

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

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Taotluse eesmärk on tislelizumabi lisamine tervishoiuteenuste loetellu monoterapiiana lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks pärast eelnevat plaatinapõhist ravi.

Kolmanda faasi randomiseeritud, kontrollitud, avatud kliiniline uuring **RATIONALE-303** (NCT03358875) näitas, et tislelizumabi kasutamisel saavutati **statistiliselt ja kliiniliselt oluline üldise elulemuse paranemine** võrreldes dotsetakseeliga, olenemata kasvaja PD-L1 ekspressioonitasemest [1].

- **Tislelizumab pikendas üldist elulemust (OS).** Mediaanne OS tislelizumabi rühmas oli **16,9 kuud** (95% CI: 15,2–19,1), dotsetakseeli rühmas **11,9 kuud** (95% CI: 9,6–13,5), HR = 0,66 (95% CI: 0,56–0,79). 24-kuu **OS-i määrad** olid tislelizumabi rühmas 36,8% ja dotsetakseeli rühmas 23,7%.
- **Tislelizumab pikendas progressioonivaba elulemust (PFS).** Tislelizumabi rühmas oli mediaanne PFS 4,2 kuud (95% CI: 3,9-5,5) ja dotsetakseeli rühmas 2,6 kuud (95% CI: 2,2-3,8), HR = 0,63 (95% CI: 0,53-0,75).
- **Tislelizumab parandas ka ravivastuse määra ning kestust.** Objektiivse ravivastuse määr oli tislelizumabi ja dotsetakseeli rühmas vastavalt 22,6% (95% CI: 19,1–26,4) ja 7,1% (95% CI: 4,3-10,8), ravivastuse kestus vastavalt 13,5 kuud (95% CI: 8,5–19,6) ja 6,0 kuud (95% CI: 2,1–7,2).
- **Tislelizumabi ravi oli patsientide poolt hästi talutav,** vähendades hoolimata üle kahe korra pikemast ravi kestusest oluliselt ≥ 3 raskusastmega kõrvaltoimete riski võrreldes dotsetakseeli raviga: tislelizumabi ravirühmas esines ≥ 3 raskusastmega kõrvaltoimeid 42,1% patsientidel, dotsetakseeli rühmas 74,8% patsientidel.

Mitme erineva PD-1 raja vastase ravimi kättesaadavaks tegemine teises ravireas 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 monoterapiiana on näidustatud täiskasvanutele lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks pärast eelnevat plaatinapõhist ravi. EGFR-mutantse või ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid peavad enne tislelizumabi manustamist olema saanud ka sihtmärkravi.
---	--

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C34 - Bronhi ja kopsu pahaloomuline kasvaja
---	---

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Käesolev taotlus käsitleb **mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC) teise rea ravi.**

Kopsuvähk on teine kõige sagedamini diagnoositav vähivorm ja kõige sagedasem vähiga seotud surmapõhjus maailmas [2], kusjuures NSCLC moodustab 80-85% kõigist uutest kopsuvähi juhtudest [3]. NSCLC jaguneb omakorda lamerakuliseks (SQ) ja mittelamerakuliseks (NSQ) kartsinoomiks [4].

Epidemioloogia

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

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

Igal aastal sureb Eestis kopsuvähi tõttu ligikaudu 600 inimest, kellest 75% on mehed [7]. Perioodil 2017-2021 oli kopsuvähi vanuse järgi standardiseeritud ühe- ja viieaastane suhteline elulemus vastavalt meestel 42% ja 17% ning naistel 54% ja 29% [6]. Enam kui pooled kopsuvähi juhtudest diagnoositakse lokaalse levikuga (III) või metastaasidega (IV) staadiumis (Tabel 1) [6].

Tabel 1. Hingetoru-, bronhi- ja kopsuvähi esmajuhtude jaotus leviku järgi diagnoosimisel Eestis 2021. aastal [6].

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

Patogenees ja kliiniline pilt

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

Inimese individuaalne geneetiline vastuvõtlikkus ja keskkonnast tulenevate mõjurite kompleksne koostoime on see, mis viib kopsuvähi tekke molekulaarsete põhjusteni. Kopsuvähk areneb läbi geneetiliste ja epigeneetiliste muutuste, sealhulgas dereguleeritud signaaliradade [3]. Suitsetamine on suurim riskitegur kõigi peamiste kopsuvähi histoloogiliste tüüpide puhul [8], üle 84% uutest naispatsientidest ja 90% meespatsientidest on varasemalt suitsetanud [9]. Täiendavad riskitegurid hõlmavad passiivset suitsetamist, kokkupuudet kantserogeenidega töökohal, kokkupuudet elukeskkonna raadonikiirgusega, õhusaastet, vananemist, toitumist, kokkupuudet kiirgusega, alkoholi tarbimist või rasvumist [10].

Enamasti elavad kopsuvähiga patsiendid aastaid diagnoosimata, kuna tihti varajases kopsuvähi staadiumis sümptomid puuduvad või on leebed. Sümptomite tekkeks on kopsuvähk tihti juba kaugelarenenud ja metastaaside risk on kõrge. Kopsuvähi kõige sagedasemad sümptomid on köha, valu rinnus, düspnoe (hingamisraskused), häälekähedus, kaalulangus, isutus, palavik, nõrkus, ja kõige spetsiifilisem sümptom, hemoptüüs (veriköha) [11,12]. Need sümptomid on põhjustatud lokaalsest kasvajast, piirkondlikust või kaugemast metastaasist või kaugetest mõjudest, mis ei ole seotud metastaasidega (nt paraneoplastilised sündroomid) [11]. Tabel 2 annab ülevaate kopsuvähi levinumatest kliinilistest ilmingutest [13].

Tabel 2. Levinumad kopsuvähi sümptomid.

Sümptomid	
Lokaalsest kasvajast tulenevad	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ebamugavus rinnus ▪ Köha 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Düspnoe ▪ Hemoptüüs
Rindkeresisesest levikust tulenevad	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rindkere seina invasioon ▪ Söögitoru sümptomid ▪ Horneri sündroom ▪ Pancoast-i kasvaja 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vahelihase närvi halvatus ▪ Pleuraefusioon ▪ 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 [14,15]. TNM raamistik hindab kasvaja suurust ja omadusi (T=*tumour*, kasvaja), vähi leviku ulatust lokaalsesse lümfisõlmede süsteemi (N=*node*, lümfisõlm) ja metastaaside olemasolu kaugemates kudedes või organites (M = *metastaasis*, metastaas). TNM komponentide tulemustel määratakse üldine staadium 0 kuni IV [14,15]. Tislelizumab on näidustatud mitteresekteeritavale naaberelundite haaratusega NSCLC-le, mis vastab staadiumile IIIB/IIIC (ühendatud kui IIIB 7. väljaandes) ja on levinud lähedalasuvatesse lümfisõlmedesse, ning metastaatilisele NSCLC-le, mis vastab staadiumile IVA/IVB (ühendatud kui IV 7. väljaandes) 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 [16], Eestis moodustasid kõri-, hingetoru-, bronhi- ja kopsuvähist põhjustatud surmad (n=600) 17,7%-i kõigist vähisurmatest 2023. aastal [17]. NSCLC suremus on hinnanguliselt sarnane üldise kopsuvähiga, sõltumata histoloogiast, kuna 85% kopsuvähi juhtudest on NSCLC [3]. Retsidiveerunud NSCLC puhul on hinnanguline 5-aastane elulemus vahemikus 8% kuni 15% (keskmine OS 8-12 kuud) sõltuvalt ravivalikust [18,19]. Eestis on 2017-2021 andmete järgi kopsuvähi keskmine 5-aasta elulemus 21% [6].

NSCLC patsientide kehv elulemus rõhutab prognostiliste tegurite väljaselgitamise tähtsust, mis võiksid suunata individuaalseid raviotsuseid ja seega parandada patsientide ravivastust ja elulemust [20]. Üheks kõige reprodutseeritavamaks prognostiliseks markeriks loetakse kasvaja staadiumit, mille puhul kõik kolm kasvaja tunnust (TNM: kasvaja suurus, lümfisõlmede haaratus ja metastaasid) mõjutavad haiguse prognoosi [21]. 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 [22]. Mitteresekteeritava NSCLC korral soovivad ravijuhised alati PD-L1 ekspressioonitaseme analüüsi ja sellest sõltuvalt erinevaid raviskeeme [23].

Ravimeetodid

Kaugelearenenud haiguse puhul keskendub ravistrateegia peamiselt elukvaliteedi ja elulemuse parandamisele. Patsientidel, kellele esimeses reas manustati vaid keemiaravi ja kellel pole vastunäidustatud immuunravi kasutamine, on ESMO poolt tugevaima I,A soovitusena näidustatud anti-PD-1/PD-L1 antikehade monoravi.

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 [14,24].

Teise rea ravistrateegia on mõjutatud esimeses reas saadud ravist [24].

- Esimese rea ravina on soovitatud mitteresekteeritava NSCLC patsientidele ravi PD-1 raja vastaste antikehadega. Üldiselt soovitatakse kaaluda teise rea raviks sel juhul keemiaravi, kui patsiendi ECOG skoor on 0 – 2 ja puuduvad tõsised kaasuvad haigused. Soovituse tugevuseks antud I,A – II,A sõltuvalt konkreetsest raviskeemist, kopsuvähi alatüübist ja esimese rea ravist.
- Juhul kui ravi anti-PD-1 antikehadega on toonud patsiendile kliinilist kasu (PD-1 antikehadega ravi katkestati varem, kuid mitte progressiooni või tõsise toksilisuse tõttu), on soovitatud kaaluda **uut ravi PD-(L)1 antikehadega**, soovitusena III,B.
- Patsientidel, kellele esimeses reas manustati vaid keemiaravi ja kellel pole vastunäidustatud immuunravi kasutamine, on ESMO poolt tugevaima I,A soovitusena näidustatud **anti-PD-1/PD-L1 antikehade monoravi**, kliinilise kasu skooriks (*magnitude of clinical benefit score*, MCBS) on antud 5.

