

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	Mitte-lamerakulise mitteväikerakk-kopsukasvaja ravi tislelizumabiga, kolmenädalane ravikuur
2.3. Taotluse eesmärk	
<p><input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu</p> <p><input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse</p> <p><input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse</p> <p><input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)</p> <p><input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)</p> <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)</p> <p><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)</p> <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, Tervisekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine</p> <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine</p> <p><input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust</p> <p><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</p>	

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Taotluse eesmärk on **tislelizumabi** lisamine tervishoiuteenuste loetellu kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinat sisaldava keemiaraviga **mittelamerakulise** (*non-squamous*, NSQ) **mitteväikerakk-kopsuvähi** (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) patsientidele, kelle kasvajatel on PD-L1 ekspressioon $\geq 50\%$ kasvajarakkudest ning puuduvad EGFR või ALK positiivsed mutatsioonid ja kellel on

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

Kolmanda faasi randomiseeritud, kontrollitud, avatud uuring RATIONALE-304 näitas, et tislelizumab kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinat sisaldava keemiaraviga pikendas mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi patsientide progressioonivaba elulemust (*progression free survival*, PFS) võrreldes ainult keemiaraviga statistiliselt ja kliiniliselt olulisel määral [1,2].

- **PD-L1** ekspressioonitasemega $\geq 50\%$ patsientide hulgas pikenes mediaanne PFS tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni kasutades võrreldes keemiaraviga **10,0 kuud** (PFS vastavalt 14,6 kuud (95% CI: 14,6 – mittemääratav) ja 4,6 kuud (95% CI: 3,5 – 9,7)), HR= 0,29 (95% CI: 0,16 – 0,50).
- Kogu ravipopulatsioonis pikendas tislelizumab + keemiaravi mediaanset **PFS 2,2 kuu** võrra võrreldes ainult keemiaraviga (PFS vastavalt 9,8 kuud (95% CI: 8.9-11.7) ja 7,6 kuud (95% CI: 5.6-8.0)), HR = 0,63 (95% CI: 0.47-0.86).
- Lisaks parandas tislelizumabi kasutamine objektiivse ravivastuse määra, ravivastuse kestust ja üldist elulemust.

Kaudne ravianalüüs näitas, et PD-L1 $\geq 50\%$ mittelamerakulise NSCLC patsientidel on progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni puhul paranenud ka võrreldes teiste PD-1 antikehade raviga.

Tislelizumab kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinapõhise keemiaraviga oli patsientide poolt hästi talutav, ravi aitab kaasa kopsuvähisümptomite leevenemisele ja üldisele tervisele seotud elukvaliteedi säilitamisele ning elulemuse pikendamisele. 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 pemetrekseedi ja plaatinat sisaldava keemiaraviga on näidustatud esmavaliku raviks täiskasvanutele, kellel on mittelamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk ning kelle kasvajatel on PD-L1 ekspressioon $\geq 50\%$ kasvajarakkudest ning puuduvad EGFR või ALK positiivsed mutatsioonid ja kellel on <ul style="list-style-type: none">• lokaalselt levinud mitteväikerakk-kopsuvähk, mille korral ei ole raviplaanis kirurgiline resektsioon ega plaatinapõhine kemoradioterapia,• metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	C34 - Bronhi ja kopsu pahaloomuline kasvaja

RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Käesolev taotlus käsitleb **mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi** (NSQ NSCLC, *non-squamous non-small cell lung cancer*) esimese rea ravi.

Haiguse ülevaade

Kopsuvähk on levimuselt teine vähivorm maailmas, millest enam kui pooled diagnoosid moodustavad mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi juhud.

Kopsuvähk on teine kõige sagedamini diagnoositav vähivorm ja kõige sagedasem vähiga seotud surmapõhjus maailmas [3], kusjuures NSCLC moodustab 80-85% kõigist uutest kopsuvähi juhtudest [4]. NSCLC jaguneb lamerakuliseks (SQ) ja mitte-lamerakuliseks (NSQ) kartsinoomiks [5], mittelamerakuline kartsinoom jaguneb omakorda adenokartsinoomiks ja suurearakuliseks kartsinoomiks. Adenokartsinoom on NSCLC kõige levinum alatüüp, millele järgnevad lamerakuline kartsinoom ja suurearakuline kartsinoom [6–8]. Adenokartsinoom saab alguse rakkudest, mis toodavad lima ja asuvad sageli kopsude välisosas, seda tüüpi vähki avastatakse tõenäolisemalt varasemas staadiumis. Adenokartsinoom on kõige tõenäolisem kopsuvähi tüüp noorematel inimestel ning mittersuitsetajatel. Suurearakuline kartsinoom võib saada alguse kopsu mistahes osas, on enamasti kiire kasvu ja levikuga, mis võib muuta selle ravi keeruliseks [9]. Mittelamerakuline kartsinoom moodustab maailmas 70% kõigist NSCLC juhtudest [10].

Epidemioloogia

Enam kui pooled uutest kopsuvähi juhtudest diagnoositakse kaugelearenenud staadiumis, mis tähendab kehvat prognoosi.

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

Igal aastal sureb Eestis kopsuvähi tõttu ligikaudu 600 inimest, kellest 75% on mehed [13]. Perioodil 2017-2021 oli kopsuvähi vanuse järgi standardiseeritud ühe- ja viieaastane suhteline elulemus vastavalt meestel 42% ja 17% ning naistel 54% ja 29% [12]. Enam kui pooled kopsuvähi juhtudest diagnoositakse mitteresetseeritavas lokaalselt levinud või metastaatilises staadiumis (III-IV staadium), moodustades umbes 5% (ehk 1/20) pahaloomulistest kasvajatest Eestis (Tabel 1) [12].

Tabel 1. Hingetoru-, bronhi- ja kopsuvähi esmajuhtude jaotus leviku järgi diagnoosimisel Eestis 2021. aastal

Esmajuhtud, n	Mehed (n=522)	Naised (n=262)	Kokku (n=784)
<i>Levik diagnoosi ajal:</i>	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>%</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 [4]. Suitsetamine on suurim riskitegur kõigi peamiste kopsuvähi histoloogiliste tüüpide puhul [14], üle 84% uutest naispatsientidest ja 90% uutest meespatsientidest on varasemalt suitsetanud [15]. Täiendavad riskitegurid hõlmavad passiivset suitsetamist, kokkupuudet kantserogeenidega töökohal, kokkupuudet elukeskkonna raadonikiirgusega, õhusaastet, vananemist, toitumist, kokkupuudet kiirgusega, alkoholi tarbimist või rasvumist [16].

Kopsuvähi kõige sagedasemad sümptomid on köha, valu rinnus, düspnoe (hingamisraskused), häälekähedus, kaalulangus, isutus, palavik, nõrkus, ja kõige spetsiifilisem sümptom, hemoptüüs (veriköha) [17,18]. Need sümptomid on põhjustatud lokaalsest kasvajast, piirkondlikust või kaugemast metastaasist või kaugetest mõjudest, mis ei ole seotud metastaasidega (nt paraneoplastilised sündroomid) [17]. Tabel 2 annab ülevaate kopsuvähi levinumatest kliinilistest ilmingutest [19].

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	
<ul style="list-style-type: none">▪ Rindkere seina invasioon▪ Söögitoru sümptomid▪ Horneri sündroom▪ Pancoast-I kasvaja	<ul style="list-style-type: none">▪ Vahelihasenärvi halvatus▪ Pleuraefusioon▪ Tagasikulgeva kõrinärvi 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) [20,21]. 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 = *metastasis*, metastaas). TNM komponentide tulemustel määratakse üldine staadium 0 kuni IV [20,21]. Tisellezumab on näidustatud mitteresekteeritavale naaberelundite haaratusega NSCLC-le, mis vastab staadiumile IIIB/IIIC (AJCC 7. väljaandes ühendatud kui IIIB) ja on levinud lähedalasuvatesse lümfisõlmedesse, ning metastaatilisele NSCLC-le, mis vastab staadiumile IVA/IVB (AJCC 7. väljaandes ühendatud kui IV) ja on levinud kaugemalasuvatesse 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 [22], Eestis moodustasid kõri-, hingetoru-, bronhi- ja kopsuvähist põhjustatud surmad (n=600) 17,7% kõigist vähisurmatest 2023. aastal [23]. NSCLC suremus on hinnanguliselt sarnane üldise kopsuvähiga, sõltumata histoloogiast, kuna 85% kopsuvähi juhtudest on NSCLC [4]. Retsidiveerunud NSCLC puhul on hinnanguline 5-aastane elulemus vahemikus 8% kuni 15% (keskmine OS 8-12 kuud) sõltuvalt ravivalikust [24,25]. Eestis on 2017-2021 andmete järgi kopsuvähi keskmine 5-aasta elulemus 21% [12].

