

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Lamerakulise mitteväikerakk-kopsukasvaja ravi tislelizumabiga, kolmenädalane ravikuur
Taotluse number	1697
Kuupäev	juuni 2025

1. Lühikokkuvõte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Beigene Ireland Limited taotleb ravimi tislelizumab rahastust uue tervishoiuteenusena kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga **lamerakulise (squamous, SQ) mitteväikerakk-kopsuvähi (non-small cell lung cancer, NSCLC)** patsientidele, kellel on:

- lokaalselt levinud haigus ning ei ole raviplaanis kirurgiline resektsioon ega plaatinapõhine 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%) kartsinoomiks^{3,4,5,6}. Lamerakuline kartsinoom algab lamerakkudest, mis on kopsude hingamisteede sisepinda vooderdavad lamedad rakud. Seda tüüpi vähk on sageli seotud suitsetamisega ja seda leitakse tavaliselt kopsude keskosas, suure hingamistee (bronhi) lähedal⁷. Lisaks on vähi peamiseks riskiteguriks ka individuaalne geneetiline vastuvõtlikkus ja keskkonnast tulenevate mõjurite kompleksne koostoime, milleks on näiteks kokkupuude kantserogeenidega 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

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 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>

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

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

Tislelizumab 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 kasvajarakkude ründamisel¹³.

Tislelizumab kombinatsioonis karboplatiiniga ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga on näidustatud esmavaliku raviks täiskasvanutele, kellel on kas lokaalselt levinud haigus, mille korral ei ole raviplaanis kirurgiline resektioon ega plaatinapõhine kemoradioterapia või on metastaatiline haigus. Tislelizumab on näidustatud kõikidele lamerakulise NSCLC patsientidele olenemata PD-L1 ekspressioonitasemest¹³.

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. Tislelizumab 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}.

Tislelizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis plaatinapõhise kemoterapiaga on hinnatud III faasi randomiseeritud uuringus RATIONALE-307 (NCT03594747)¹⁶. Uuring hõlmas varasema ravita histoloogiliselt kinnitatud IIIB või IV staadiumi lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga Hiina patsiente, kelle ECOG sooritusvõime skoor oli 0-1 ning haigus oli mõõdetav (RECIST versioon 1.1 alusel) ning kelle kasvaja raviks ei sobinud kirurgiline ega kiiritusravi.

Uuringusse kaasati **360** patsienti, kes said randomiseeritult kolme võimalikku ravi:

- tislelizumab (200 mg) kombinatsioonis paklitakseeli (175mg/m²) ja karboplatiiniga (AUC 5) (n=120) (skeem A);

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

¹⁶ Wang J, et al. (2021). Tislelizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-line Treatment for Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*.7(5):709–717. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0366

- tislelizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeli ($100\text{mg}/\text{m}^2$) ja karboplatiiniga ($n=119$) (skeem B);
- paklitakseeli koos karboplatiiniga ($n=121$) (skeem C).

5 patsienti (1 raviskeemis B ja 4 raviskeemis C) olid randomiseeritud, kuid ei saanud uuringu ravi. Need patsiendid kaasati ITT populatsiooni, kuid jäeti välja ohutusanalüüsi rühmast.

Ravi manustati veenisiseselt iga 3 nädala tagant. Tislelizumabiga tehti ravi kuni kliinilise kasu kadumiseni või talumatu toksilisuseni. Keemiaravi kestis 4–6 tsüklit, vajadusel lõpetati varem haiguse progresseerumisel või kõrvaltoimete tõttu.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba periood (PFS) hinnatuna sõltumatu hindamiskomitee (IRC) poolt. Teiseste tulemusnäitajatena hinnati üldist elulemust, uurija poolt hinnatud progressioonivaba perioodi, objektiivset ravivastust ja ravivastuse kestust (IRC hinnangul) ning kõrvaltoimete sagedust ja raskusastet.

Esmase vaheanalüüsi (mediaanne jälgimine 8,6 kuud) tulemused näitasid, et IRC-hinnangul paranes progressioonivaba periood (PFS) oluliselt tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsiooniga (skeem A: 7,6 kuud; skeem B: 7,6 kuud) võrreldes ainult keemiaraviga (skeem C: 5,5 kuud). Riskimäärade suhtarvud (HR) olid vastavalt 0,524 (95% UV: 0,370–0,742; $p < 0,001$ skeem A vs C) ja 0,478 (95% UI: 0,336–0,679; $p < 0,001$ skeem B vs C). Ravikasu ilmnis kõigis haigusstaadiumites ja PD-L1 alagruppides. Objektiivne ravivastuse määr (ORR) oli kõrgem skeemides A (73%) ja B (75%) võrreldes skeemiga C (50%). Ravivastuse kestus oli samuti pikem tislelizumabi skeemides (8,2 ja 8,6 kuud vs 4,2 kuud). OS andmed olid veel ebaküpsed.