Euroopas on kopsuvähi korral heaks kiidetud anti-PD-(L)1 ravidena nivolumab, pembrolizumab, atesolizumab ja tislelizumab ning need ravimid on valikraviks enamikele kaugelearenenud eelnevalt ravitud PD-(L)1 inhibiitor-naaiivsetele patsientidele, olenemata PD-L1 ekspressioonitasemest (pembrolizumabi ainult PD-L1 \geq 1%).

Eestis on kaugelearenenud kopsuvähi teise rea raviks PD-1 raja inhibiitoritest saadaval atesolizumab.

Detailsed ESMO ravijuhised on esitatud peatükis 5.2.

Katmata ravivajadus

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

Kopsuvähk on neljas kõige sagedamini esinev kasvaja ja juhtiv vähisuremuse põhjus Eestis, omades seega olulist ühiskondlikku mõju. Kaugelearenenud NSCLC-ga kaasneb patsiendi jaoks märkimisväärne haiguskoormus, mis on tingitud suurest metastaaside tekkeriskist, halvast prognoosist ja tervisest sõltuva elukvaliteedi märgatavast langemisest [25,26].

Kaugelearenenud NSCLC puhul kasutatakse esimese rea ravina tihti keemiaravi, Euroopas ligikaudu 40%-l patsientidest [27], kellest ligi pooled saavad hiljem ka teise rea ravi [28,29].

Kaugelearenenud NSCLC patsientidele, kes on keemiaravi järgselt progresseerunud, on peamiseks soovitusena ravi PD-(L)1 inhibiitoritega, mis on näidanud suurenenud kliinilist kasu ja elulemust

võrreldes teise rea keemiaraviga [18,19,30].

Parimate võimalike ravitulemuste tagamiseks on oluline tuvastada optimaalseim raviskeem. Vastavalt ESMO soovitusetele valitakse raviskeem iga patsiendi jaoks individuaalselt, võttes arvesse histoloogiat, patsiendi vanust, ECOG staatust, kaasuvaid haiguseid ning patsiendi eelistusi [24,31]. Seega on oluline teha kättesaadavaks erinevad NSCLC ravimeetodid, et võimaldada iga patsiendi jaoks optimaalseima ravivõimaluse määramine.

Lisaks on kopsuvähk hinnatud üheks kõige kallimaks vähitüübiks maailmas [26]. 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 [32]. Seega on turul katmata vajadus kulutõhusate immuunravide järele, mis suudaksid oluliselt parandada elulemust, tagada kõrget ravivastuse määra ja parandada tervisega seotud elukvaliteeti. Mitme erineva PD-1 raja vastase ravimi kättesaadavaks tegemine teises ravireas 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 „NSCLC tislelizumab“, valikukriteeriumiks oli III-faasi avaldatud uuring teise rea ravis.

Otsingu tulemusel leiti 2 vastet:

- Zhou C, Huang D, et al., Tislelizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC (RATIONALE-303): A Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *J Thorac Oncol.* 2023 Jan;18(1):93-105. doi: 10.1016/j.jtho.2022.09.217 [1].
- Huang D, Zhou C, et al., The effects of tislelizumab treatment on the health-related quality of life of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Med.* 2023 Aug;12(16):17403-17412. doi: 10.1002/cam4.6361 [33].

Mõlemad vastad kajastasid tulemusi 3. faasi **RATIONALE-303** uuringust (NCT03358875), uuringu tulemusi kajastati ka ESMO 2022. aasta kongressil [34].

Käesoleva taotluse aluseks on võetud RATIONALE-303 uuring, mis oli randomiseeritud avatud 3. faasi kliiniline uuring ja milles hinnati eelnevalt ravitud kaugelearenenud NSCLC patsientide seas tislelizumabi efektiivsust ja ohutust võrreldes dotsetakseeli raviskeemiga.

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

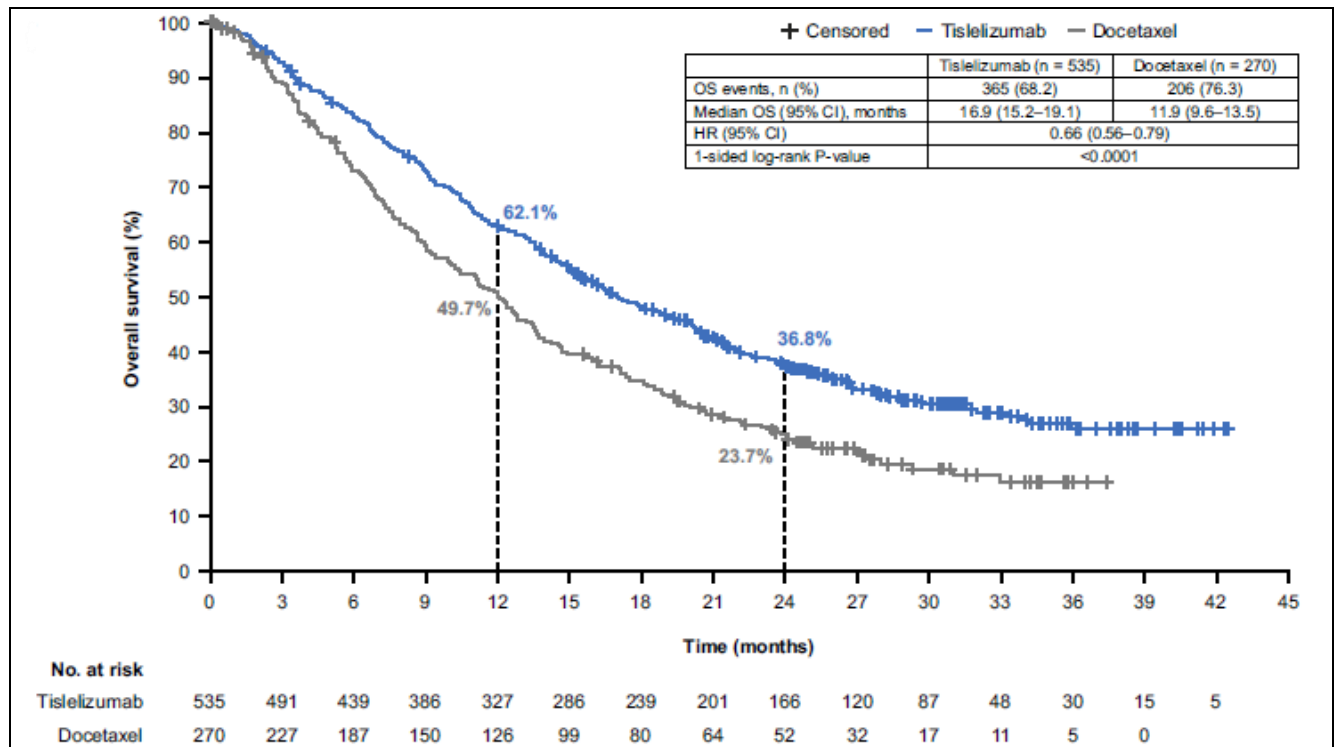
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Uuring **RATIONALE-303** hõlmas histoloogiliselt kinnitatud lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC patsiente, nii lamerakulise kui mittelamerakulise alavormiga, kes olid varasemalt saanud platinapõhist keemiaravi (kuni 2 eelnevat ravirida lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC vastu), kellel oli toimunud progressioon ning kelle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor oli 0-1, olenemata PD-L1 ekspressioonitasemest.

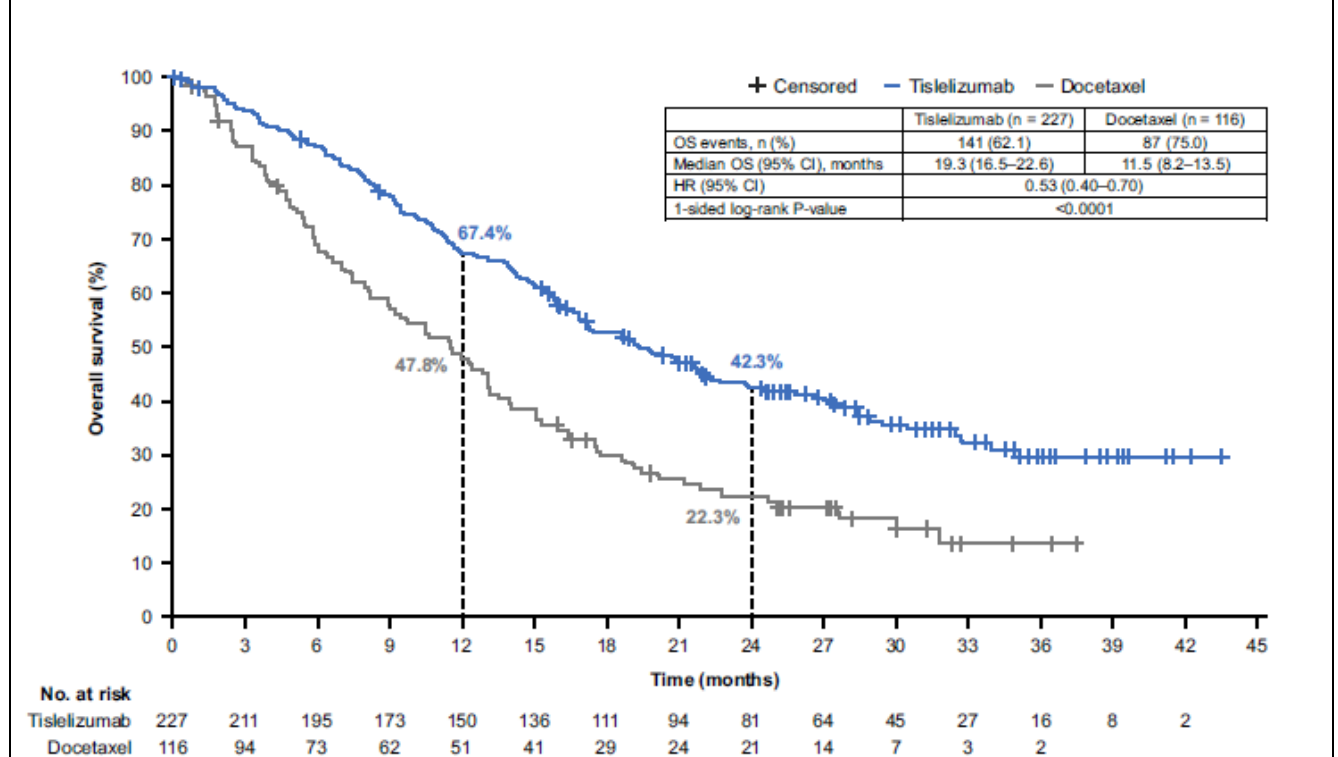
Uuringusse ei kaasatud patsiente, kes olid varem saanud metastaatilise NSCLC ravi dotsetakseeliga, kes olid saanud PD-1, PD-L1 või CTLA-4 vastu suunatud immuunravi, või kellel olid