NSCLC patsientide kehv elulemus rõhutab prognostiliste tegurite väljaselgitamise tähtsust, mis võiksid suunata individuaalseid raviotsuseid ja seega parandada patsientide ravivastust ja elulemust [26]. Üheks kõige reprodutseeritavamaks prognostiliseks markeriks loetakse kasvaja staadiumit, mille puhul kõik kolm kasvaja tunnust (TNM- kasvaja suurus, lümfisõlmede haaratus ja metastaasid) mõjutavad haiguse prognoosi [27]. Teised olulised prognostilised markerid hõlmavad sooritusvõimet (möödetuna 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 [28]. Mitteresekteeritava NSCLC korral soovitavad ravijuhised alati PD-L1 ekspressioonitaseme analüüsi ja sellest sõltuvalt erinevaid raviskeeme [29].

Ravimeetodid

Kaugelearenenud haiguse puhul keskendub ravistrateegia peamiselt elukvaliteedi ja elulemuse parandamisele, PD-L1 \geq 50% mittelamerakulise 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 [20,29,30]. Tislelizumab puudub ESMO ravijuhistest, sest need on avaldatud enne tislelizumabi heaks kiitmist Euroopa Ravimiameti poolt.

Lokaalselt levinud mitteresekteeritava NSCLC esimese rea raviks soovitatakse kasutada tsisplatiini sisaldavat radiokemoteraapiat kasutades:

- tsisplatiin + etoposiid
- tsisplatiin + vinorelbiin
- tsisplatiin + pemetreksed

Metastaatilise mittelamerakuline NSCLC esimese rea raviks, kui patsiendi ECOG skoor on 0-2, PD-L1 ekspressioonitase \geq 50% ning puuduvad EGFR- ja ALK-positiivsed mutatsioonid, kasutatakse PD-1/ PD-L1 antikehade monoravi:

- Pembrolizumab
- Atesolizumab
- Tsemiplimab

ECOG 3-4 puhul kasutatakse parimat toetusravi.

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 vähisurmuse põhjustaja 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 [31,32]. Parimate võimalike ravitulemuste tagamiseks on oluline tuvastada optimaalseim esmavaliku raviskeem. Vastavalt ESMO soovitudele valitakse raviskeem iga patsiendi jaoks individuaalselt, võttes arvesse histoloogiat, patsiendi vanust, ECOG staatust, kaasuvaid haigusi ja patsiendi eelistusi [30,33]. Seega on oluline teha kättesaadavaks täiendavaid esmavaliku NSCLC ravimeetodeid, et võimaldada iga patsiendi jaoks optimaalseima ravivõimaluse määramine.

Lisaks on kopsuvähk hinnatud üheks kõige kallimaks vähitüübiks maailmas [32]. 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 [34]. Seega on turul katmata vajadus kulutõhusate immuunravide järgi, 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 „*non-squamous nsclc tislelizumab plus chemotherapy*“, valikukriteeriumiks oli III-faasi avaldatud uuring, välja jäeti uuringud kasvaja EGFR või ALK mutatsioonidega ning kulutõhususega seotud vasted.

Otsingu tulemusel leiti 1 vaste:

- Lu S, Wang J, Yu Y, et al., Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. *J Thorac Oncol.* 2021 Sep;16(9):1512-1522. doi: 10.1016/j.jtho.2021.05.005. Epub 2021 May 23 [1].

Käesolev taotlus põhineb **RATIONALE-304** uuringule (NCT03663205) ja selle uuendatud tulemustele, mida presenteeriti ESMO 2022. aasta kongressil [2].

RATIONALE-304 oli randomiseeritud avatud 3. faasi kliiniline uuring, milles hinnati varsemalt ravimata IIIB/IV staadiumis mittelamerakulise NSCLC patsientide seas tislelizumabi ja kemoterapia (plaatina (karboplatiin või tsisplatiin) + pemetrekseed) kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust võrreldes keemiaraviga (plaatina + pemetrekseed).

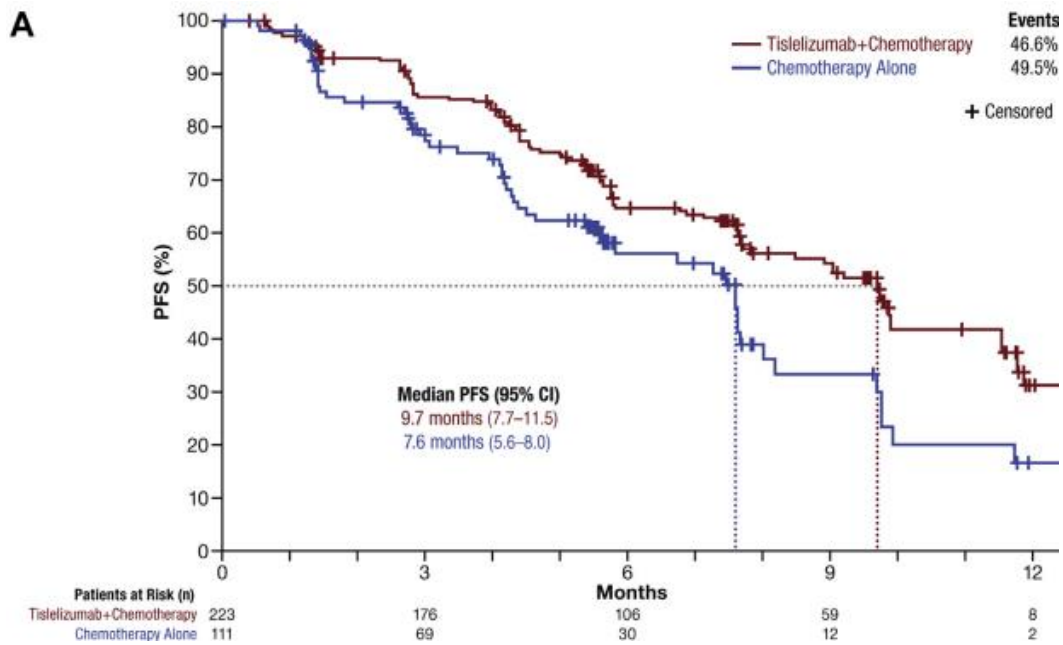
4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

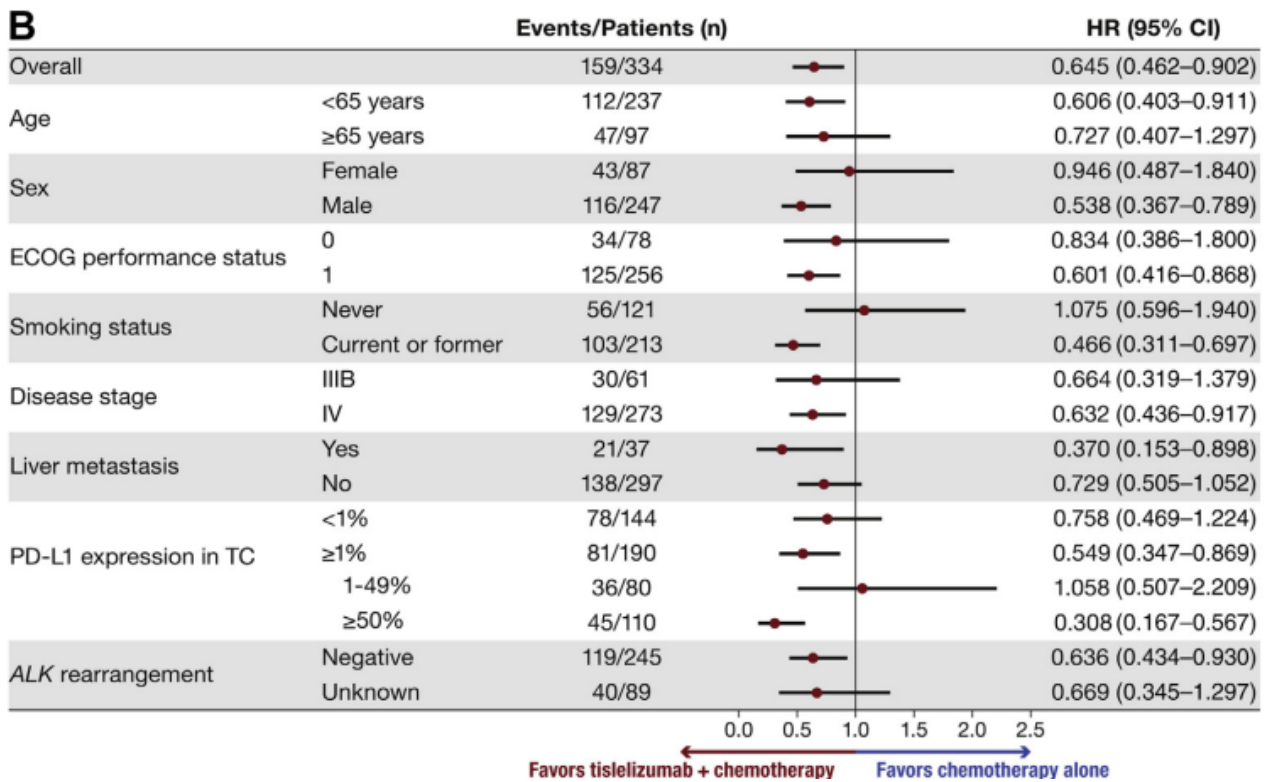
Uuring **RATIONALE-304** hõlmas varasema ravita histoloogiliselt kinnitatud IIIB või IV staadiumi mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga (AJCC 7. väljaande järgi) patsiente, kellel puudusid EGFR ja ALK positiivsed mutatsioonid, kelle kasvaja raviks ei sobinud kirurgiline- ega kiiritusravi, kelle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor oli 0-1 ning haigus oli mõõdetav (RECIST versioon 1.1 alusel).