Lõpp-analüüsi (mediaanne jälgimisperiood 16,7 kuud) tulemused kinnitasid, et tislelizumabi lisamine keemiaravile (skeemid A ja B) parandas jätkuvalt progressioonivaba perioodi (PFS) võrreldes ainult keemiaraviga (skeem C).

- Progressioonivaba periood (PFS) oli skeemis A 7,7 kuud, skeemis B 9,6 kuud ja skeemis C 5,5 kuud. Riskimäärade suhted (HR) olid vastavalt A vs C: 0,45 ja B vs C: 0,43 (mõlema korral $P < 0,0001$). Paranemine ilmnis kõigis PD-L1 alagruppides.
- Üldine elulemus (OS) oli tislelizumabi raviskeemides samuti pikem – skeem A: 26,1 kuud, skeem B: 23,3 kuud, skeem C: 19,4 kuud; HR A vs C: 0,69 ja B vs C: 0,84, arvestades *crossover*'i mõju (*post hoc* analüüs) kemoterapia grupist ülemineku korral gruppi A või B oli OS skeem A: 26,1 kuud, skeem B: 23,3 kuud, skeem C: 15,3 kuud; HR A vs C: 0,57 ja B vs C: 0,65. Objektiivne ravivastus (ORR) oli kõrgem skeemides A (74,2%) ja B (73,9%) võrreldes skeemiga C (47,9%). Täieliku ravivastuse määrad olid vastavalt A: 5,8%, B: 6,7% ja C: 0,8%.
- Ravivastuse kestus oli samuti pikem tislelizumabi sisaldavates skeemides – A: 8,4 kuud, B: 8,6 kuud ja C: 4,3 kuud.

Kokkuvõttes näitas tislelizumabi lisamine paremaid tulemusi nii PFS-i, OS-i, ORR-i kui ka ravivastuse kestuse osas.

Tislelizumabi mediaanne ravikestus oli skeemis A 32,3 nädalat ja skeemis B 30,9 nädalat. Mediaanne ravitsüklite arv oli lõplike tulemuste kohaselt mõlema skeemi korral 13¹⁷. Mediaanne keemiaravi tsüklite arv oli vastavalt ravigruppides A, B ja C 4,5; 4,0 ja 4,0 tsüklit. Igas raviskeemis oli kõige sagedasem 3. või kõrgema astme kõrvaltoime neutrofiilide taseme langus, mis vastab keemiaravi teadaolevatele toksilistele toimetele. Taotluses on teostatud kaudne ravi võrdlus pembrolizumabiga. Raviga seotud 3+ raskusastmega kõrvaltoimete esinemismäär oli tislelizumab+keemiaravi ja pembrolizumab+keemiaravi vahel võrreldav.

¹⁷ Wang J et al (2024). Tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: final analysis of the randomized, phase III RATIONALE-307 trial. ESMO open vol 9, iss 11.

Meditsiiniline ekspert märgib, et taotluses käsitletakse immuunseotud kõrvaltoimete ravi (glükokortikosteroidid), kuid keemiaravi kõrvaltoimeid pole mainitud. Kuna neid esines rohkem, võib lisada, et hematoloogilise toksilisuse (aneemia, trombotsütopeenias) korral võivad osutuda vajalikuks verekomponentide (erütrotsüütide suspensioon, trombomass) ülekanded ning neutropeenias korral granulotsüütide kolooniaid stimuleerivad faktorid. Febriilse neutropeenias raviks kasutatakse antibakteriaalsed ravimeid. Lisaks juhib ekspert tähelepanu asjaolule, et uuring, millele tervishoiuteenuse aluseks olev tõendus tugineb, on tehtud üksnes Hiina patsientidel, mistõttu on ebaselge, kas tulemused on ülekantavad teistele rahvustele. Avaldatud metanalüüs¹⁸ näitas, et Aasia patsiendid võivad saada immuunravist suuremat kasu kui mitte-Aasia patsiendid, samas kui teised andmeülekandeanalüüsid (nt RATIONALE-315)¹⁹ viitavad, et raviefekt võib olla sarnane ka Euroopa populatsioonis. Kokkuvõttes ei saa praeguste andmete põhjal kindlalt väita, et tislelizumabi efektiivsus erineb oluliselt mitte-Aasia patsientidel.

