> AUC 5mg/ml/min iga 3 nädala järel (540 mg tsükliks) 	4 tsükli
Tsisplatiin	<ul style="list-style-type: none"> 75 mg/m² iga 3 nädala järel (135 mg tsükliks) 	
Pemetrekseed	<ul style="list-style-type: none"> 500 mg/m² iga 3 nädala järel (900 mg tsükliks) 	9 tsükli

Tabel 2. Müügiloo hoidja kulude võrdlus

Ravikomponet	Ravitsükli	Kulu tsükli kohta (€)	Kulu kokku (€)	Ravi kogukogu (€)
Tislelizumab	10	3 916,13	39 161,30	40 828,64
Karboplatiin/tsisplatiin	4	51,75	207,00	
Pemetrekseed	9	162,26	1 460,34	
Pembrolizumab	10	3 916,14	39 161,40	39 161,40
Atesolizumab	8	5 047,79	40 382,32	40 382,32

Tislelizumabi avaliku hinna juures on tislelizumabi + keemiaravi kombinatsioonravi Tervisekassa jaoks 1 667,24 € võrra kulukam kui pembrolizumabi monoravi. Kuluneutraalsuse jaoks peaks tislelizumabi hulgimüügi ostuhind olema ca 4,3% võrra madalam. Võrreldes tislelizumabi + keemiaravi kombinatsioonravi hinda atesolizumabiga, on tislelizumabi ravi 446,32 euro võrra kulukam kui atesolizumabi monoravi. Kuluneutraalsuse jaoks peaks tislelizumabi hulgimüügi ostuhind olema ca 1,1% võrra madalam.

Tervisekassal on esitatud analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

²⁵ <https://scottishmedicines.org.uk/>

²⁶ <https://www.cda-amc.ca/>

²⁷ Mok TSK, et al. (2019). Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-smallcell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet Lond Engl.;393: 1819–1830. doi:10.1016/S0140-6736(18)32409-7

1. Kulude arvestamisel tuleks lähtuda asjaolust, et keemiaravi puhul ei arvestata kõiki komponente eraldi, vaid kodeeritakse teenus 265R „Kopsukasvajate kemoterapiakuur“, mille hind on Tervisekassa teenuste loetelus 683,57 eurot.
2. Tervisekassal on konfidentsiaalsed hinnalepped pembrolizumabi (teenus 254R „Pembrolizumabi monoravi, kolmenädalane ravikuur“ ja atesolizumabi (294R „Kaugelearenenud kopsukasvaja ravi atesolizumabiga 1. reas, kolmenädalane ravikuur“) tootjatega. Ravimite kulud on toodud tabelis 3.

Tabel 3. Tervisekassa kulude võrdlus

Ravikomponet	Ravitsükliid	Kulu tsükli kohta (€)	Kulu kokku (€)	Ravi kogukogu (€)
Tiselizumab	10,5	41 119,47	41 119,47	45 904,46
Teenus 265R	7	683,57	4784,99	
Pembrolizumab	10			
Atesolizumab	8			

Tervisekassa kordusanalüüsi tulemusel peaks tiselizumabi kuluneutraalsuse saavutamiseks pembrolizumabi ja atesolizumabiga olema hinnalangused vastavalt 30% ja 49%.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul vajaks Eestis ravi esimesel aastal ca 30 patsienti, teisel 36 ja kolmandal 48. Avaldatud Tervise Arengu Instituudi andmetel on 5-aasta (2017-2021) keskmine C33-C34 esinemisjuhtumite arv 830 patsienti aastas²⁸. Vähiregistri andmete järgi oli diagnoosimisel III IV staadiumi kopsuvähi patsientide osakaal 2021. aastal 60,4% (kui arvestada vaid patsiente, kelle haigusstaadium diagnoosi ajal on teada) ehk kokku diagnoostakse Eestis kopsuvähk III IV staadiumis umbes 502-l patsiendil aastas. Eesti Vähiregistri andmete kohaselt moodustas mittelamerakuline NSCLC aastatel 2010-2014 ligikaudu 66% kõikidest kopsuvähi diagnoosidest. Nende andmete järgi on Eestis aastas umbes 331 patsienti, kellel on kaugelearenenud mittelamerakuline NSCLC. 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 C34 näidustusel ligikaudu 90-100 isikut aastas. 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 60% patsientidest on mittelamerakulise NSCLC-ga. Seega saab Eestis anti-PD-L1 ravi mittelamerakulise NSCLC korral hinnanguliselt 60 isikut aastas. Taotleja eeldab, et esimesel aastal saavad tiselizumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi 50% (n=30), teisel aastal 60% (n=36) ja alates kolmandast aastast 80% (n=48) kõigist sobilikest patsientidest. Täpsem jaotus PD-L1 inhibiitorite vahel sõltub müügiloahoidjate turundustegevusest ning on seetõttu Tervisekassa hinnangul prognoosimatu. Täpsemate andmete puudumise tõttu tugineb Tervisekassa taotleja poolt esitatud prognoosile.

²⁸https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/

Meditšiinieksperit toob välja, et kuna RATIONALE-304 uuring hõlmas üksnes Aasia (Hiina) patsiente, ei ole selle raviskeemi tõhusus Eesti patsientide puhul teada. Seetõttu on teenust vajavate isikute prognoosi raske välja tuua.