	<p>Uuringusse kaasati 334 patsienti, kes said randomiseeritult kahte võimalikku ravi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tislelizumab + kemoterapia (plaatina + pemetrekseed) (n=223, Tisle + PP) • Kemoterapia (plaatina + pemetrekseed) (n=111, PP) <p>Patsientide keskmised ravieelsed näitajad olid ravikavatsuslikus populatsioonis ravirühmade vahel üldiselt tasakaalus.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediaanne vanus oli 61 (vahemik 25-75) • 71% patsientidest olid < 65-aastased, 29% ≥ 65-aastased • Mehi oli uuringus osalejatest 74%, naisi 26%. • 50% patsientidest olid varasemad suitsetajad, 14% olid aktiivsed suitsetajad ja 36% ei olnud kunagi suitsetanud. • Ravieelne ECOG staatus oli 23% osalejatest 0 ja 77% osalejatest 1. • Haiguse staadium oli 18% patsientidest IIIB ja 82% patsientidest IV. • PD-L1 ekspressiooni tase kasvajarakkudel oli 43% patsientidel <1%, 24% patsientidel 1-49% ja 33% patsientidel ≥ 50%. • EGFR mutatsioon puudus 98% patsientidest, 2% olid mutatsioon-positiivsed või teadmata. • ALK mutatsioon puudus 73% patsientidest, 27% puhul oli mutatsiooni olemasolu teadmata. • Kinnitatud kaugmetastaase esines ravi alguses 35% patsientidel luudes, 11% maksas ja 5% ajus. • Eelnevalt oli 7% patsientidest saanud mingit muud vähivastast ravi.
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Tislelizumabi rühma patsiendid said tislelizumabi kombinatsioonis platiinapõhise keemiaraviga (Tisle + PP): 200 mg tislelizumab + karboplatiin AUC (<i>area under curve</i>) 5 või tsisplatiin 75 mg/m² + pemetrekseed 500 mg/m²</p> <p>Ravi manustati intravenoosselt iga 3 nädala tagant. Platiinapõhist keemiaravi manustati 4-6 tsükli jooksul vastavalt spetsialisti otsusele, edasi jätkus ravi tislelizumabi + pemetrekseediga kuni kasvaja progressioonini, talumatu toksilisuse tekkeni, raviarsti vastava otsuseni või patsiendi nõusoleku tagasivõtmiseni.</p> <p>Lisaks said kõik patsiendid premedikatsiooni foolhappe, vitamiin B12 ja kortikosteroididega vastavalt raviasutuse kliinilisele praktikale või kohalikele keemiaravi manustamise juhiste.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Kemoterapia rühma patsiendid said platiinapõhist keemiaravi (PP): karboplatiin AUC 5 või tsisplatiin 75 mg/m² + pemetrekseed 500 mg/m²</p> <p>Ravi manustati intravenoosselt iga 3 nädala tagant. Platiinapõhist keemiaravi manustati 4-6 tsükli jooksul vastavalt spetsialisti otsusele,</p>

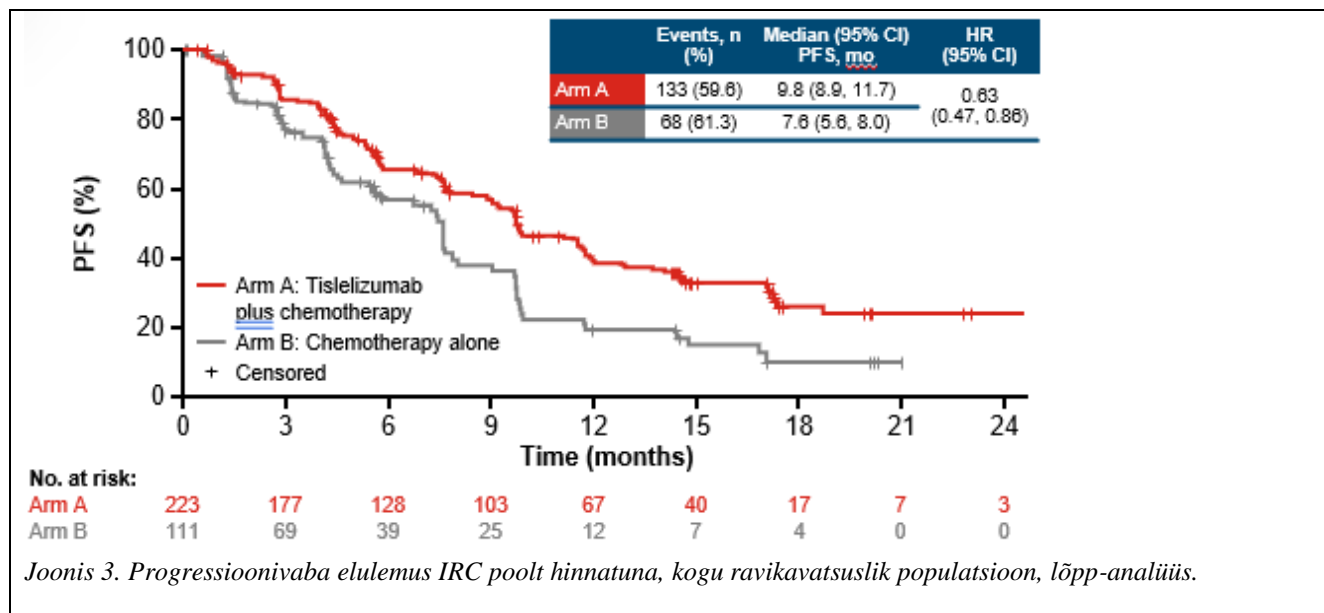
	<p>edasi jätkus ravi pemetrekseediga kuni kasvaja progressioonini, talumatu toksilisuse tekkeni, raviarsti vastava otsuseni või patsiendi nõusoleku tagasivõtmiseni.</p> <p>Lisaks said kõik patsiendid eelravi foolhappe, vitamiin B12 ja kortikosteroididega vastavalt raviastutuse kliinilisele praktikale või kohalikele keemiaravi manustamise juhiste.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Mediaanne jälgimisaeg esmase vaheanalüüsi ajal [1] oli 9,8 kuud, selleks ajaks oli Tisle+PP rühmas ravi jätkamas 43,5% ja PP rühmas 18,0% patsientidest.</p> <p>Lõpp-analüüsi ajal [2] oli mediaanne jälgimisaeg 16,1 kuud, selleks ajaks oli Tisle+PP rühmas ravi jätkamas 24,2% ja PP rühmas 5,4% patsientidest.</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	<p>Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (<i>progressioon free survival</i>, PFS) hinnatuna sõltumatu hindamiskomitee (<i>independent review committee</i>, IRC) poolt (PFS-IRC).</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><u>Esmane vaheanalüüs (mediaanne jälgimisperiod 9,8 kuud)</u></p> <p>PFS-IRC pikenes oluliselt Tisle+PP patsientidel võrreldes PP patsientidega:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediaanne PFS-IRC oli Tisle+PP ravirühmas 9,7 kuud (95% CI: 7,7–11,5) ja PP ravirühmas 7,6 kuud (95% CI: 5,6–8,0), stratifitseeritud riskimäärade suhe (<i>hazard ratio</i>, HR) 0,645 (95% CI: 0,462–0,902, p = 0.0044; Joonis 1). • 12 kuu hinnanguline progressioonivabade ja elus patsientide osakaal oli Tisle+PP rühmas 31,3% ja PP rühmas 16,7%. • PFS suurenes Tisle+PP rühmas võrreldes PP rühma patsientidega nii IIIB kui IV haigustadiumi korral (Joonis 2): <ul style="list-style-type: none"> ○ Staadiumi IIIB korral oli PFS Tisle+PP puhul 9,0 kuud ja PP puhul 7,6 kuud (HR=0.664; 95% CI: 0,319–1,379). ○ Staadiumi IV korral oli PFS Tisle+PP puhul 9,7 kuud ja PP puhul 7,5 kuud (HR=0,632; 95% CI: 0,436–0,917). <p><u>Lõpp-analüüs (mediaanne jälgimisperiod 16,1 kuud)</u></p> <p>Uuringu peamine eesmärk saavutati - PFS-IRC pikenes Tisle+PP rühmas võrreldes PP rühmaga.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediaanne PFS-IRC oli Tisle+PP ravirühmas 9,8 kuud (95% CI: 8,9–11,7) ja PP ravirühmas 7,6 kuud (95% CI: 5,6–8,0), stratifitseeritud riskimäärade suhe (<i>hazard ratio</i>, HR) 0,63 (95% CI: 0,47–0,86; Joonis 3).