Rahvusvaheliste ravijuhendite soovitus:

Tislelizumabi ei ole veel lisatud ravisoovituseks ESMO (*European Society for Medical Oncology*) ravijuhisesse (viimane versioon 2023)²⁰. Samuti ei esine antud soovitus USA NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) ravijuhises (uuendatud 01/2025)²¹.

ESMO (2023)^{20,22} ravijuhis soovib NSCLC esimese rea raviks PD-L1 inhibiitori kasutamist kas kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga ECOG 0–1 patsientidel sõltumata PD-L1 ekspressioonist või monoravina ECOG 0–2 patsientidel, kellel on PD-L1 ekspressioon $\geq 50\%$.

Lokaalselt levinud mitteresekteeritav NSCLC (esimese rea ravi):

- Radiokemoterapia, tsisplatiinipõhine (kategooria I, A)
- Konsolideeriv ravi durvalumabiga neile, kelle haigus ei progresseerunud pärast keemiaravi (kategooria I, A)

Metastaatiline lamerakuline NSCLC (esimese rea ravi) ECOG 0-1, sõltumata PD-L1 tasemest:

- Pembrolizumab + 4-6 tsükli karboplatiin ja (nab)-paklitaksel, seejärel pembrolizumab säilitusravi (kategooria I,A; MCBS 4)
- Tsemitimab + 4-6 tsükli platinapõhise keemiaravi, seejärel tsemitimab säilitusravi (kategooria I,A; MCBS 4)
- Nivolumab + ipilimumab + 2 tsükli platinapõhise keemiaravi, seejärel nivolumab + ipilimumab säilitusravi (kategooria I,A; MCBS 4)
- Durvalumab + tremelimumab + platinapõhine keemiaravi, seejärel durvalumab säilitusravi (kategooria I,A; MCBS 4)

ECOG 0-1, PD-L1 $\geq 50\%$:

- Pembrolizumab (kategooria I,A; MCBS 5)
- Atesolizumab (kategooria I,A; MCBS 5)

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 <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/european-lung-cancer-congress-2025/transportability-of-rationale-315-trial-outcomes-to-the-european-patient-population-in-resectable-non-small-cell-lung-cancer>

²⁰ Hendriks LE et al. (2023). Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.*34(4):358-376. Link: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04785-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04785-8/fulltext)

²¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2025 – January 14, 2025. Link:

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

²² Early 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

- Tsemitplimab (kategooria I,A; MCBS 4)

ECOG 2, PD-L1 \geq 50%:

- Immuunkontrollpunkti inhibiitori monoravi (kategooria II, B)
- Atesolizumab patsientidel, kes on platinumkeemiaraviks sobimatud (kategooria I, B)

ECOG 2, PD-L1 $<$ 50%:

- Platinapõhine keemiaravi (eelistatult karboplatiin, pemetrekseid). Jätkata pemetrekseid säilitusraviga kui ECOG paraneb 0-1 tasemele. I,A (karboplatiin); II,A (pemetrekseid)
- Mono keemiaravi (kategooria I,B)

NCCN (2024)²¹ ravijuhis soovib lokaalselt levinud või metastaatiline lamerakulise NSCLC (esimese rea ravi) korral **ECOG 0-2, PD-L1 \geq 50%** eelistatult:

- Pembrolizumab (soovituse tugevus kategooria I)
- Pembrolizumab + karboplatiin + (nab)paklitakseel (kategooria I)
- Atesolizumab (kategooria I)
- Tsemitplimab (kategooria I)
- Tsemitplimab + paklitakseel + (karboplatiin või tsisplatiin) (kategooria I)

Lisaks soovitatakse:

- Nivolumab + ipilimumab + paklitakseel + karboplatiin (kategooria I)
- Tremelimumab + durvalumab + karboplatiin + nabpaklitakseel (kategooria II, B)
- Tremelimumab + durvalumab + (karboplatiin või tsisplatiin) + gemtsitabiin (kategooria II, B)

Mõningatel juhtudel on kasulik:

- Nivolumab + ipilimumab (kategooria I).