Lähtudes taotleja esitatud patsientide arvu prognoosist ja punktis 2 arvatud ühe patsiendi ravi maksumusest, kaasneks tislelizumabi hüvitamisega ravikindlustuse eelarvele kulu esimesel aastal ca 1 233 584 eurot (30 patsienti) ja kolmandal aastal ca 1 973 735 eurot (48 patsienti), millele lisanduks kulu kemoterapiale, samas väheneks Tervisekassa kulu atesolizumabile ja pembrolizumabile, võttes eelnevat arvesse oleks lisakulu tislelizumabile esimesel aastal ca 542 947€ ja kolmandal aastal ca 868 715€. Kuna patsientide prognoos ja ravi pikkus on küllaltki ebakindel, tuleks Tervisekassa hinnangul seada lepinguline eelarvelagi.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse vääri- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline, kuna ravimit manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelevalve all.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenuse kasutamisele peaksid kehtima järgnevad rakendustingimused:

Positiivse hüvitamise otsuse korral on tislelizumabi hüvitamine kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinat sisaldava keemiaraviga põhjendatud esmavaliku raviks täiskasvanutele, kellel on mitteresekteeritav lokaalselt levinud või metastaatiline mittelamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk ning kelle kasvajatel on PD-L1 ekspressioon $\geq 50\%$ kasvajarakkudest ning puuduvad EGFR või ALK positiivsed mutatsioonid.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Mitte-lamerakulise mitteväikerakk-kopsukasvaja ravi tislelizumabiga, kolmenädalane ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Beigene Ireland Limited	
Teenuse alternatiivid	Jah: Teenused 265R „Kopsukasvajate kemoterapiakuur“ 254R „Pembrolizumabi monoravi, kolmenädalane ravikuur“ 294R – „Kaugelearenenud kopsukasvaja ravi atesolizumabiga 1. reas, kolmenädalane ravikuur“.	
Kulutõhusus	Alternatiivina on patsientidele kättesaadavad monoravina pembrolizumab ja atesolizumabiga. Taotletava hinna juures ei saa tislelizumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi kulutõhusaks pidada, selle saavutamiseks oleks vajalik hinnalangus vs alternatiividega vähemalt vastavalt 30% ja 49%.	
Omaosalus	Ei	
Vajadus	Taotleja prognoosib esimesel aastal 30, teisel 36 ja kolmandal 48 patsienti, 300-480 ravitsükli aastas.	Kuna patsientide prognoos ja ravi pikkus on küllaltki ebakindel, tuleks Tervisekassa hinnangul seada lepinguline eelarvelagi
	Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 300-480 (ravitsüklike arv patsiendi kohta on ca 10,5).	
Teenuse piirhind	1 ravitsükli maksumus: 3916,14 eurot	
Kohaldamise tingimused	<ul style="list-style-type: none"> mitteresekteeritav lokaalselt levinud või metastaatiline mittelamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk 	

	<ul style="list-style-type: none"> • kasvajatel on PD-L1 ekspressioon $\geq 50\%$ kasvajarakkudest • puuduvad EGFR või ALK positiivsed mutatsioonid 	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Tislelizumabile esimesel aastal ca 542 947€ ja kolmandal aastal ca 868 715€.	Sellele lisanduks kulu kemoteraapiale.
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Beigene Ireland Limited taotleb ravimi tislelizumab rahastust uue tervishoiuteenusena kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinat sisaldava keemiaraviga mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidele esimese rea ravina, kellel on mitteresekteeritav lokaalselt levinud või metastaatiline haigus ning kelle kasvajatel on PD-L1 ekspressioon $\geq 50\%$ kasvajarakkudest ning puuduvad EGFR või ALK positiivsed mutatsioonid. Kolmanda faasi randomiseeritud, kontrollitud, avatud uuring RATIONALE-304 näitas, et tislelizumab kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinat sisaldava keemiaraviga pikendas mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi patsientide progressioonivaba elulemust (PFS) võrreldes ainult keemiaraviga statistiliselt ja kliiniliselt olulisel määral: 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 ja 4,6 kuud). Kogu ravipopulatsioonis pikendas tislelizumab + keemiaravi mediaanset PFS 2,2 kuu võrra võrreldes ainult keemiaraviga (PFS vastavalt 9,8 kuud ja 7,6 kuud.). Lisaks parandas tislelizumabi kasutamine objektiivse ravivastuse määra, ravivastuse kestust ja üldist elulemust. Ravijuhenditest tislelizumab puudub, sest need on avaldatud enne tislelizumabi heaks kiitmist Euroopa Ravimiameti ja FDA poolt. Lisakulu oleks Tislelizumabile esimesel aastal ca 542 947€ ja kolmandal aastal ca 868 715€. Alternatiivina on patsientidele kättesaadavad monoravina pembrolizumab ja atesolizumab. Taotletava hinna juures ei saa tislelizumabi ja kemoteraapia kombinatsioonravi kulutõhusaks pidada, selle saavutamiseks oleks vajalik hinnalangus vs alternatiividega vähemalt vastavalt 30% ja 49%. Meditsiinilise eksperdi hinnangul vajab tislelizumabi kombinatsioon keemiaraviga testimist väljaspool Aasiat ja täiendavaid andmeid, et ravikombinatsiooni saaks suurema tõenduspõhisusega kasutada Euroopa, s.h Eesti patsientidel. Taotletavat keemia- ja immuunravi kombinatsiooni ei ole immuunravi monoteraapiaga võrreldud, seega tõenduspõhisus võrreldes alternatiividega (pembrolizumabi ja atesolizumabi monoteraapiatega) puudub.</p>	