	<p>teadaolevad EGFR või ALK positiivsed mutatsioonid.</p> <p>Uuringusse kaasati 805 patsienti, kes jagati randomiseeritud 2 raviskeemi vahel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tislelizumabi monoravi (n=535) • Dotsetakseeli monoravi (n=270) <p>Randomiseerimine stratifitseeriti histoloogia järgi (lamerakuline versus mittelamerakuline), ravivaliku järgi (teine versus kolmas valik) ja PD-L1 ekspressiooni järgi kasvajakudedes ($\geq 25\%$ versus $< 25\%$).</p> <p>13 patsienti (1 tislelizumabi ja 12 dotsetakseeli rühmas) olid randomiseeritud, kuid ei saanud uuringu ravi. Need patsiendid kaasati ITT (<i>intention to treat</i>, ravikavatsuslikud) populatsiooni kuid jäeti välja ohutusanalüüsi rühmast.</p> <p>Patsientide keskmised ravieelsed näitajad olid ravikavatsuslikus populatsioonis ravirühmade vahel üldiselt tasakaalus.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vanuse mediaan oli 61 aastat (vahemik: 28a-88a). • 67,6% patsientidest olid < 65-aastased. • Mehi oli uuringus osalejatest 77,3% ja naisi 22,7%. • Etnilise tausta poolest olid 80,0% Aasia päritolu, 17,0% valgenahalised ja 3% muu päritoluga. • Ravieelne ECOG staatus oli 21% osalejatest 0 ning 79% osalejatest 1. • 70% patsientidest olid praegused või endised suitsetajad. • Histoloogiliselt oli tegu 46%-l tegu lamerakulise ja 54%-l mittelamerakulise NSCLC-ga. • Haiguse staadium oli 15% patsientidest lokaalselt levinud ja 85% patsientidest metastaasidega. • PD-L1 ekspressiooni tase kasvajakudedel oli 57% patsientidel $< 25\%$ ja 43% patsientidel $\geq 25\%$. • 85% uuringu patsientide jaoks oli uuringu käigus saadud ravi teise rea ravi, 15% patsientide jaoks kolmanda rea ravi. • Kinnitatud kaugmetastaase esines ravi alguses 30% patsientidel luudes, 13% maksas ja 7% ajus.
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Tislelizumabi rühma patsientidele manustati 200 mg tislelizumabi iga 3 nädala tagant intravenoosselt kuni haiguse progresseerumiseni (vastavalt RECIST-i versioonile 1.1), talumatu toksilisuse tekkeni või patsiendi nõusolekust loobumiseni.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Doksetakseeli rühma patsientidele manustati 75 mg/m ² dotsetakseeli iga 3 nädala tagant intravenoosselt kuni haiguse progresseerumiseni (vastavalt RECIST-i versioonile 1.1), talumatu toksilisuse tekkeni või patsiendi nõusolekust loobumiseni.
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuringu [1] lõpp-analüüsi ajaks oli mediaanne jälgimisaeg tislelizumabi ravirühmas 16,0 kuud (vahemikus 0,3 – 43,5 kuud) ning dotsetakseeli ravirühmas 10,7 kuud (vahemikus 0,03 – 38,3

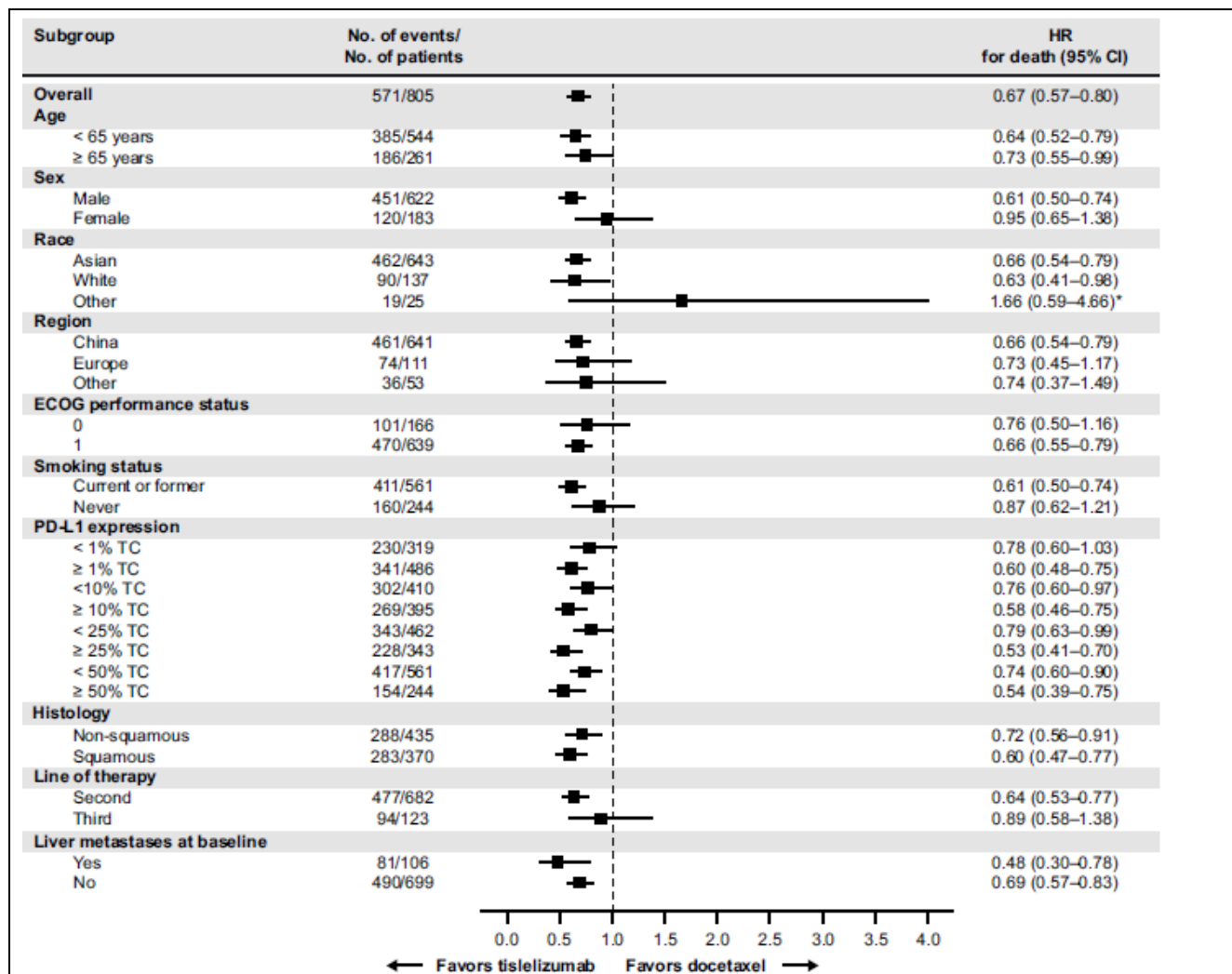
	<p>kuud). Selleks ajaks oli ravi jätkamas tislelizumabi rühmas 12,3% (n=66) ja dotsetakseeli rühmas 1,1% (n=3) patsientidest.</p> <p>Mediaanne järelkontrolli aeg Kaplani-Meieri pöördmetoodika järgi lõppanalüüsi ajal oli 31,1 kuud tislelizumabi rühmas ja 27,9 kuud dotsetakseeli rühmas.</p> <p>Kasvajad hinnati radioloogiliselt ravi alguses ja iga 9 nädala tagant (± 7 päeva) esimese 12 kuu jooksul ning seejärel iga 12 nädala tagant (± 7 päeva).</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	<p>Uuringu esmased topelttulemusnäitajad olid üldine elulemus (<i>overall survival, OS</i>) kogu ravikavatsuslikus populatsioonis (<i>intention to treat, ITT</i>) ja PD-L1 $\geq 25\%$ ekspressioonitasemega alagrupis.</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Tislelizumabi kasutamisel saavutati statistiliselt ja kliiniliselt oluline OS paranemine võrreldes dotsetakseeliga, seda nii ITT populatsioonis kui ka PD-L1 $\geq 25\%$ alarühmas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT populatsioonis oli tislelizumabi rühmas mediaanne OS 16,9 kuud (95% CI: 15,2–19,1), dotsetakseeli rühmas 11,9 kuud (95% CI: 9,6–13,5), HR = 0,66 (95% CI: 0,56–0,79) (Joonis 1). • 12- ja 24-kuu OS-i määrad (ITT) olid tislelizumabi rühmas vastavalt 62,1% ja 36,8%, dotsetakseeli rühmas 49,7% ja 23,7%. • PD-L1 $\geq 25\%$ alapopulatsioonis oli tislelizumabi rühmas mediaanne OS 19,3 kuud (95% CI: 16,5–22,6), dotsetakseeli rühmas 11,5 kuud (95% CI: 8,2–13,5), HR = 0,53 (95% CI: 0,40–0,70, $p < 0,0001$) (Joonis 2). • 12- ja 24-kuu OS-i määrad (PD-L1 $\geq 25\%$) olid tislelizumabi rühmas vastavalt 67,4% ja 42,3%, dotsetakseeli rühmas 47,8% ja 22,3%. • OS paranemist tislelizumabi rühmas võrreldes dotsetakseeliga täheldati enamikes patsientide alarühmades (Joonis 3), sealhulgas kõigil PD-L1 ekspressiooni tasemetel, erinevate histoloogiatega ning patsientidel, kellel oli algtasemel maksametastaasid. Sarnast OS-kasu täheldati nii Aasia päritolu kui ka valgete patsientide seas.



Joonis 1. Üldine elulemus (OS) kogu ravipopulatsioonis (ITT, *intention to treat*).



Joonis 2. Üldine elulemus (OS) PD-L1 \geq 25% populatsiooni alarühmas.