ECOG 0-2, PD-L1 1-49% on eelistatud ravivariandid:

- Pembrolizumab + karboplatiin + (nab)paklitakseel (kategooria I)
- Tsemitplimab + paklitakseel + (karboplatiin või tsisplatiin) (kategooria I)

Alternatiivselt soovitatakse:

- Nivolumab + ipilimumab + paklitakseel + karboplatiin (kategooria I)
- Nivolumab + ipilimumab (kategooria I)
- Tremelimumab + durvalumab + karboplatiin + nabpaklitakseel (kategooria II, A)
- Tremelimumab + durvalumab + (karboplatiin või tsisplatiin) + gemtsitabiin (kategooria II, A)

Teatud olukordades kasulik:

- Pembrolizumab (kategooria II, B)

Eestis ei ole nab-paklitakseel Tervisekassa poolt kopsuvähi ravis otseselt rahastatud, teenuse 265R „Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur“ hinna kalkulatsioonis on arvesse võetud paklitakseeli hinda ning eeldatud on, et arvestades paklitakseeli ja nab-paklitakseeli samaväärsust võib teenuse raames kasutada mõlemat toimeainet. Meditsiiniline ekspert toob ka välja, et erinevate uuringute alusel on platinapõhine keemiaravi paklitakseeli versus nab-paklitakseeliga sama efektiivsusega^{23,24}.

1.3. Alternatiiv

Teenuse 265R „Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur“ raames on rahastatud mitteväikerakk-kopsuvähi esimese rea ravis patsientidele platinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi (gemtsitabiin, vinorelbiin, etoposiid, paklitakseel, pemetrekseid või

²³ Paz-Ares L, et. al. (2018). Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. Nov 22;379(21):2040-2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865.

²⁴ Jotte R, et al. (2020). Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. J Thorac Oncol. Aug;15(8):1351-1360. doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.028.

dotsetakseel) ja durvalumabi monoravi lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsiendil, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1 $\geq 1\%$ tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platinapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud.

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

Teenuse **268R „Metastaatilise mitteväikerakk-kopsukasvaja ravi pembrolizumabi, plaatina ja pemetrekseedi või pembrolizumabi, karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsiooniga“** raames on rahastatud pembrolizumabi kombinatsioonravi koos platinapõhise keemiaraviga levinud mitteväikerakk-kopsukasvaja esimese rea raviks täiskasvanul, kui kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) 1–49% ja ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.

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

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-307 andmetel oli mediaan ravi kestus tislelizumab kombinatsioonis paklitakseeli ja karboplatiiniga keskmiselt 13 tsüklit, mis teeb ühe patsiendi ravi maksumuseks Tervisekassale **50 909,82 eurot**, millele lisanduvad kulud kemoteraapiale.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)²⁵ 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.

Šotimaa (SMC)²⁶ ja Kanada (CADTH)²⁷ pole samuti tislelizumabi kulutõhusust kombinatsioonravis ravimata kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsukasvaja raviks veel hinnanud.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on esitanud Tervisekassale tislelizumabi kulutõhususe hindamiseks lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi ravis teostatud kuluminimeerimise analüüsi võrdluses pembrolizumabiga ja atesolizumabiga. Analüüs on teostatud Tervisekassa kuluperspektiivist lähtuvalt. Tislelizumabi manustatakse kombinatsioonis karboplatiiniga ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga. Pembrolizumabi manustatakse PD-L1 ekspressiooni

²⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11101>

²⁶ <https://scottishmedicines.org.uk/>

²⁷ <https://www.cda-amc.ca/>

1-49% korral koos plaatinapõhise keemiaraviga; PD-L1 \geq 50% korral monoravina. Atesolizumabi kasutatakse kasvaja \geq 50% PD-L1 ekspressioonitaseme korral monoravina. Analüüsis on keemiaravi annustamise skeem tislelizumabi kombinatsioonravil vastavalt RATIONALE-307 kliinilisele uuringule. Pembrolizumabi monoravi korral on ravi kestuse aluseks KEYNOTE-024²⁸ ja KEYNOTE-042²⁹ kliinilised uuringud, kombinatsioonravi kestvuse aluseks on uuring KEYNOTE-407³⁰, atesolizumabi ravi kestuse aluseks võetud IMPower110 kliiniline uuring³¹. 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 400mg 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
Paklitakseel	<ul style="list-style-type: none"> 175 mg/m² iga 3 nädala järel (315 mg tsükliks) 	