Joonis 1. Progressioonivaba elulemus IRC poolt hinnatuna, kogu ravikavatsuslik populatsioon, esmane vaheanalüüs.



Joonis 2. Progressioonivaba elulemus IRC poolt hinnatuna, eri ravigruppide kaupa, esmane vaheanalüüs.



4.2.7 Teised tulemusnäitajad

Teistest tulemusnäitajatest oli kasutusel:

- Progressioonivaba elulemus hinnatuna uurija poolt (*investigator-assessed PFS, PFS-INV*)
- **PFS-IRC** vastavalt **PD-L1** ekspresioonitasemele
- Objektivne ravivastus (*objective response rate, ORR*) hinnatuna IRC poolt
- Ravivastuse kestus hinnatuna IRC poolt
- Üldine elulemus (*overall survival, OS*)
- Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste (*adverse events, AE*)

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Esmane vaheanalüüs (mediaanne jälgimisperiood 9,8 kuud)

- **PFS-INV** tulemused olid sarnased PFS-IRC tulemustega (HR=0,561; 95% CI: 0,411–0,767; p=0,0001).
- **PFS-IRC** pikenedamine oli märgatavam **PD-L1** $\geq 50\%$ ekspresiooni alarühmas (Joonis 2, Joonis 4):
 - Kogu uuringupopulatsioonis oli ravirühmade vaheline HR 0,645 (95% CI: 0,462–0,902), PD-L1 $\geq 50\%$ alarühmas 0,308 (95% CI: 0,167–0,567).
 - PD-L1 $\geq 50\%$ alarühma PFS oli Tisle+PP ravigrupis 11,5 kuud (95% CI: 9,0–mittehinnatav) ja PP ravigrupis 4,6 kuud (95% CI: 3,5–9,7).
 - *Post hoc* eksploratoorse interaktsioonianalüüsi kohaselt võib PD-L1 ekspresioonitase $\geq 50\%$ olla võimalikuks PFS kasu ennustavaks markeriks. Teiste PD-L1 alagrupid osas (<1% ja 1–49%) oli analüüsi tulemus ebaselge.
- **ORR** oli kõrgem Tisle+PP ravigrupi puhul 57,4% (95% CI: 50,6 – 64,0) võrreldes PP grupi tulemusega 36,9% (95% CI: 28,0 – 46,6) (Joonis 5).
- **Ravivastuse kestus** oli Tisle+PP rühmas mediaanselt 8,5

kuud (95% CI: 6,80–10,58), PP ravirühmas oli 41 ravivastuse saanud patsiendi hulgas ravivastuse mediaanne kestus 6,0 kuud (95% CI: 4,99–mittehinnatav) (Joonis 5).

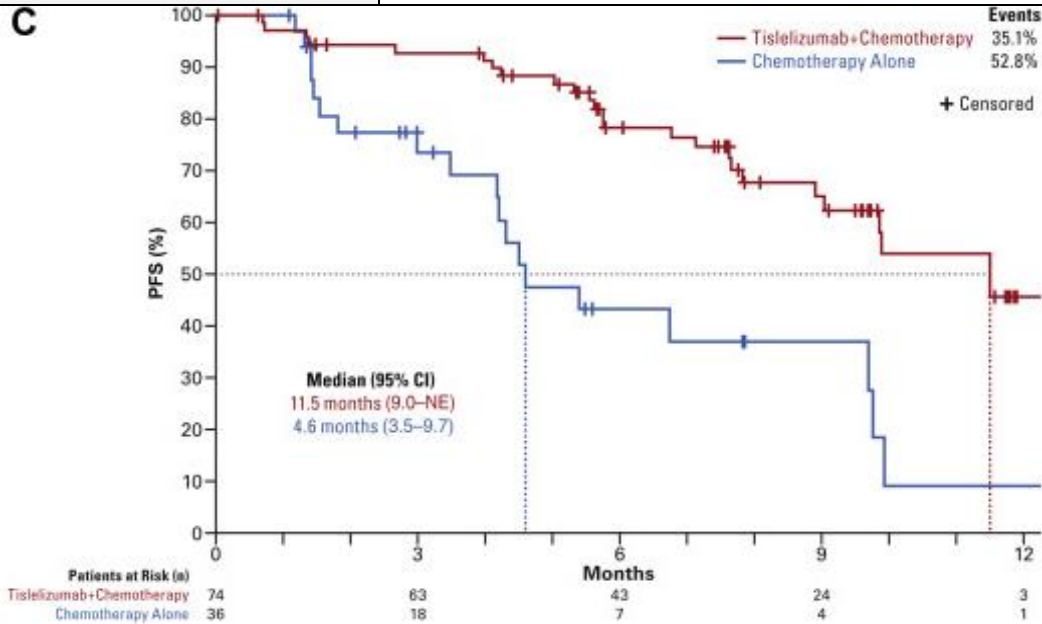
- Mediaanne **OS** ei olnud kummaski ravirühmas saavutatud.
- **Kõrvaltoimeid** esines peaaegu kõikidel patsientidel (Tabel 3).
 - Vähemalt 1 ravist tulenev kõrvaltoime (TEAE, *treatment-emergent adverse event*) esines 100% Tisle+PP rühma patsientidel (n=222) ja 99,1% PP rühma patsientidel (N=109).
 - Enamasti olid kõrvaltoimed kerge või mõõduka raskusastmega, kõige sagedasemalt hematoloogilised nähud (aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia)
 - Tase ≥ 3 kõrvaltoimeid esines Tisle+PP rühmas 67,6% patsientidel (n=150) ja PP rühmas 53,6% patsientidel (n=59), neist levinuim oli mõlemas rühmas neutropeenia vastavalt 44,6% (n=99) ja 35,5% (n=39) patsientidest.
 - Tõsised TEAE-d olid Tisle+PP rühmas 33,3% (n=74) ja PP rühmas 20,9% (n=23) patsientidel.
 - Kõrvaltoimeid, mis tingisid ravi mingi komponendi katkestamise, esines 25,7% (Tisle+PP) ja 9,1% (PP) patsientidest, ravi doosi muutmise või ravi edasilükkamise 67,1% (Tisle+PP) ja 51,8% (PP) patsientidel.
 - Kõrvaltoimetest tingitud surmajuhtumeid esines Tisle+PP rühmas 3,2% (n=7) ja PP rühmas 1,8% (n=2) patsientidel.