Joonis 3. Ravi mõju OS-le erinevates patsientide alarühmades.

4.2.7 Teised tulemusnäitajad

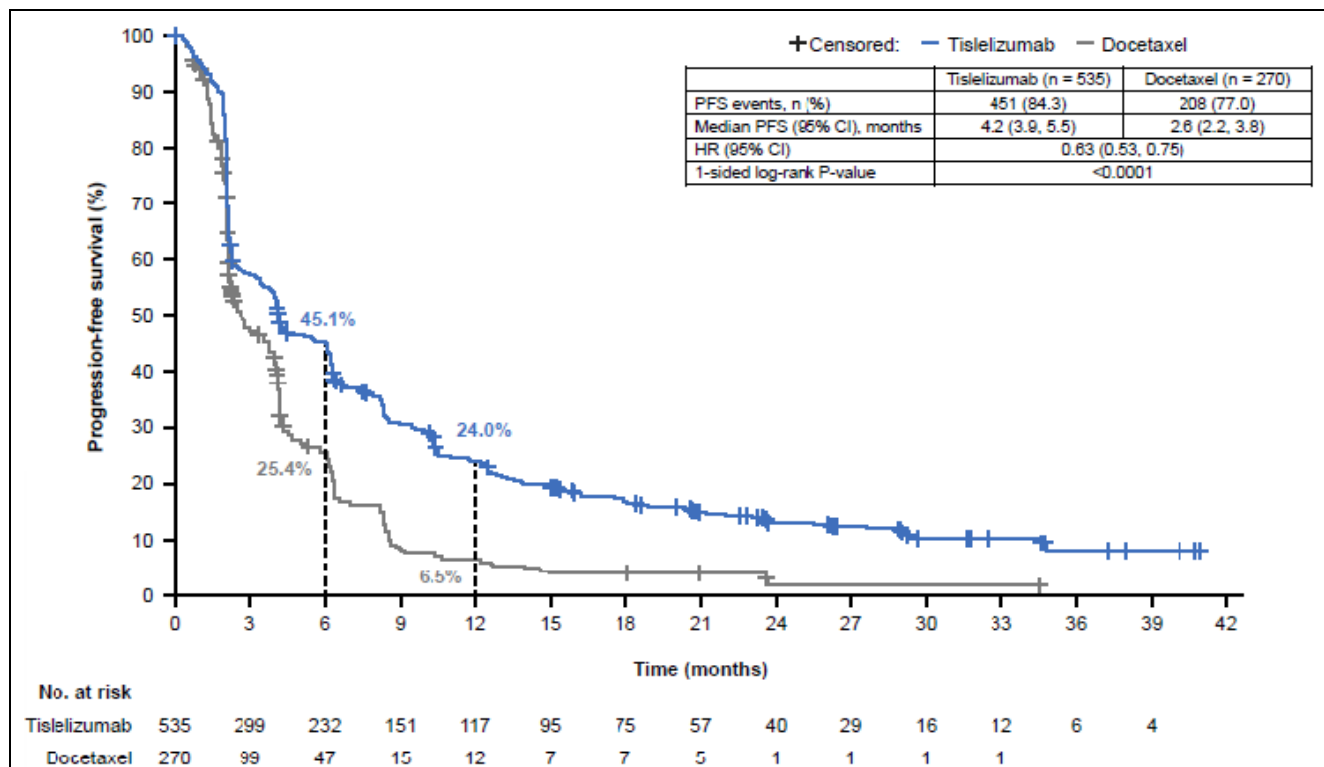
Teiseste tulemusnäitajatenä arvestati:

- Progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS) vastavalt uurija hinnangule
- Objektivne ravivastus (*objective response rate*, ORR)
- Ravivastuse kestus
- Tervisega seotud elukvaliteet
- Ravi ohutus

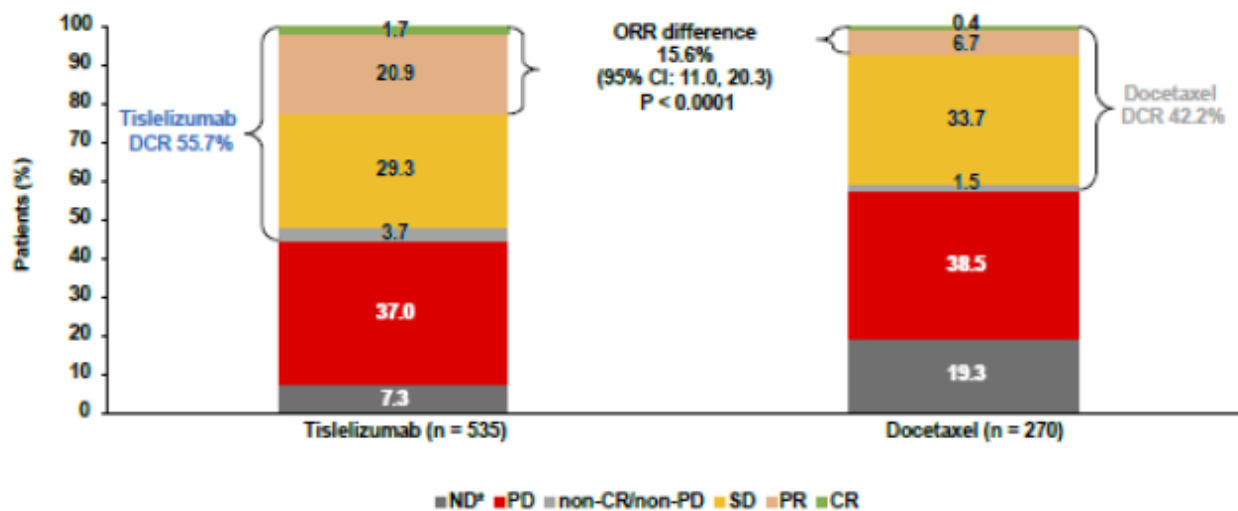
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

- **PFS pikenes tislelizumabi kasutades**, ITT populatsioonis oli tislelizumabi rühmas mediaanne PFS **4,2 kuud** (95% CI: 3,9-5,5) ja dotsetakseeli rühmas **2,6 kuud** (95% CI: 2,2-3,8), HR = 0,63 (95% CI: 0,53-0,75, p<0,0001; Joonis 4), PD-L1 ≥ 25% alarühmas HR = 0,37 (95% CI: 0,28–0,49, p<0,0001).
- **Tislelizumab parandas ORR-i**, ITT populatsioonis oli ORR tislelizumabi ja dotsetakseeli rühmas vastavalt **22,6%** (95% CI: 19,1–26,4) ja **7,1%** (95% CI: 4,3-10,8), (Joonis 5); PD-L1 ≥ 25% alarühmas vastavalt 37,4% (95% CI: 31,3-44,1) ja 6,9% (95% CI: 3,0-13,1).

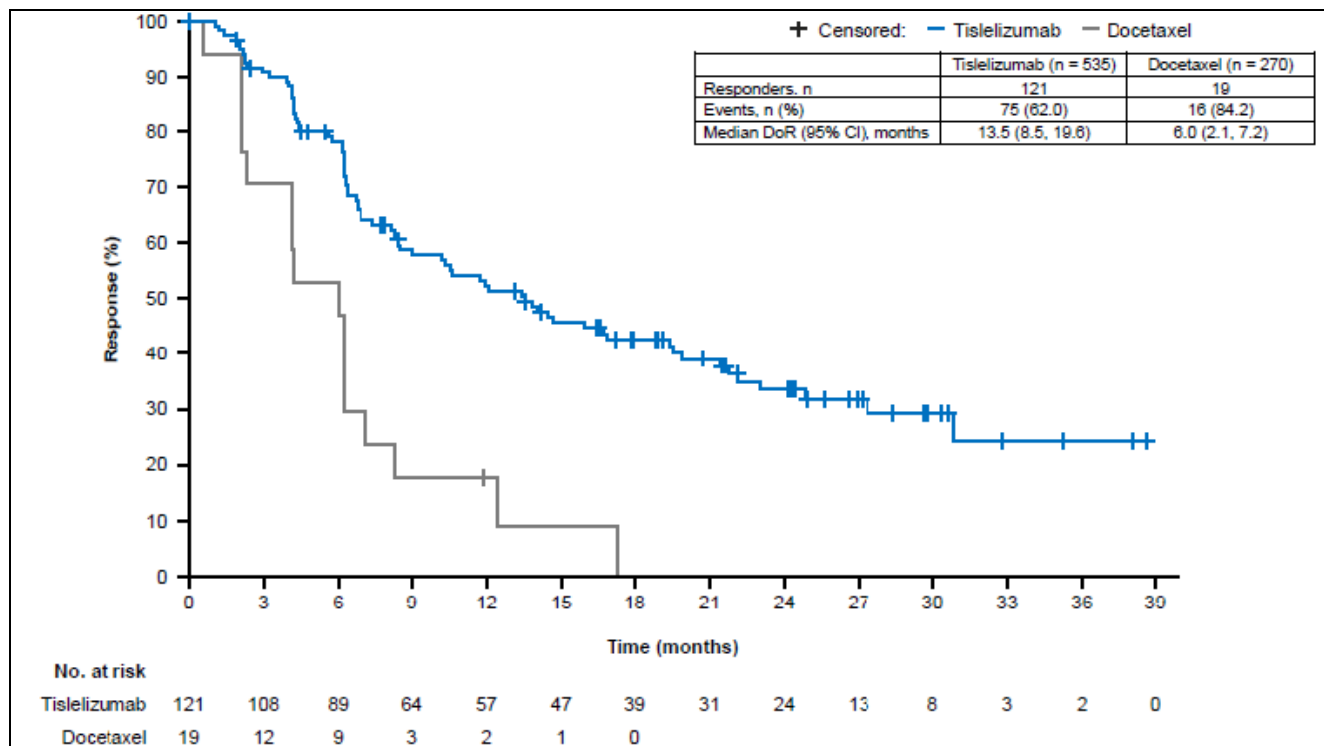
- **Tislelizumab pikendas ravivastuse kestust**, ITT populatsioonis oli ravivastuse kestus tislelizumabi ja dotsetakseeli rühmas vastavalt **13,5 kuud** (95% CI: 8,5–19,6) ja **6,0 kuud** (95% CI: 2,1–7,2) (Joonis 6), PD-L1 \geq 25% alarühmas vastavalt 11,9 kuud (95% CI: 8,3–19,6) ja 4,2 kuud (95% CI: 0,6–6,1).
- **Kõrvaltoimeid esines enamikel patsientidel**- 96,8% (n=517) tislelizumabi ja 98,4% (n=254) dotsetakseeli rühma patsientidel esines vähemalt üks ravist tulenev kõrvaltoime (**TEAE**, *treatment emergent adverse event*) (Tabel 3).
 - Raskusaste \geq 3 kõrvaltoimeid esines vähem tislelizumabi ravirühmas (42,1%, n= 225) võrreldes dotsetakseeli rühmaga (74,8%, n=193).
 - Tõsiseid kõrvaltoimeid esines tislelizumabi rühmas 34,5% (n=184) ja dotsetakseeli rühmas 32,6% (n=84) patsientidel.
 - Ravi katkestamiseni viisid TEAE-d tislelizumabi rühmas 12% (n=64) ja dotsetakseeli rühmas 13,2% (n=34) patsientidel.
 - Surma põhjustasid TEAE-d 46 patsiendil- 34 patsiendil tislelizumabi rühmas (6,4%) ja 12 patsiendil dotsetakseeli rühmas (4,7%).
 - Immuunsusega seotud TEAE-d (kõik raskusastmed) esines tislelizumabi ravirühmas 18,9% patsientidel, neist sagedaseimad olid hüpotüroidism (7,9%), pneumoniit (4,5%) ja immuunvahendatud kopsuhaigus (1,3%) (Tabel 3).