Tabel 2. Müügiloo hoidja kulude võrdlus

Ravikomponent	Ravitsükliid	Kulu tsükli kohta (€)	Kulu kokku (€)	Ravi kogukogu (€)
Tiselizumab + karboplatiin paklitakseel	10	3 916,13	39 161,30	39 455,14
	4	73,46	293,84	
Pembrolizumab + karboplatiin paklitakseel	9,1	3 916,14 €	35 636,87	35 930,71
	4	73,46	293,84	
Pembrolizumab	10	3 916,14	39 161,40	39 161,40
Atesolizumab	8	5 047,79	40 382,32	40 382,32

Müügiloo hoidja on pembrolizumabi monoterapia ja kombineeritud ravi kulu arvutamisel lähtunud kaalutud keskmisest, mille aluseks on Aggarwal jt. läbi viidud 2016. aasta uuring³², mille alusel on võrdlusravi korral lähtutud kasvaja PD-L1 ekspressioonitasemest. Tuginedes uuringus olevatele osakaaludele, saadi pembrolizumabi \pm keemiaravi kaalutud keskmiseks kuluks **37 304,83€** patsiendi kohta, kuluneutraalsuse jaoks peaks tislelizumabi hulгимүүги ostuhind olema ca 5,5% võrra madalam. Tislelizumab võrdluses atesolizumabiga (PD-L1 \geq 50%) on tislelizumabi + keemiaravi kombinatsioonravi Tervisekassa jaoks kulusäästev ravivõimalus, hoides kokku **927,18 €** iga patsiendi kohta võrreldes atesolizumabi monoraviga.

²⁸ 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

²⁹ Mok TSK, et al. (2019). Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small cell 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

³⁰ Paz-Ares L, et al. (2020). A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. J Thorac Oncol. 2020 Oct;15(10):1657-1669. doi: 10.1016/j.jtho.2020.06.015. Jun 26. PMID: 32599071.

³¹ 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

³² Aggarwal C, et. al (2016). Prevalence of PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer screened for enrollment in KEYNOTE-001, -010, and -024. Ann Oncol. 2016;27: vi363. doi:10.1093/annonc/mdw378.14

Tervisekassal on esitatud analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

1. Tervisekassal on konfidentsiaalsed hinnalepped tootajatega pembrolizumabi (teenused 254R, 268R) ja atesolizumabi (teenus 294R) hindade osas.
2. Tervisekassa võrdleb pembrolizumabi ravi kulusid tislelizumabi kuludega, arvestades eraldi nii monoravi kui ka kombinatsioonravi keemiaraviga. Ravimite kulud on toodud tabelis 3.

Tabel 3. Tervisekassa kulude võrdlus

Ravikomponet	Ravitsükliid	Kulu tsükli kohta (€)	Kulu kokku (€)	Ravi kogukogu (€)
Tiselizumab	13	3 916,14	50 909,82	53 644,1
Teenus 265R, keemia	4	683,57	2734,28	
Tislelizumab + karboplatiin+ paklitakseel	13 4 4	3916,14 41,70 31,76	50 909,82 166,8 127,04	51 203,66
Teenus 268R, pembro+keemia	9,1			
Pembrolizumab	10			
Atesolizumab	8			

Tervisekassa kordusanalüüsi tulemusel peaks tislelizumabi kuluneutraalsuse saavutamiseks pembrolizumabi ja atesolizumabiga olema hinnalangused vastavalt 39% ja 57%, võrreldes pembrolizumab+keemiaraviga 48%, tislelizumabi ja keemiaravi komponentide eraldi arvestamisel (juhul, kui ravim läheks ühte teenusesse karboplatiini ja paklitakseeliga) veidikene madalam, hinnalangus vastavalt 36%, 55% ja 45%.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul vajaks Eestis ravi esimesel aastal ca 20 patsienti, teisel 24 ja kolmandal 32. Avaldatud Tervise Arengu Instituudi andmetel on 5-aasta (2017-2021) keskmine C33-C34 esinemisjuhtumite arv 830 patsienti aastas³³. Vähiregistri andmete järgi oli diagnoosimisel III IV staadiumi kopsuvähi patsientide osakaal 2021. aastal 60,4% (kui arvestada vaid patsiente, kelle haigusstaadiumi diagnoosi ajal on teada) ehk kokku diagnoostakse Eestis kopsuvähk III IV staadiumis umbes 502-l patsiendil aastas. Eesti Vähiregistri andmetel moodustas lamerakuline kopsuvähk Eestis aastatel 2010-2014 ca kolmandiku (34%) kõikidest kopsuvähi diagnoosidest. Nende andmete järgi on Eestis aastas umbes 171 patsienti, kellel on kaugalearenenud lamerakuline 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 40% patsientidest on lamerakulise NSCLC-ga. Seega saab Eestis anti-PD-L1 ravi mittelamerakulise NSCLC korral hinnanguliselt 40 isikut aastas. Taotleja eeldab, et esimesel aastal saavad tislelizumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi 50% (n=20), teisel aastal 60% (n=24) ja alates kolmandast