Lõpp-analüüs (mediaanne jälgimisperiood 16,1 kuud)

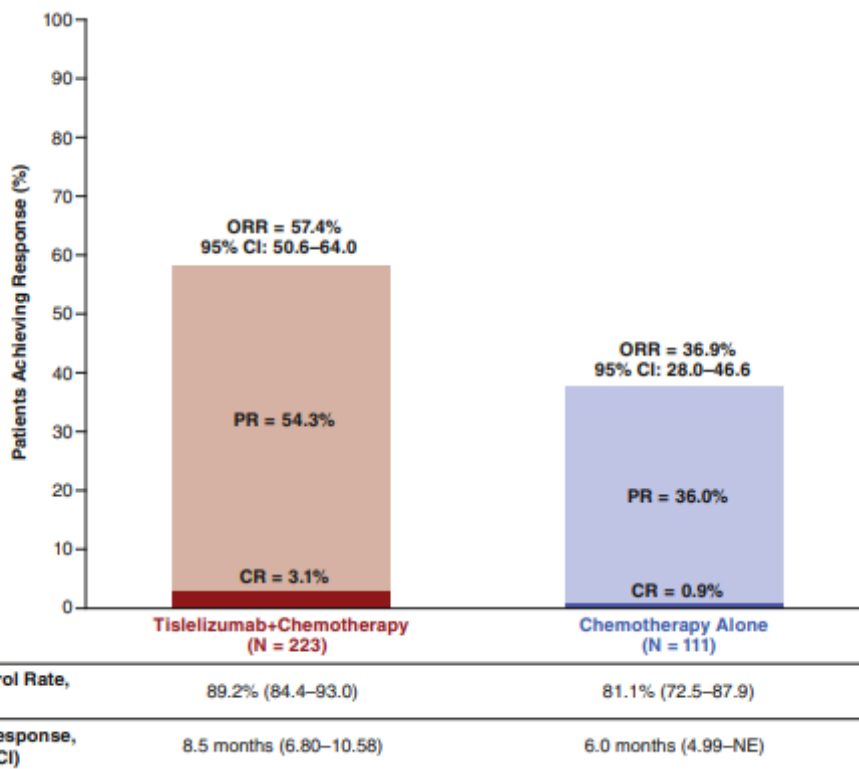
- **PFS-IRC** pikenemine oli oluliselt märgatavam **PD-L1** $\geq 50\%$ patsientide alarühmas, kus mediaanne PFS oli Tisle+PP patsientidel 14,6 kuud (95% CI: 11,5 - mittehinnatav) ja PP patsientidel 4,6 (95% CI: 3,5 – 9,7), HR 0,29 (95% CI: ,016 – 0,50); kogu ravipopulatsioonis oli mediaanne PFS vastavalt 9,8 kuud ja 7,6 kuud, HR 0,63.
- **ORR** oli kõrgem Tisle+PP ravirühma puhul 57,8% (95% CI: 51,1 – 64,4) võrreldes PP rühma tulemusega 36,0% (95% CI: 27,1 – 45,7).
- **Ravivastuse kestus** oli Tisle+PP rühmas mediaanselt 10,6 kuud (95% CI: 8,4–15,8), PP ravirühmas 6,9 kuud (95% CI: 5,0-10,6).
- **OS** analüüsiks kasutati hilisemat andmelõiget, mediaanne jälgimisaeg 38,8 kuud (Tisle+PP) ja 38,6 kuud (PP).
 - Kogu ravi populatsiooni arvestades oli Tisle+PP ravirühmas mediaanne OS 21,6 kuud (95% CI: 17,9-26,0), PP ravirühmas 20,1 kuud (95% CI: 14,9-28,1), HR 0,85 (95% CI: 0,63-1,14).
 - Uuring ei olnud disainitud piisava tugevuse ja

proovide arvuga OS hindamiseks, lisaks võib OS hinnangut segada patsientide loobumine ja efektiivne järelravi (sealhulgas uuringusisene liikumine ravide vahel).

- Kõrvaltoimed- tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsioon oli patsientidele talutav, uusi kõrvaltoimete hinnanguid võrreldes esmase andmeanalüüsiga ei lisandunud.



Joonis 4. Progressioonivaba elulemus IRC poolt hinnatuna, PD-L1 \geq 50% populatsioon, esmane vaheanalüüs. NE-mittehinnatav (not estimable).



Joonis 5. Üldine ravivastus vastavalt IRC hinnangule, esmane vaheanalüüs. CR- täielik ravivastus (complete response);

NE- mitte hinnatav (not estimable); ORR- objektiivne ravivastus; PR- osaline ravivastus (partial response).

Tabel 3. Kokkuvõtte ravist tulenevate kõrvaltoimete kohta (TEAE, treatment-emergent adverse event). Andmed esitatud: patsientide arv (% ravirühmast). Esmane vaheanalüüs.

	Tislelizumab +PP (n=222)	PP (n=110)
Patsiendid ≥ 1 TEAE	222 (100)	109 (99.1)
Tase ≥ 3 TEAE	150 (67.6)	59 (53.6)
Tõsine TEAE	74 (33.3)	23 (20.9)
TEAE surma põhjustajaks	7 (3.2)	2 (1.8)
TEAE viis mõne uuringu ravi komponendi katkestamiseni	57 (25.7)	10 (9.1)
TEAE viis ravi mõne komponendi doosi muutamiseni või ravi edasilükkamiseni	149 (67.1)	57 (51.8)

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse 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, aralgia, 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, hepatiit, 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-304 olid sagedased 3. või 4. astme raviga seotud kõrvaltoimed vähenenud neutrofiilide hulk (25,7%), neutropeenia (23,9%), aneemia (14,9%), vähenenud leukotsüütide hulk (13,5%), trombotsütopeenia (11,3%), leukopeenia (10,8%), Hingamisteede, rindkere ja mediastiinumi häired (9,0%), infektsioonid ja infestatsioonid (9,0%), vähenenud trombotsüütide hulk (8,6%) [1].
Võimalikud tüsistused	Tislelizumabi ja kemoteeraapia kombinatsioonravi ajal on täheldatud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, sh: <ul style="list-style-type: none"> • Immuunsusega seotud pneumoniit • Immuunsusega seotud hepatiit

- Immuunsusega seotud nahareaktsioonid
- Immuunsusega seotud koliit
- Immuunsusega seotud endokrinopaatiaid
- Kilpnäärmehäired
- Neerupealiste puudulikkus
- Hüpfüsiit
- 1. tüüpi suhkurtõbi
- Kaasuva neerufunktsiooni häirega immuunsusega seotud nefriit

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Tislelizumabi ravi sagedasemad kõrvaltoimed on ära toodud ravimiomaduste kokkuvõttes [35].

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.

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 immunosupressantide manustamist. Kui kõrvaltoime raskusaste jõuab raskusastmeni ≤ 1 , tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist (vähemalt 1 kuu kestvat) vähendamist.

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.

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.

Immuunsusega seotud endokrinopaatiaid - võib osutada vajalikuks pikaajaline hormoonasendusravi (HAR).

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 hormoonasendusravi (HAR) ilma ravi katkestamata ja kortikosteroide manustamata. Hüpertüreooosi korral võib kasutada sümptomaatilist ravi.

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.

Hüpfüsiit - Patsiente tuleb jälgida hüpfüsiidi/hüpopituitarismi nähtude ja sümptomite suhtes. Kaaluda tuleb hüpfüüsi 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.

Infusiooniga seotud reaktsioonid - Patsiente tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes. 1. raskusastme puhul kaaluda infusioonijärgsete reaktsioonide profülaktikaks premedikatsiooni kasutamist, vähendada infusioonikiirust 50% võrra. 2. raskusastme korral katkestada infusioon, pärast reaktsiooni möödumist või vähenemist 1. raskusastmeni jätkata infusiooni ja vähendada infusioonikiirust 50% võrra. ≥ 3 . raskusastme puhul tuleb ravi tislelizumabiga lõplikult katkestada.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