Joonis 4. Progressioonivaba elulemus (PFS) kogu ravipopulatsioonis (ITT, *intention to treat*).



Joonis 5. Uurija poolt hinnatud ravivastus, vastavalt RECIST v1.1-le, ITT populatsioon. CR, täielik ravivastus (*complete response*); DCR, haiguse kontrolli määr (*disease control rate*); ND, mittemääratav (*could not be determined*), ORR, objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*); PD, progresseeruv haigus (*progressive disease*); PR, osaline ravivastus (*partial response*); SD, stabiilne haigus (*stable disease*).



Joonis 6. Uuriija poolt hinnatud ravivastuse kestus (DoR, *duration of response*) vastavalt RECIST v1.1-le, ITT populatsioon.

Tabel 3. Kõrvaltoimete kokkuvõte, ITT populatsioon (kõik patsiendid, kes said vähemalt 1 doosi uuringu ravi).

	Tislelizumab (N = 534) n (%)	Dotsetakseel (N = 258) n (%)
Patsiendid, kellel ≥ 1 TEAE	517 (96,8)	254 (98,4)
Raviga seotud TEAE	400 (74,9)	242 (93,8)
Raskusaste ≥ 3 TEAE	225 (42,1)	193 (74,8)
Tõsine TEAE	184 (34,5)	84 (32,6)
Surmaga lõppev TEAE	34 (6,4)	12 (4,7)
TEAE viis ravi katkestamiseni	64 (12,0)	34 (13,2)
TEAE viis ravi muutmiseni*	125 (23,4)	96 (37,2)
Immuun-vahendatud TEAE	101 (18,9)	NA

*-ravi muutmine tislelizumabi rühmas hõlmas annustamise katkestamist, annuse edasilükkamist, infusiooni kiiruse muutmist, dotsetakseeli ravirühmas lisaks annuse muutmist.

NA – pole kohaldatav (*not applicable*); TEAE, ravist tulenevad kõrvaltoimed (*treatment emergent adverse event*)

4.3 Tervishoiuteenususe tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ esinemissagedus	tüsistuse	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)		Aneemia, hüpotüreos, köha, lööve, sügelus, väsimus, isu langus, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, bilirubiinisalduse suurenemine veres
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)		Pneumoonia, trombotsütopeenia, neutropeenia, lümfopeenia, hüpertüreos, türeoidiit, hüperglükeemia, hüponatreemia,

	<p>hüpokaleemia, hüpertensioon, düspnoe, pneumoniit, iiveldus, kõhulahtisus, stomatiit, hepatiit, artralgia, müalgia, aluselise fosfaasi aktiivsuse suurenemine veres, kreatiniini sisalduse suurenemine veres</p>
Rasked kõrvaltoimed	<p>Tislelizumabi saavatel patsientidel on teatatud rasketest nahakõrvaltoimetest, sealhulgas multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN); 1. tüüpi suhkurtõvest, sealhulgas diabeetilise ketoatsidoos; rasketest (3. või kõrgem raskusaste) infusiooniga seotud reaktsioonidest.</p> <p>Uuringus RATIONALE-303 olid sagedased 3. või 4. astme raviga seotud kõrvalnähud pneumoonia (7,5%), aneemia (3,4%), düspnoe (2,1%), hüponatreemia (1,9%), hüperglükeemia (1,5%), astenia (1,3%), hemoptüüs (1,1%).</p>
Võimalikud tüsistused	<p>Tislelizumabi monoterapia ajal on täheldatud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, sh:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immuunsusega seotud pneumoniit • Immuunsusega seotud hepatiit • Immuunsusega seotud nahareaktsioonid • Immuunsusega seotud koliit • Immuunsusega seotud müosiit/rabdomüolooos • Immuunsusega seotud endokrinopaatiad <ul style="list-style-type: none"> ○ Kilpnäärmehäired ○ Neerupealiste puudulikkus ○ Hüpfüsiit ○ 1. tüüpi suhkurtõbi • Immuunsusega seotud nefriit ja neerufunktsiooni häired • Immuunsusega seotud müokardiit
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<p>Tislelizumabi ravi sagedasemad kõrvaltoimed on ära toodud ravimiomaduste kokkuvõttes [35].</p> <p>Ravi ajal tislelizumabiga on teatatud immuunsusega seotud kõrvaltoimetest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Immuunsusega seotud kõrvaltoimetest on teatatud ka pärast tislelizumabi viimast annust. Immuunsusega seotud kõrvaltoimed võivad tekkida korraka rohkem kui ühes organsüsteemis.</p> <p>Immuunsusega seotud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb etioloogia kinnitamiseks või muude etioloogiliste põhjuste, sealhulgas infektsiooni välistamiseks tagada piisav hindamine. Sõltuvalt kõrvaltoime raskusest tuleb tislelizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide vastavalt tislelizumabi SPC soovitusele. Kliinilistest uuringutest saadud piiratud andmete alusel võib patsientidel, kellel ei saada immuunsusega seotud kõrvaltoimeid kortikosteroididega kontrolli alla, kaaluda muude süsteemsete immunosuppressantide manustamist. Kui kõrvaltoime raskusaste jõuab raskusastmeni ≤ 1, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist (vähemalt 1 kuu kestvat) vähendamist.</p> <p>Pneumoniit - Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes. Kahtlustatava pneumoniidiga patsientidele tuleb teha radioloogiline uuring ja välistada nakkuslik või põhihaigusega seotud etioloogia. Immuunsusega seotud pneumoniidiga patsientide korral manustada</p>	

kortikosteroide vastavalt SPC soovitusel.

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 endokrinopaatiad - 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 HAR-i 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 hüpfüsi funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist. Kliinilise näidustuse korral tuleb manustada kortikosteroide ja HAR-i

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

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

4.4. Tervishoiuteenus osutamise kogemus maailmapraktikas

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

-

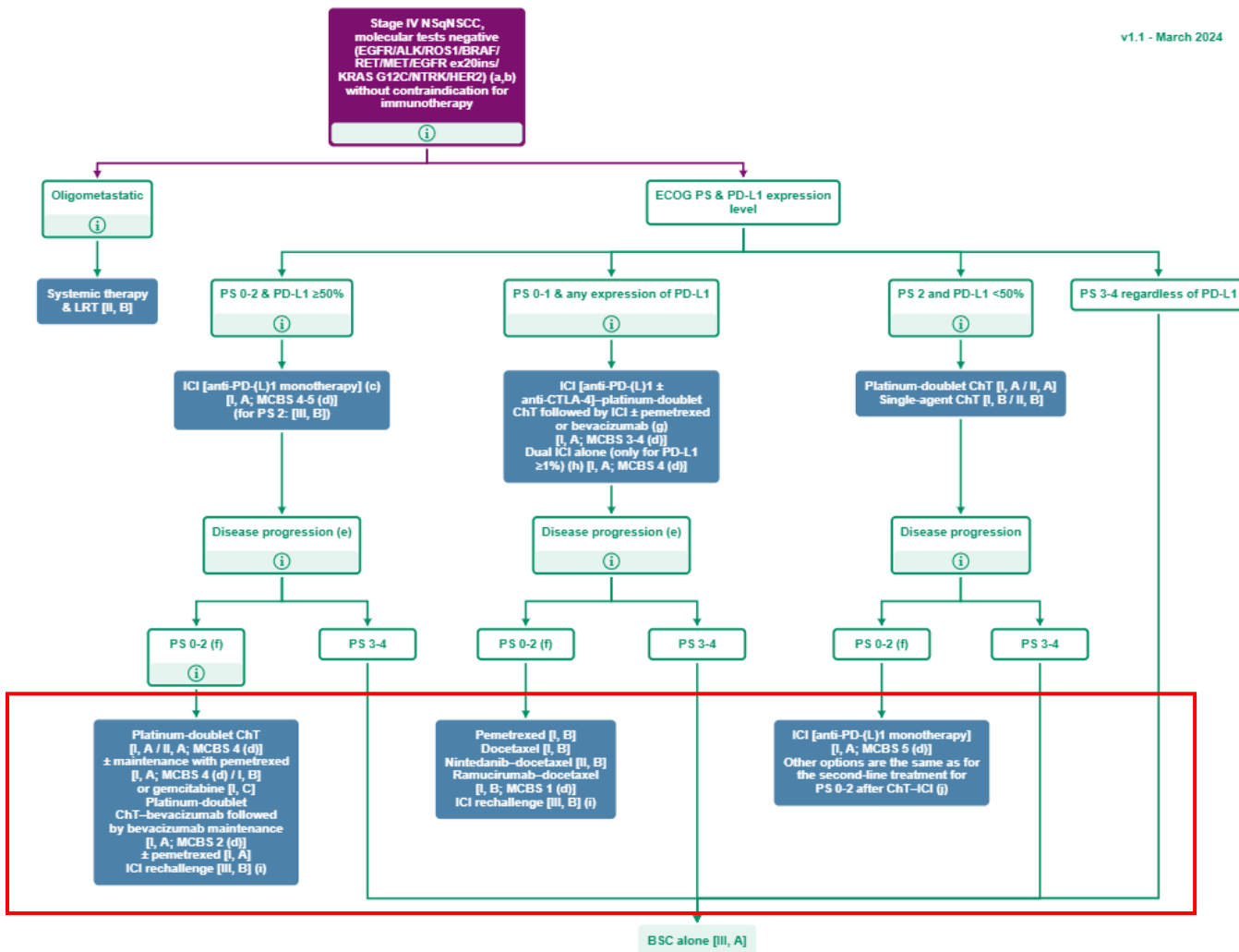
5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