³³https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/

aastast 80% (n=32) kõigist sobilikest patsientidest. Prognoosis on arvestatud keskmiselt 33 nädala ehk 11 ravitsükliga. Täpsem jaotus PD-L1 inhibiitorite vahel sõltub müügiloahoidjate turundustegevusest ning on seetõttu Tervisekassa hinnangul prognoosimatu.

Meditšiinline ekspert toob välja, et PD-L1 $\geq 50\%$ puhul jääb olenemata tislelizumabi lisandumisest või mittelisandumisest tervishoiuteenuste loetellu tõendus põhjuselt alla praegusele esmavaliku raviks kasutusel olevale PD-1 monoteraapiale (254R, 294R). Samas annab antud tervishoiuteenuse lisamine võimaluse kasutada immuunravi kombinatsioonis keemiaraviga patsientidel, kelle vähirakkudes ei esine PD-L1 ekspressiooni. Siiani on nende patsientide ravivalikuks olnud ainult keemiaravi.

Lähtudes taotleja esitatud patsientide arvu prognoosist ja punktis 2 arvatud ühe patsiendi ravi maksumusest, kaasneks tislelizumabi hüvitamisega ravikindlustuse eelarvele kulu esimesel aastal ca 1 018 196 eurot (20 patsienti) ja kolmandal aastal ca 1 629 114 eurot (32 patsienti), samas väheneks Tervisekassa kulu atesolizumabile ja pembrolizumabile, võttes eelnevat arvesse oleks lisakulu tislelizumabile esimesel aastal ca 463 840€ ja kolmandal aastal ca 742 144€. 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 väär- 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 tiselizumabi hüvitamine kombinatsioonis karboplatiiniga ja kas paklitakseeli (või nab-paklitakseeliga)* põhjendatud esmavaliku raviks täiskasvanutele lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidele, kellel on kas lokaalselt levinud haigus, mille korral ei ole raviplaanis kirurgiline reseksioon ega platinapõhine radiokemoteraapia, või metastaatiline haigus.

* Nab-paklitakseel ei ole rahastatud Tervisekassa poolt kopsuvähi ravis.

5. Kokkuvõte

		Selgitused
Teenuse nimetus	Lamerakulise mitteväikerakk-kopsukasvaja ravi tislelizumabiga, kolmenädalane ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Beigene Ireland Limited	
Teenuse alternatiivid	Teenused: 265R „Kopsukasvajate kemoteraapiakuur“ 254R „Pembrolizumabi monoravi, kolmenädalane ravikuur“ 294R „Kaugelearenenud kopsukasvaja ravi atesolizumabiga 1. reas, kolmenädalane ravikuur“ 268R „Metastaatilise mitteväikerakk-kopsukasvaja ravi pembrolizumabi, platinaga ja pemetrekseedi või pembrolizumabi, karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsiooniga“	
Kulutõhusus	Alternatiivina on patsientidele kättesaadavad monoravina pembrolizumab ja atesolizumab, pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga. Taotletava hinna juures ei saa tislelizumabi ja kemoteraapia kombinatsioonravi kulutõhusaks pidada, selle saavutamiseks oleks vajalik hinnalangus pembrolizumabi ja atesolizumabiga vähemalt vastavalt 39% ja 57%, võrreldes pembrolizumab+keemiaraviga 48%, keemiaravi komponentide eraldi	