-

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

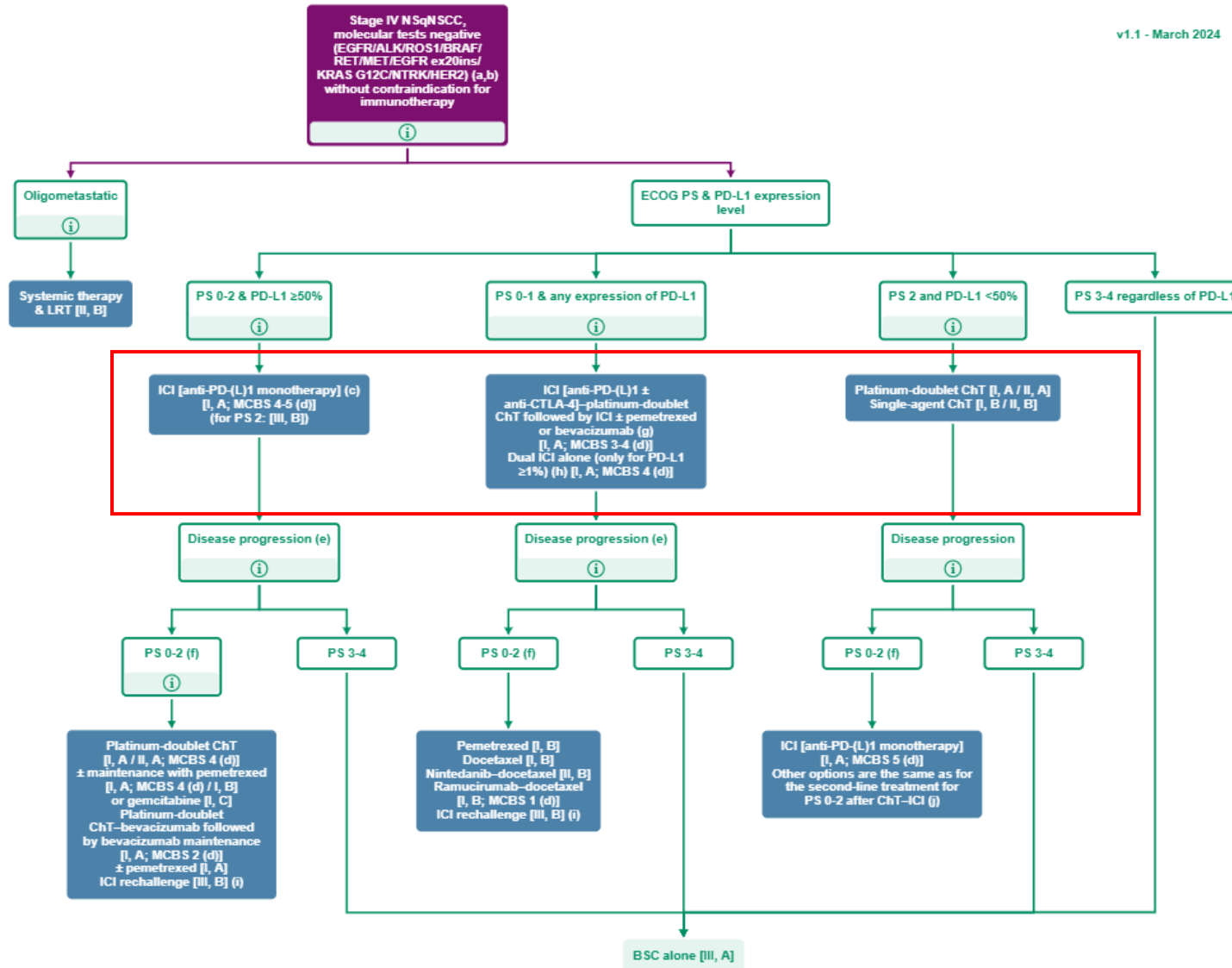
5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
1. Tervishoiuteenus	265R - Kopsukasvajate kemoteraapiakuur	Plaatina põhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi (gemtsitabiin, vinorelbiin, etoposiid, paklitaksel, pemetrekseed või dotsetaksel) mitteväikerakk-kopsuvähi korral
2. Tervishoiuteenus	254R - Pembrolizumabi monoravi, kolmenädalane ravikuur	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.
3. Tervishoiuteenus	294R - Kaugelearenenud kopsukasvaja ravi atesolizumabiga 1. reas, kolmenädalane ravikuur	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

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 tõenduspõhise
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	

			tase
1. ESMO [29,30]	2023	<p>Tislelizumab ei sisaldu ravijuhistes, sest juhised on avaldatud enne tislelizumabi heakskiitmist NSCLC esimese rea raviks Euroopa Ravimiameti poolt.</p> <p>Ravijuhis soovib PD-L1 \geq 50% (ECOG 0-2) metastaatilise NSCLC puhul ravi PD-1/PD-L1 vastaste antikehadega.</p>	
		<p>Lokaalselt levinud mitteresekteeritav NSCLC (esimese rea ravi): Radiokemoterapia kasutades tsisplatiini</p> <ul style="list-style-type: none"> - tsisplatiin + etoposiid - tsisplatiin + vinorelbiin - tsisplatiin + pemetrekseed <p>Metastaatiline mittelamerakuline NSCLC, (esimese rea ravi): <u>ECOG 0-2 PD-L1 \geq 50%</u>, puuduvad EGFR- ja ALK-positiivsed mutatsioonid: PD-1/ PD-L1 antikehade monoravi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab • Atesolizumab • Tsemiplimab <p><u>ECOG 3-4:</u> Parim toetusravi</p>	<p>I, A</p> <p>I, A; MCBS 5 I, A; MCBS 5 I, A; MCBS 4 ECOG 2 puhul kõik III, B III, A</p>
2. NCCN [36]	2024	<p>Tislelizumab ei sisaldu ravijuhistes, sest juhised on avaldatud enne tislelizumabi heakskiitmist NSCLC esimese rea raviks FDA poolt.</p> <p>Ravijuhis soovib PD-L1 \geq 50% (ECOG 0-2) metastaatilise NSCLC puhul ravi PD-1/PD-L1 vastaste antikehadega.</p>	
		<p>Lokaalselt levinud või metastaatiline mittelamerakuline NSCLC (esimese rea ravi): <u>ECOG 0-2, PD-L1 \geq 50%</u>, eelistatult:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab • Pembrolizumab + pemetrekseed + (karboplatiin või tsisplatiin) • Atesolizumab • Tsemiplimab-rwlc • Tsemiplimab-rwlc + pemetrekseed 	<p>Kategooria 1</p>



Joonis 6. ESMO ravialgoritmi - NSQ NSCLC [37].

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Lokaalselt levinud või metastaatiline mitteresekteeritav NSCLC on sümptomaatiline, ravimatu ja väga surmav haigus, olles maailmas peamine vähisurumuse põhjustaja [3]. Suurem ravivõimaluste valik on oluline, et veelgi enam optimeerida individuaalset patsiendihooldust nii kliinilisest kui ka kulude vaatenurgast.

Tislelizumab

Tislelizumab on inimese immuunglobuliin G4 (IgG4) tüüpi monoklonaalne antikeha, mis seondub inimese PD-1 (*programmed cell death-1*, programmeeritud rakusurm-1) retseptorile [38], 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 (pembrolizumab seondub C'D-silmusega ja nivolumab N-silmusega), võimaldades seeläbi seondumist kõrge spetsiifilisuse ja afiinsusega. Võrreldes teiste PD-1 antikehadega seondub tislelizumab suuremale PD-1 osale, blokeerides sellega PD-1 aktiivsuse täielikult ja parandades tõenäoliselt kasvajakude efektiivsust. Lisaks on tislelizumabi puhul näidatud aeglasemat dissotsieerumist PD-1-st ning pikemat poolestusaega, mis võib viia pikema ravivastuse kestuseni (Tabel 4) [38,39].

Tabel 4. PD-1 raja vastaste antikehade dissotsiatsiooni kiirused ja poolestusajad [39].

	Dissotsiatsiooni kiirus (s^{-1})	Poolestusaeg (min)
Tislelizumab Fab	$4.82 \pm 0.66 * 10^5$	248 ± 32
Pembrolizumab Fab	$3.88 \pm 0.29 * 10^3$	3.0 ± 0.23
Nivolumab Fab	$1.57 \pm 0.005 * 10^3$	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 [39].

Tislelizumab kombinatsioonis pemetrekseedi ja platiinat sisaldava keemiaraviga on uus terapeutiline ravivõimalus, mis 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 mutatsioonid [35].

Ravi tõhusus

Kolmanda faasi randomiseeritud, kontrollitud, avatud uuring **RATIONALE-304** näitas, et tislelizumab kombinatsioonis pemetrekseedi ja platiinat sisaldava keemiaraviga pikendas mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi patsientide progressioonivaba elulemust (PFS) võrreldes ainult keemiaraviga statistiliselt ja kliiniliselt olulisel määral [1,2].