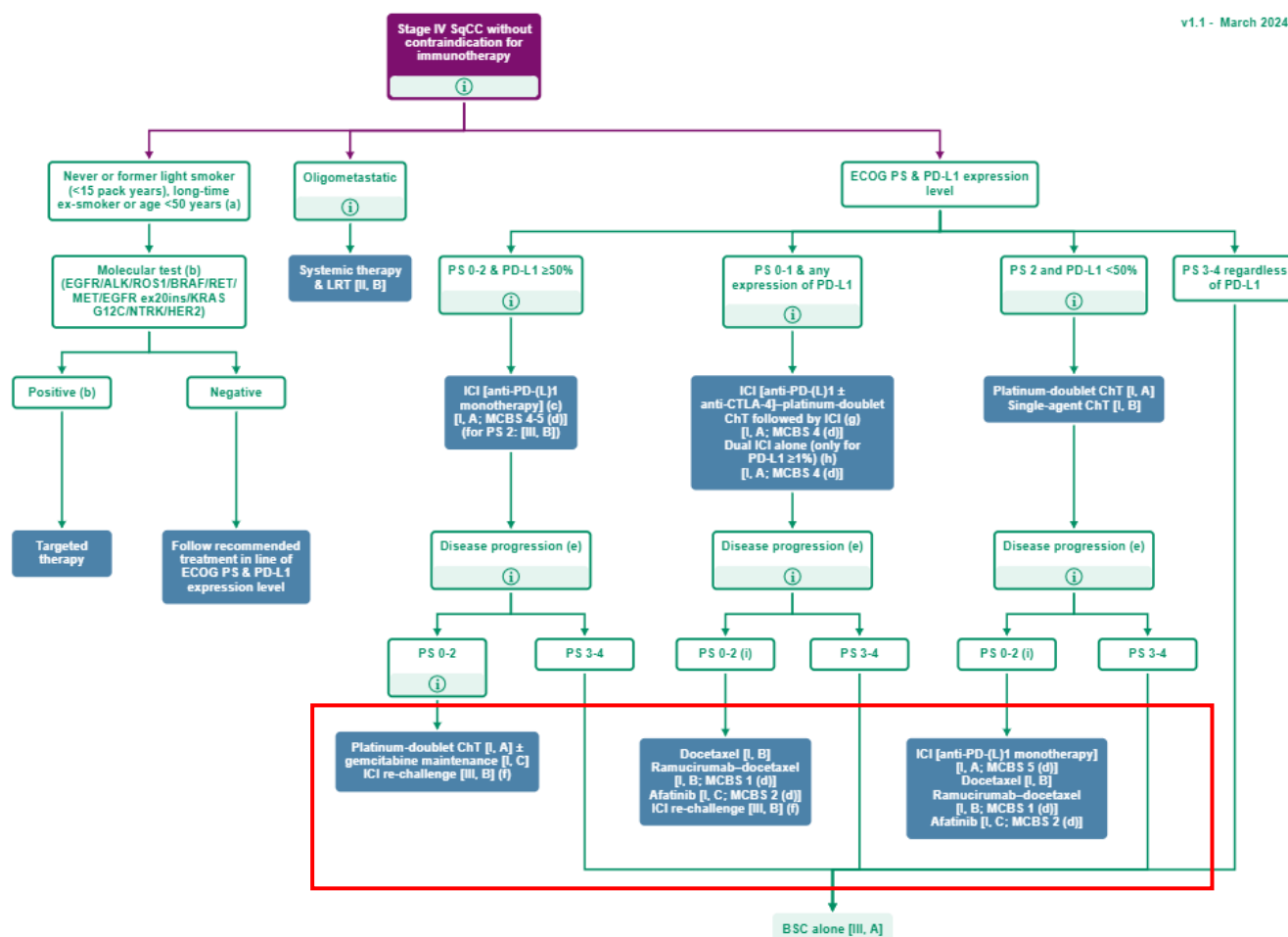
Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
1. Tervishoiuteenus	265R - Kopsukasvajate kemoterapiakuur	- Dotsetakseeli monoravi mitteväikerakk-kopsuvähi korral 2. rea ravis - Pemetrekseedi monoravi EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi 2. rea

		raviks, kui pemetrekseedi pole 1. reas kasutatud	
2. Tervishoiuteenus	295R - Kaugele arenenud kopsukasvaja ravi atesolizumabiga 2. reas, kolmenädalane ravikuur	Atesolizumab monoravina lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi ravis pärast eelnevat keemiaravi.	
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 tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. ESMO [24,36]	2023 ja 2024	Juhised on avaldatud enne tislelizumabi heakskiitmist NSCLC teise rea raviks Euroopa Ravimiameti poolt. Ravijuhis soovib sama ravimiklassi (PD-1 inhibiitori) kasutamist teise rea ravis nii lamerakulise kui mittelamerakulise NSCLC patsientidel peale eelnevat keemiaravi ning mõnel juhul ka peale eelnevat PD-(L)1 inhibiitorravi.	
		Metastaatiline NSCLC, teise rea ravi (Vaata ka Joonis 7, Joonis 8).	
		NSQ:	
		• Pemetrekseed	Vt Joonis 7
		• Dotsetakseel	
		• Nintedanib + dotsetakseel	
		• Ramutsirumab + dotsetakseel	
		• Platinapõhine keemiaravi ± pemetrekseed või gemtsitabiin	
		• Platinapõhine keemiaravi + bevatsizumab, järgneb bevatsizumab ± pemetrekseed	
		• Anti-PD-(L)1 monoravi (teatud juhtudel anti-PD-(L)1 ravi kordamine)	
		SQ:	
		• Dotsetakseel	Vt Joonis 8
		• Ramutsirumab + dotsetakseel	
• Afatiniib			
• Platinapõhine keemiaravi ± gemtsitabiin			
• Anti-PD-(L)1 monoravi (teatud juhtudel anti-PD-(L)1 ravi kordamine)			
ECOG 3-4:			
Parim toetav ravi			

2. NCCN [37]	2024	<p>Tizelizumab ei sisaldu veel ravijuhistes, sest juhised on avaldatud enne tizelizumabi heakskiitmist NSCLC teise rea raviks FDA poolt.</p> <p>kuid ravijuhis soovib sama ravimiklassi (PD-1 inhibiitori) kasutamist teise rea ravis nii lamerakulise kui mittelamerakulise NSCLC patsientidel, kui esimese rea ravi ei ole sisaldanud immuunravi.</p> <p>Lokaalselt levinud või metastaatiline NSCLC, teise rea ravi, nii SQ kui NSQ:</p> <p>ECOG 0-2:</p> <p><u>Eelistatud</u> (varasemalt pole immuunravi saanud):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab • Pembrolizumab • Atesolizumab <p><u>Alternatiivselt soovitatud</u> (± varasem immuunravi; kui pole varasemalt manustatud):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dotsetakseel • Pemetrekseed (ainult NSQ) • Gemtsitabiin • Ramutsirumab/dotsetakseel • Albumin-seoseline paklitakseel • Fam-trastuzumab derukstekaan-nxki (ainult HER2 üleekspressiooniga patsientidele) <p>ECOG 3-4: Parim toetav ravi</p>	<p>Kategooria 1</p> <p>Kategooria 1</p> <p>Kategooria 1</p> <p>Kategooria 2A</p> <p>Kategooria 2A</p> <p>Kategooria 2A</p> <p>Kategooria 2A</p> <p>Kategooria 2A</p> <p>Kategooria 2A</p>
--------------	------	---	---



Joonis 7. ESMO ravialgoritm - metastaatile NSq NSCLC [38].



Joonis 8. ESMO ravialgoritm - metastaatiline SQ NSCLC [39].

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

Tislelizumab on inimese immuunglobuliin G4 (IgG4) tüüpi monoklonaalne antikeha, mis seondub inimese PD-1 (*programmed cell death-1*, programmeeritud rakusurm-1) retseptorile [40], 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 kasvajarakkude 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 seondumise kõrge spetsiifilisuse ja afiinsusega. Võrreldes teiste PD-1 antikehadega seondub tislelizumab suuremale PD-1 osale, blokeerides sellega PD-1 aktiivsuse täielikult ja parandades tõenäoliselt kasvajakasvatust efektiivsust. Lisaks on tislelizumabi puhul näidatud aeglasemat dissotsieerumist PD-1-st ning pikemat poolestusaega, mis võib viia pikema ravivastuse kestuseni [40,41].

Tabel 4. PD-1 raja vastaste antikehade dissotsiatsiooni kiirused ja poolestusajad [41].

	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 tsütotoksilisust [41].

Tislelizumab monoterapiana on näidustatud täiskasvanutele lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks pärast eelnevat platinapõhist keemiaravi. Kolmanda faasi randomiseeritud, kontrollitud, avatud kliiniline uuring **RATIONALE-303** (NCT03358875) näitas, et tislelizumabi kasutamisel saavutati **statistiliselt ja kliiniliselt oluline OS paranemine** võrreldes dotsetakseeliga, olenemata kasvaja PD-L1 ekspressioonitasemest [1].