	arvestamisel (juhul, kui ravim läheks ühte teenusesse karboplatiini ja paklitakseeliga) veidikene madalam, hinnalangus vastavalt 36%, 55% ja 45%.	
Omaosalus	Ei	
Vajadus	Taotleja prognoosib esimesel aastal 20, teisel 24 ja kolmandal 32, 220-352 ravitsükli aastas.	Kuna patsientide prognoos ja ravi pikkus on küllaltki ebakindel, tuleks Tervisekassa hinnangul seada lepinguline eelarvelagi
	Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 220-352 (ravitsüklike arv patsiendi kohta on 11).	
Teenuse piirhind	1 ravitsükli maksumus: ühe patsiendi kohta minimaalselt 3 916,14 eurot.	
Kohaldamise tingimused	Esmavaliku ravi lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidele, kellel on kas lokaalselt levinud haigus, mille korral ei ole raviplaanis kirurgiline reseksioon ega plaatinapõhine radiokemoterapia, või kellel on metastaatiline haigus.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Lisakulu tislelizumabile esimesel aastal ca 463 840€ ja kolmandal aastal ca 742 144€.	Sellele lisanduks kulu kemoterapiale.
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Beigene Ireland Limited taotleb ravimi tislelizumab rahastust uue tervishoiuteenusena kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidele, kellel on kas lokaalselt levinud haigus ning ei ole raviplaanis kirurgiline reseksioon ega plaatinapõhine radiokemoterapia, või kellel on metastaatiline haigus. Kolmanda faasi kliinilises uuringus RATIONALE-307 saavutas tislelizumab kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga lamerakulise NSCLC esimese rea ravis statistiliselt ja kliiniliselt olulise kasu võrreldes ainult keemiaraviga. PFS oli tislelizumab + karboplatiin + paklitakseel raviskeemiga 7,7 kuud, tislelizumab + karboplatiin + nab-paklitakseel raviskeemiga 9,6 kuud ja karboplatiin + paklitakseel raviskeemiga 5,5 kuud. Üldine elulemus (OS) vastavalt 26,1 kuud, 23,3 kuud ja 19,4 kuud. Tislelizumab suurendas ka ravivastuse määra: objektiivne ravivastus oli tislelizumabi ja keemiaravi puhul 74,2% ja 73,9% keemiaravi puhul 47,9%. Ravijuhenditest tislelizumab puudub, sest need on avaldatud enne tislelizumabi heaks kiitmist Euroopa Ravimiameti ja FDA poolt. Lisakulu oleks tislelizumabile esimesel aastal ca 462 783€ ja kolmandal aastal ca 740 453€. Nab-paklitakseel ei ole Tervisekassa poolt kopsuvähi ravis rahastatud. Erinevate uuringute alusel on plaatinapõhine keemiaravi paklitakseeli versus nab-paklitakseeliga sama efektiivsusega. Alternatiivina on patsientidele kättesaadavad monoravina pembrolizumab ja atesolizumab ning pembrolizumab koos keemiaraviga. Taotletava hinna juures ei saa tislelizumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi kulutõhusaks pidada, selle saavutamiseks oleks vajalik hinnalangus pembrolizumabi ja atesolizumabiga vähemalt vastavalt 39% ja 57%, võrreldes pembrolizumab+keemiaraviga 48%, keemiaravi komponentide eraldi arvestamisel (juhul, kui ravim läheks ühte teenusesse karboplatiini ja paklitakseeliga) veidikene madalam, hinnalangus vastavalt 36%, 55% ja 45%. Tislelizumab kombinatsioonis keemiaraviga on täiendav ravivalik (A) PD-L1 antikehade monoravi kõrval PD-L1 $\geq 50\%$ patsiendirühmas ja (B) PD-L1 antikehade kombinatsioonide kõrval ECOG 0-1 patsiendirühmas olenemata PD-L1 ekspressioonist. Meditsiiniline ekspert toob välja, et uuring, mis on antud tervishoiu teenuse aluseks, on tehtud ainult Hiina populatsioonil. Ei ole teada, kas rahvusest ja geoloogilisest piirkonnast tulenevalt võib see ravi tulemusi mõjutada. Euroopa Kopsuvähi Kongressil avaldati posterettekanne, kus kanti üle ainult Hiina populatsioonil läbi viidud RATIONALE 315 perioperatiivse tislelizumab tulemused Euroopa populatsioonile. Leiti, et nii sündmusevaba elulemus, laialdane patoloogiline ravivastus ja patoloogiline täisravivastus oli kohaldatav Euroopa populatsioonile. Kokkuvõttes, toetudes praegusele tõendus põhisele, ei saa kindlalt väita, et tislelizumabi efekt erineb oluliselt mitte Aasia populatsioonil.</p>	