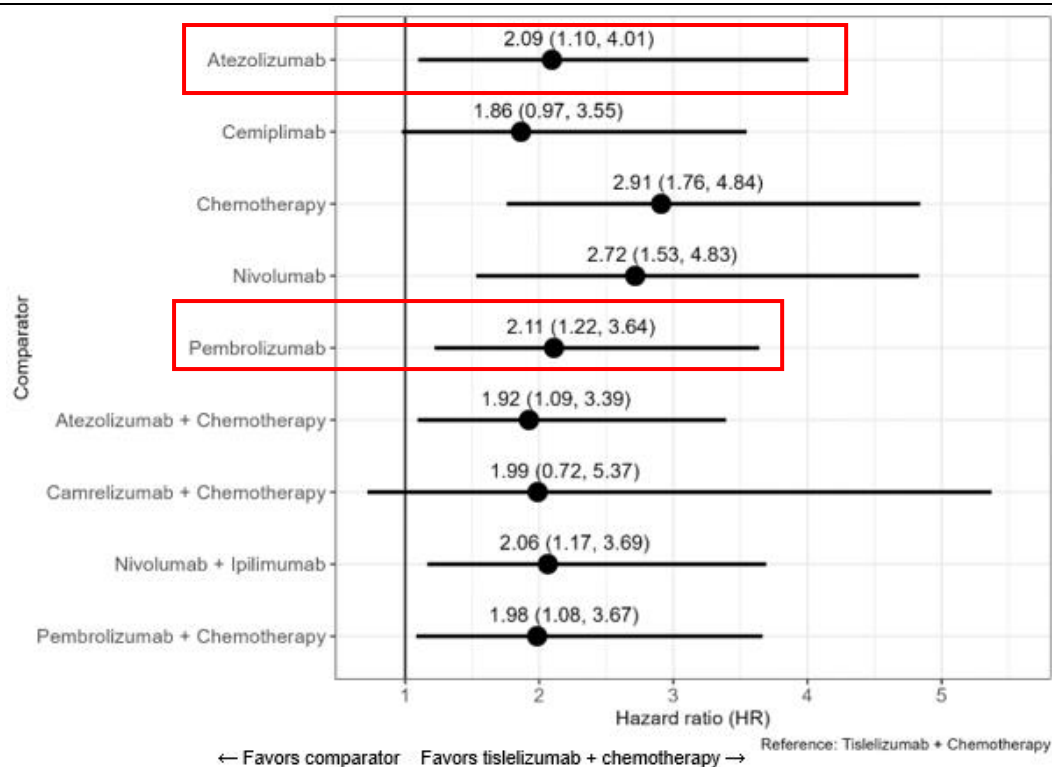
- Kogu ravipopulatsioonis pikendas tislelizumab + keemiaravi mediaanset **PFS 2,2 kuu** võrra võrreldes ainult keemiaraviga (PFS vastavalt 9,8 kuud ja 7,6 kuud), HR = 0,63.
- **PD-L1 ekspressioonitasemega $\geq 50\%$** patsientide hulgas pikenes mediaanne **PFS** tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni kasutades võrreldes keemiaraviga **10,0 kuud** (PFS vastavalt 14,6 kuud ja 4,6 kuud), HR= 0,29.
- Lisaks parandas tislelizumabi kasutamine objektiivse ravivastuse määra, ravivastuse kestust

ja üldist elulemust.

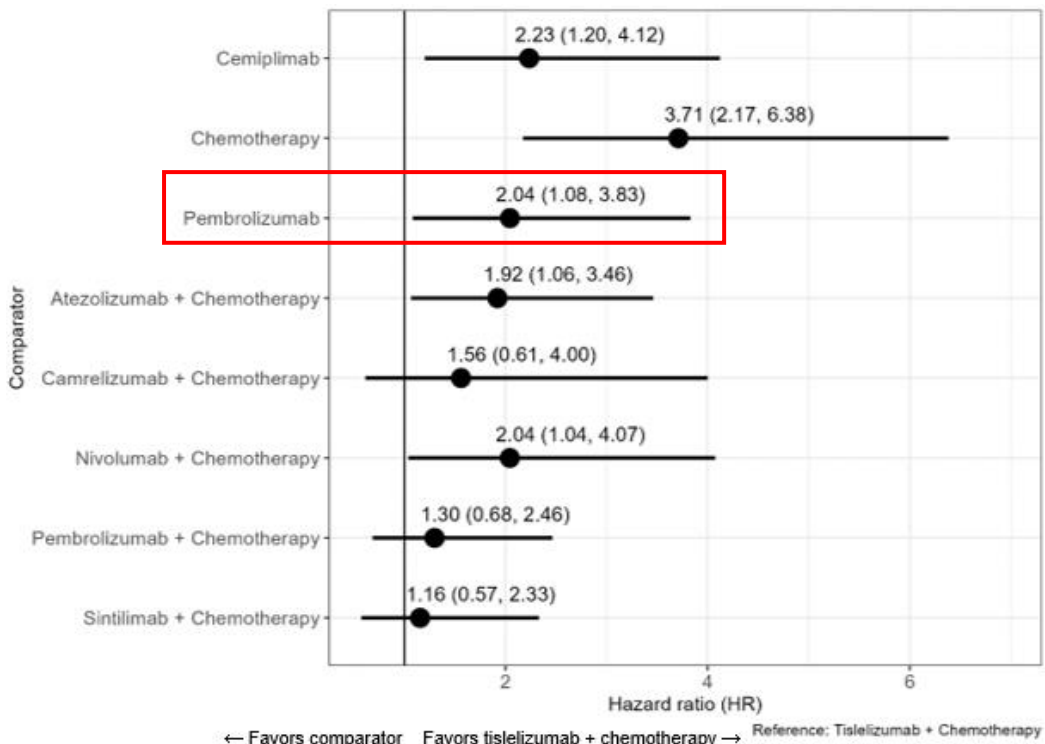
Kaudne ravivõrdlus

Ravijuhiste järgi on esimese rea raviks lokaalselt levinud või metastaatilise mittelamerakulise NSCLC puhul soovitatud PD-1 raja vastu suunatud antiikehasid [30,36], antud näidustuse puhul on Eestis PD-1 raja vastastest antiikehadest monoravina kasutusel pembrolizumab ja atesolizumab [40]. Tislelizumabi efektiivsuse ja ohutuse võrdlemiseks pembrolizumabiga teostati **kaudne ravivõrdlus** (ITC, *indirect treatment comparison*). Võrgustiku meta-analüüs (NMA, *network meta analysis*) viidi läbi vastavalt NICE DSU (*National Institute for Health and Care Excellence, Decision Support Unit*) juhistele [41], kasutades koondandmeid RATIONALE-304 uuringust ja võrdlusravide publikatsioonidest. **Pembrolizumabi** monoravi andmetena kasutati **KEYNOTE-024** [42] ja **KEYNOTE-042** [43] uuringute tulemusi, **atesolizumabi** monoravi andmetena kasutati **IMpower110** [44] uuringu tulemusi. Võrreldes tislelizumabi kombinatsioonis keemiaraviga pembrolizumabi või atesolizumabi monoraviga mittelamerakulise NSCLC patsientide ravis, saab järeldada:

- Üldine elulemus (**OS**) oli tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni või pembrolizumabi monoraviga puhul kogu uuringu populatsiooni osas võrreldav (HR = 0,91, 95% CI: 0,66-1,26), samuti tislelizumabi + keemiaravi ja atesolizumabi võrdluses: HR = 0,85 (95% CI: 0,51, 1,41).
 - **PD-L1 ≥ 50%** populatsioonis oli OS tislelizumabi ravi korral oluliselt paranenud võrreldes nii pembrolizumabi raviga (**HR = 2,11**, 95% CI: 1,22-3,64) kui ka atesolizumabi raviga (HR = 2,09, 95% CI: 1,10 – 4,01) (Joonis 7).
- **PFS** oli tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni või pembrolizumabi monoraviga puhul kogu uuringu populatsiooni osas võrreldav (HR = 0,90, 95% CI: 0,58-1,41).
 - **PD-L1 ≥ 50%** populatsioonis oli PFS tislelizumabi raviga oluliselt paranenud võrreldes pembrolizumabiga (**HR = 2,04**, 95% CI: 1,08-3,83) (Joonis 8).
- PFS kaudset võrdlust tislelizumab + keemiaravi ja atesolizumabi vahel ei teostatud, kuna PFS andmetena prioritseeriti sõltumatu keskse hindamisrühma tulemusi, IMpower110 uuringus aga kasutati uurija hinnatud PFS-i, seega jäeti atesolizumab PFS võrdlusest välja.



Joonis 7. Üldine elulemus (OS): kaudse ravivõrdluse tulemused mittelamerakulise NSCLC IIIB/IV staadiumi patsientidele, PD-L1 ≥ 50% populatsioonis.



Joonis 8. Progressioonivaba elulemus (PFS): kaudse ravivõrdluse tulemused mittelamerakulise NSCLC IIIB/IV staadiumi patsientidele, PD-L1 ≥ 50% populatsioonis.

Kokkuvõte

NSCLC patsiendid diagnoositakse tihti alles kaugelearenenud haigusestaadiumis [45]. Sümptomid

on valulikud ja kurnavad, mõjutades tõsiselt patsientide tervist ja elukvaliteeti, süvenedes järjest haiguse progresseerudes [17,18,31]. Kaugelearenenud ning metastaatiliste (staadium \geq IIB) NSCLC patsientide ravistrateegia keskendub peamiselt elukvaliteedi parandamisele ja elulemuse pikendamisele, seetõttu on raviotsused väga individuaalsed sõltuvalt patsiendi seisundist ja eelistustest [20,30]. Eriti just kaugelearenenud kopsuvähi juhtude korral on oluline valida optimaalne individuaalseeritud raviskeem ning ravivõimaluste suurendamine võimaldaks paremini leida igale patsiendile just tema jaoks parima ravivõimaluse [30,33].