- **Tislelizumab pikendas üldist elulemust (OS).** Mediaanne OS tislelizumabi rühmas oli **16,9 kuud** (95% CI: 15,2–19,1), dotsetakseeli rühmas **11,9 kuud** (95% CI: 9,6–13,5), HR = 0,66 (95% CI: 0,56–0,79). 24-kuu **OS-i määrad** olid tislelizumabi rühmas **36,8%** ja dotsetakseeli rühmas **23,7%**.
- **Tislelizumab pikendas progressioonivaba elulemust (PFS).** Tislelizumabi rühmas oli mediaanne PFS **4,2 kuud** (95% CI: 3,9-5,5) ja dotsetakseeli rühmas **2,6 kuud** (95% CI: 2,2-3,8), HR = 0,63 (95% CI: 0,53-0,75).
- **Tislelizumab parandas ka ravivastuse määra ning kestust.** Objektivse ravivastuse määr oli tislelizumabi ja dotsetakseeli rühmas vastavalt **22,6%** (95% CI: 19,1–26,4) ja **7,1%** (95% CI: 4,3-10,8), ravivastuse kestus vastavalt **13,5 kuud** (95% CI: 8,5–19,6) ja **6,0 kuud** (95% CI: 2,1–7,2)

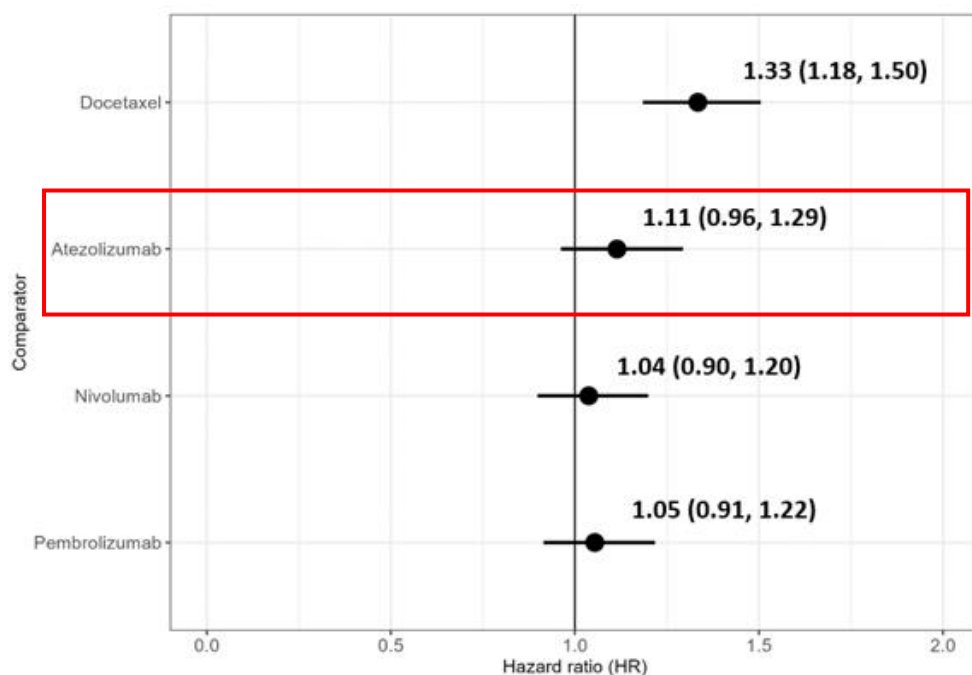
Eestis ja Euroopas üldiselt kasutusel olevad ravijuhised soovivad kaugelearenenud NSCLC kopsuvähi patsientidele, kes on saanud esimese rea ravina platinapõhist keemiaravi, ravi PD-1 raja vastu suunatud antikehadega. Eestis on antud näidustuse puhul hetkel PD-L1 antikehadest saadaval vaid atesolizumab.

Tislelizumabi efektiivsuse ja ohutuse võrdlemiseks teiste PD-1/PD-L1 antikehadega teostati kaudsed ravivõrdlused (*indirect treatment comparisons*, ITC). Võrgustik meta-analüüs viidi läbi vastavalt NICE DSU (*National Institute for Health and Care Excellence, Decision Support Unit*) juhistele, kasutades koondandmeid RATIONALE-303 uuringust ja võrdlusravide publikatsioonidest. Atesolizumabi andmetena kasutati OAK [42,43] ja POPLAR [44] uuringu tulemusi.

Võrreldes tislelizumabi monoravi atesolizumabi monoraviga eelnevalt platinapõhist keemiaravi saanud kaugelearenenud NSCLC patsientide ravis, saab järeldada:

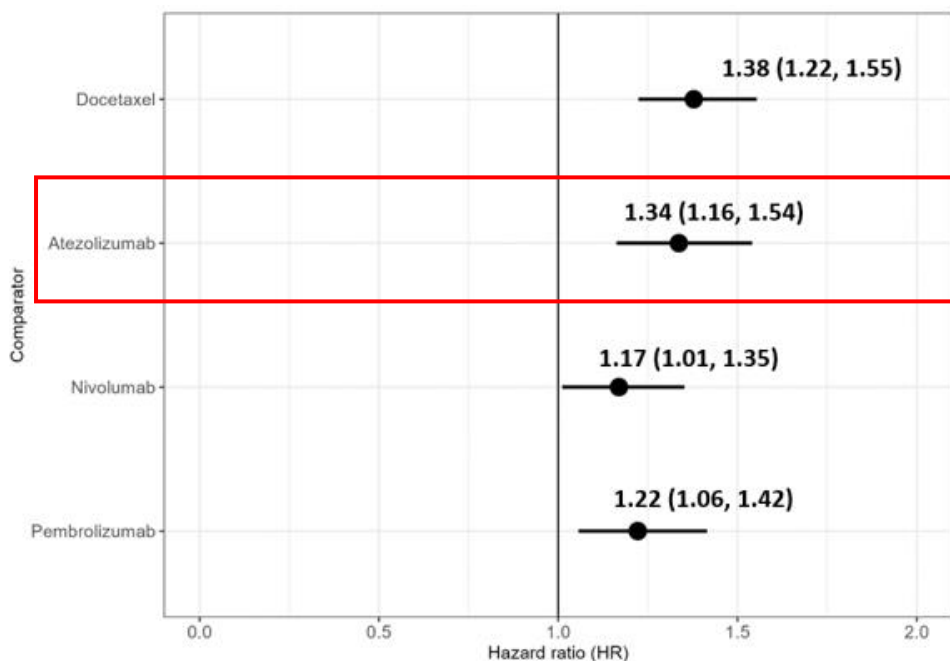
- **Üldine elulemus on ravide vahel võrreldav**, erinevus ei ole statistiliselt oluline: tislelizumabi ja atesolizumabi võrdluses HR = 1,11 (95% CI: 0,96-1,29) (Joonis 9). Statistiliselt oluline erinevus puudus olenemata kasvaja PD-L1 ekspressioonitasemest või histoloogiast.
- **Tislelizumab parandas progressioonivaba elulemust** võrreldes atesolizumabiga statistiliselt olulisel määral: HR = 1,34 (95% CI: 1,16-1,54) (Joonis 10). Oluline erinevus oli kõikides patsiendi alarühmades välja arvatud mittelamerakuline NSCLC, kus erinevus ei olnud statistiliselt oluline.

- **Tislezolizumabi kasutamine vähendas oluliselt raskusastmega ≥ 3 raviga seotud kõrvaltoimete tekke riski:** Tislezolizumabi ja atezolizumabi võrdluses HR = 2,61 (95% CI: 1,71-4,04) (Joonis 11). Tulemus oli sarnane kõikides patsiendi alagruppides.



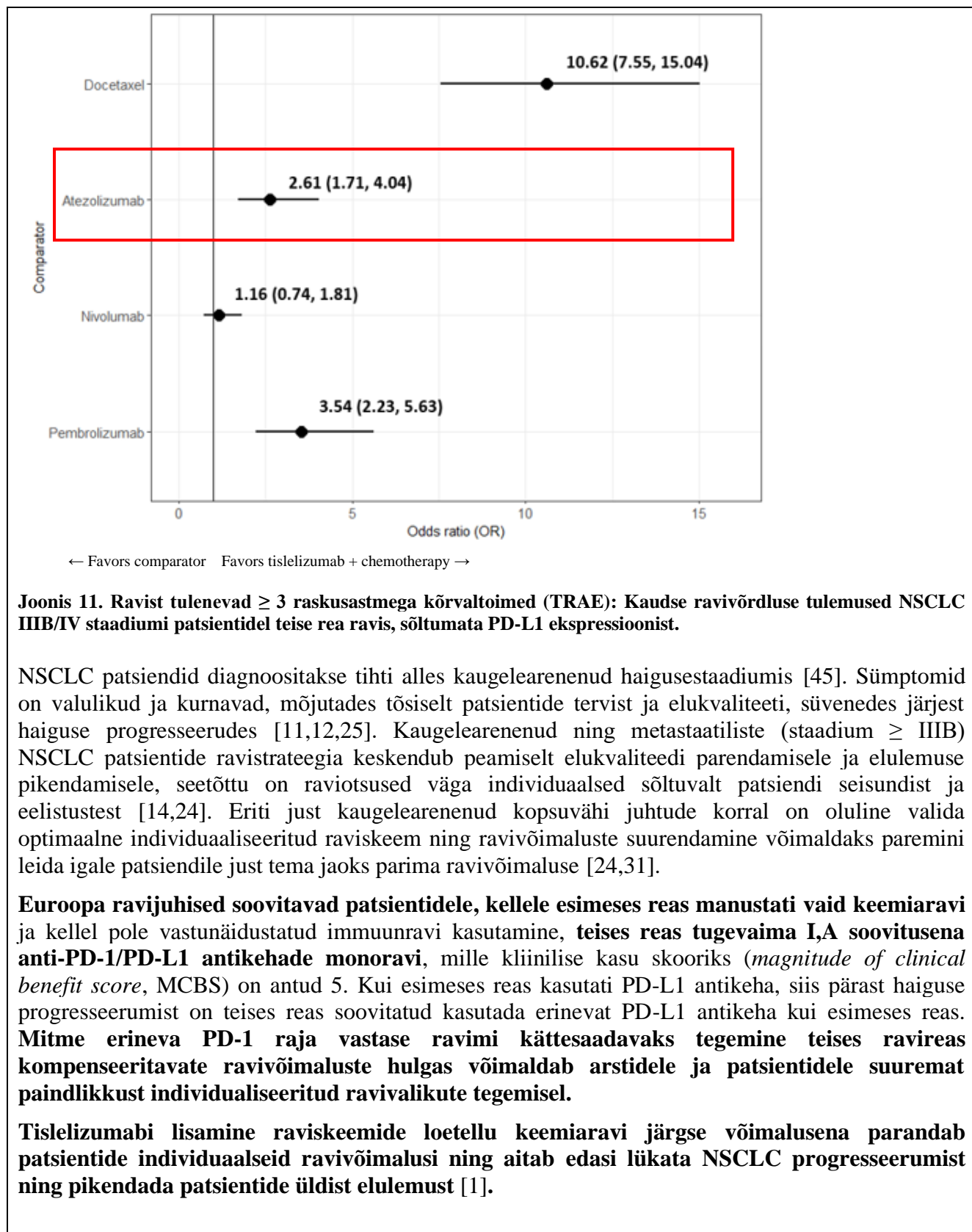
← Favors comparator Favors tislezolizumab + chemotherapy →

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



← Favors comparator Favors tislezolizumab + chemotherapy →

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



Joonis 11. Ravist tulenevad ≥ 3 raskusastmega kõrvaltoimed (TRAE): Kaudse ravivõrdluse tulemused NSCLC IIIB/IV staadiumi patsientidel teise rea ravis, sõltumata PD-L1 ekspressioonist.