Tislelizumab kombinatsioonis plaatina ja pemetrekseediga **parandab statistiliselt olulisel määral patsientide tervisega seotud elukvaliteeti ja elulemust**, seda nii võrdluses keemiaraviga kui ka teiste PD-1 vastaste antikehade kasutamisel mittelamerakulise NSCLC patsientidel, kelle kasvaja **PD-L1 \geq 50%**. Seega **parandaks tislelizumabi (kombinatsioonis plaatina ja pemetrekseediga) lisamine raviskeemide loetellu patsientide individuaalseid ravivõimalusi ja aitaks kaasa mittelamerakulise NSCLC patsientide tervisega seotud elukvaliteedi säilitamisele, elulemuse parandamisele ja kopsuvähispetsiifiliste sümptomite leevendamisele. 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

Mittelamerakulise NSCLC esmavaliku raviks on tislelizumab näidustatud kasutamiseks kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinat sisaldava keemiaraviga.

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, samuti soovitusi kortikosteroidide kasutamise kohta eelravimina, et vältida keemiaraviga seotud kõrvaltoimeid.

Ravi tislelizumabiga peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst. Tislelizumabi annuse vähendamine ei ole soovitatav, vajadusel tuleb ravi katkestada.

Infusioonilahuse ühe annuse ettevalmistamiseks on vaja kahte 100mg viaali. Viaalid võtta külmkapist, hoidudes hoolikalt neid loksutamast. Enne manustamist tuleb hoolikalt kontrollida iga viaali nähtavate osakeste ja värvuse muutuste suhtes. Tõmmake lahus mõlemast viaalist süstlasse (kokku 200 mg 20 ml-s) ja lisage see intravenoosse infusioonilahuse kotti, mis sisaldab 0,9% naatriumkloriidi (9 mg/ml) süstelahust, et saada lahjendatud lahus, mille lõplik kontsentratsioon on vahemikus 2...5 mg/ml. Segage lahjendatud lahust kotti õrnalt pöörates, et vältida lahuse vahuleajamist või ülemäärast liikumist.

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. Intravenoosseks infusiooniks tuleb kasutada infusioonisüsteemi, mille juurde kuulub või millele on lisatud steriilne, mittepürogeenne, valke vähesiduv 0,2- või 0,22-mikroniline filter. Infusiooni lõppedes tuleb infusioonisüsteem läbi loputada. Sama infusioonisüsteemi kaudu ei tohi samal ajal manustada teisi ravimeid.

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	Teenust osutatakse eelistatult ambulatoorselt

päevaravis/päevakirurgias?	
7.3 Raviarve eriala <i>lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	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 <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	30	10	300
2. aasta	36	10	360
3. aasta	48	10	480
4. aasta	48	10	480
9.3 Prognoosi aluse selgitus			
Tervise Arengu Instituudi andmetel on 5-aasta (2017-2021) keskmine C33-C34 esinemisjuhtumite arv 827 patsienti aastas [11]. Vähiregistri andmete järgi oli diagnoosimisel III-IV staadiumi kopsuvähi patsientide osakaal 2021. aastal 60,2% [12] (kui arvestada vaid patsiente, kelle			

haigusstaadium diagnoosi ajal on teada) ehk kokku diagnoostakse Eestis kopsuvähk III-IV staadiumis umbes 498 patsiendil aastas. Eesti Vähiregistri andmete kohaselt moodustas mittelamerakuline NSCLC aastatel 2010-2014 ligikaudu kaks kolmandikku (66ja) kõikidest kopsuvähi diagnoosidest [46]. Nende andmete järgi on Eestis aastas umbes **329 patsienti**, kellel on kauglearenenud mittelamerakuline NSCLC.

Tabel 5. Mittelamerakulise 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) [11].
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 [12].
Mittelamerakuline NSCLC	66%	329	Eesti Vähiregistri andmed 2010-2014 aastast [46].

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 (Tabel 6). 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 vastu hinnanguliselt 60 isikut aastas**.

Tabel 6. 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=30), teisel aastal 60% (n=36) ja alates kolmandast aastast 80% (n=48) kõigist sobilikest patsientidest.

Soovitav raviannus on 200mg tislelizumabi intravenoosselt kombinatsioonis platinapõhise kemoterapiaga iga 3 nädala järel kuni kliinilise kasu kadumiseni või toksilisuse tekkeni. RATIONALE-304 uuringus [1] oli mediaanne patsiendi kokkupuude tislelizumabiga 31,6 nädalat, mediaanne ravitsükli arv patsiendi kohta oli 10.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel

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

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	50% (Orienteeruvalt)
Sihtasutus Tartu Ülikooli	Onkoloogia	30% (Orienteeruvalt)

Kliinikum		
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Onkoloogia	20% (Orienteeruvalt)

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Kood 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi. Kasvaja PD-L1 ekspressiooni määramiseks ravieelselt kasutatakse tervishoiuteenust 66804 - Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (üks klaas).
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	Kood 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi. Kasvaja PD-L1 ekspressiooni määramiseks ravieelselt kasutatakse tervishoiuteenust 66804 - Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (üks klaas).
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Jah, patsiente ravitakse täna teiste PD-1 rada blokeerivate antikehadega: tervishoiuteenused 254R ja 294R (254R- pembrolizumabi monoterapia; 294R- atesolizumabi monoterapia), kui kasvaja PD-L1 \geq 50% ning puuduvad EGFR- ega ALK-positiivsed mutatsioonid. 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 ravijuhte ei teki, kõik sihtrühma patsiendid saavad täna keemiaravi või PD-1 raja vastu suunatud antikeha-ravi
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad 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).
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (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> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Ei ole teada.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik	-

töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	
---	--

11. Kulud ja kulutõhusus		
11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus		
Esitatakse eraldi.		
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte		
Esitatakse eraldi.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <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		Ravimit manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelevalve all, seega on ravimi liigkasutamine vähetõenäoline.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele		Suitsetajatel (nii endistel kui praegustel) on tislelizumabi + keemiaravi mõju progressioonivabale elulemusele võrreldes keemiaraviga suurem kui mittersuitsetajatel [1]. Samas on need analüüsid tehtud ITT populatsioonis ja pole teada, kas täheldatud raviefekt on sarnane ka PD-L1 >50% alarühma puhul.
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</i>		

tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.

Taotletud teenust osutab raviasutus, millel on olemas tegevusluba onkoloogiliste haigete tervishoiuteenuste osutamiseks. Ravi peab alustama ja juhtima vähiravi kogemusega arst.

Ravi teostamise tingimusteks on:

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

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

Tislelizumabi kombinatsioonis pemetrekseedi ja platiinat sisaldava keemiaraviga manustatakse intravenoosselt iga 3 nädala tagant.

13. Kasutatud kirjandus

1. Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ai X, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2021;16: 1512–1522. doi:10.1016/j.jtho.2021.05.005
2. Lu S, Wnag J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ma Z, et al. Randomized Phase 3 Study of Tislelizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone as First-Line Treatment for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: RATIONALE-304 Updated Analysis | Poster number 138P | ESMO Congress 2022 Geneva. 2022.
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. Lung Cancer Foundation of America. Types of lung cancer. 2022. Available: <https://lcfamerica.org/about-lung-cancer/diagnosis/types/>
8. 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
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. 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
11. PK20: Pahaloomuliste kasvajate 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/
12. Zimmermann M-L, Innos K, Härmaorg P, Leif E, Mändla T, Mägi M. Vähk Eestis: haigestumus 2021, elulemus 2017–2021 ja sõeluuringul avastatud vähijuhud. 2023. Available: <https://www.tai.ee/et/valjaanded/vahk-eestis-haigestumus-2021-elulemus-2017-2021-ja-soeluuringul-avastatud-vahijuhud>
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. Latimer KM. Lung Cancer: Clinical Presentation and Diagnosis. *FP Essent.* 2018;464: 23–26.
18. 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>
19. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2007;75: 56–63.
20. European Society for Medical Oncology (ESMO). Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2020.
21. 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
22. Cancer Today. [cited 27 Sep 2024]. Available: <https://gco.iarc.who.int/today/>
23. 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/

24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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

36. 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
37. ESMO. Non-Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Living Guideline - Management with Systemic Therapy (NSq 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/non-squamous-non-small-cell-carcinoma>
38. 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
39. 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
40. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu–Riigi Teataja. [cited 20 Sep 2024]. Available: <https://www.riigiteataja.ee/akt/113062024006?leiaKehtiv>
41. 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.
42. 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
43. 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
44. Jassem J, Marinis F de, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1–Selected NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16: 1872–1882. doi:10.1016/j.jtho.2021.06.019
45. 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
46. 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	