NSCLC patsiendid diagnoositakse tihti alles kaugelearenenud haigusestaadiumis [45]. Sümptomid on valulikud ja kurnavad, mõjutades tõsiselt patsientide tervist ja elukvaliteeti, süvenedes järjest haiguse progresseerudes [11,12,25]. Kaugelearenenud ning metastaatiliste (staadium \geq IIIB) NSCLC patsientide ravistrateegia keskendub peamiselt elukvaliteedi parendamisele ja elulemuse pikendamisele, seetõttu on raviotsused väga individuaalsed sõltuvalt patsiendi seisundist ja eelistustest [14,24]. Eriti just kaugelearenenud kopsuvähi juhtude korral on oluline valida optimaalne individuaaliseeritud raviskeem ning ravivõimaluste suurendamine võimaldaks paremini leida igale patsiendile just tema jaoks parima ravivõimaluse [24,31].

Euroopa ravijuhised soovitavad patsientidele, kellele esimeses reas manustati vaid keemiaravi ja kellel pole vastunäidustatud immuunravi kasutamine, teises reas tugevaima I,A soovitusega anti-PD-1/PD-L1 antikehade monoravi, mille kliinilise kasu skooriks (*magnitude of clinical benefit score*, MCBS) on antud 5. Kui esimeses reas kasutati PD-L1 antikeha, siis pärast haiguse progresseerumist on teises reas soovitatud kasutada erinevat PD-L1 antikeha kui esimeses reas. Mitme erineva PD-1 raja vastase ravimi kättesaadavaks tegemine teises ravireas kompenseeritavate ravivõimaluste hulgas võimaldab arstidele ja patsientidele suuremat paindlikkust individualiseeritud ravivalikute tegemisel.

Tislelizumabi lisamine raviskeemide loetellu keemiaravi järgse võimalusena parandab patsientide individuaalseid ravivõimalusi ning aitab edasi lükata NSCLC progresseerumist ning pikendada patsientide üldist elulemust [1].

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC raviks peale eelnevat platiinapõhist ravi on tislelizumab näidustatud kasutamiseks monoravina. EGFR-mutantse või ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid peavad enne tislelizumabi manustamist olema saanud ka sihtmärkravi.

Tislelizumabi soovitatav annus on 200 mg, mida manustatakse intravenoosse infusioonina üks kord 3 nädala järel koos keemiaraviga. Ravi tislelizumabiga peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst. Tislelizumabi annuse vähendamine ei ole soovitatav, vajadusel tuleb ravi katkestada. Patsiente tuleb tislelizumabiga ravida kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Ravimi peab ette valmistama vastava väljaõppe saanud personal kooskõlas heade tavadega, pöörates erilist tähelepanu aseptika nõuetele. Infusioonilahuse ühe annuse ettevalmistamiseks on vaja kahte 100 mg viaali. Viaalid võtta külmkapist, hoidudes hoolikalt neid loksutamast. Enne manustamist tuleb hoolikalt kontrollida iga viaali nähtavate osakeste ja värvuse muutuste suhtes. Tõmmake lahus mõlemast viaalst 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.

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 päevaravis/päevakirurgias?	Teenust osutatakse eelistatult ambulatoorselt
7.3 Raviarve eriala	Onkoloogiline raviteenus
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Ei ole kohaldatav

7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

Teenuseosutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Teenust ei ole Eestis rakendatud
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Teenust ei ole Eestis rakendatud
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Teenust ei ole Eestis rakendatud
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Teenust ei ole Eestis rakendatud
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Teenust ei ole Eestis rakendatud
8.6 Ravi tulemused Eestis	Teenust ei ole Eestis rakendatud

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (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	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	37	8	300
2. aasta	45	8	360
3. aasta	60	8	480
4. aasta	60	8	480

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Tervise Arengu Instituudi andmetel on 5-aasta (2017-2021) keskmine C33-C34 esinemisjuhtumite arv 827 patsienti aastas [5]. Vähiregistri andmete järgi oli diagnoosimisel III-IV staadiumi patsientide osakaal 2021. aastal 60,2% [6] (kui arvestada vaid patsiente, kelle haigusstaadiumi diagnoosi ajal on teada) ehk kokku diagnoostakse Eestis kopsuvähk III-IV staadiumis umbes 498 patsiendil aastas.

Rahvusvahelistes uuringutes on välja toodud, et kõikidest kopsuvähi juhtudest moodustab mitteväikerakk-kopsuvähk 80-85% [3], Eesti andmed näitavad sarnast jaotust, 2010-2014 statistika kohaselt moodustas NSCLC kopsuvähi esmajuhtudest Eestis 76% [46].

Tabel 5. Tislezumabi potentsiaalne sihtrühm Eestis.

Tislezumabi 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) [5].
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 [6].
NSCLC kõigist vähidiagnoosidest	76%	378	Eesti vähiregistri andmed 2010-2014 aastast [46].
Esimese rea ravina keemiaravi	40%	151	Prantsusmaa, Saksamaa, Itaalia,

Euroopa riikides läbi viidud uuringute kohaselt saavad umbes 40% kaugelearenenud NSCLC patsientidest esimese rea ravina keemiaravi ja oleks seega sobilikud saama teise rea PD-L1 ravi [27]. PD-1 raja vastastest antikehadest on Eestis hetkel kaugelearenenud NSCLC teise rea raviks kättesaadav atesolizumab tervishoiuteenuse koodiga 295R. Viimase kolme aasta jooksul on seda kasutatud keskmiselt **75 patsiendi raviks aastas. See on ligikaudu 50% patsientidest, kes said esimeses reas keemiaravi (75/151) ja kes said teises reas PD-L1 ravi.**

Tabel 6. PD-L1 antikehade kasutamine Eestis kaugelearenenud NSCLC teise rea raviks.

Aasta	Isikute arv	Teenuste hulk	Allikas
2022	67	370	Tervisekassa statistika – teenuse 295R kasutus.
2023	93	459	
2024 (1.-3. kvartal)	62	299	

Kuna tislelizumab omab PFS eelist atesolizumabi ees, eeldame, et esimesel aastal saavad tislelizumabi 50% (n=37), teisel aastal 60% (n=45) ja alates kolmandast aastast 80% (n=60) kõigist sobilikest patsientidest.

Soovitav raviannus on 200mg tislelizumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel kuni kliinilise kasu kadumiseni või toksilisuse tekkeni. RATIONALE-303 uuringus oli mediaanne ravi kestus tislelizumabiga 24,0 nädalat ja mediaanne ravitsüklike arv oli 8,0, mis on ka prognoosis arvestatud tsüklike arv.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

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

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

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Kood 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	Kood 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Jah. Patsiente ravitakse täna tervishoiuteenuste koodi 295R PD-L1 antikehaga (atesolizumab). Lisaks kasutatakse ka koodi 265R teise rea keemiaravi. Teenuse 295R kasutus väheneb vastavalt punkt 9.3 all kirjeldatud prognoosile.

10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhutudega?	Uusi ravijuhte ei teki, kõik sihtrühma patsiendid saavad täna PD-1 raja vastu suunatud antikeha-ravi või keemiaravi.
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 erinevat mõju töövõimetuslehest kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Ei ole teada.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	-

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitatakse eraldi.

11.2. Tervishoiuökonoomilise analüüsi kokkuvõte

Esitatakse eraldi.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes

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 järevalve all, seega on ravimi väärkasutamine vähetõenäoline.
12.2	Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Ravimit manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järevalve all, seega on ravimi liigkasutamine vähetõenäoline.
12.3	Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	Ei ole kohaldatav
12.4	Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
12.5	Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
<p>Taotletud teenust osutab raviasutus, millel on olemas tegevusluba onkoloogiliste haigete tervishoiuteenuste osutamiseks. Ravi peab alustama ja juhtima vähiravi kogemusega arst.</p> <p>Ravi teostamise tingimusteks on:</p> <p>Tislezumab monoteerapiana on näidustatud täiskasvanutele lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks pärast eelnevat platinapõhist ravi. EGFR-mutantse või ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid peavad enne tislezumabi manustamist olema saanud ka sihtmärkravi.</p>		

13. Kasutatud kirjandus

- Zhou C, Huang D, Fan Y, Yu X, Liu Y, Shu Y, et al. Tislezumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC (RATIONALE-303): A Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2023;18: 93–105. doi:10.1016/j.jtho.2022.09.217
- 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
- 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
- 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
- PK20: Pahaloomuliste kasvaja 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/
- Zimmermann M-L, Innos K, Härmaorg P, Leif E, Mändla T, Mägi M. Vähk Eestis: haigestumus 2021, elulemus 2017–2021 ja sõeluuringul avastatud vähijuhud. Available: <https://www.tai.ee/et/valjaanded/vahk-eestis-haigestumus-2021-elulemus-2017-2021-ja->

soeluuringul-avastatud-vahijuhud

7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. Latimer KM. Lung Cancer: Clinical Presentation and Diagnosis. *FP Essent*. 2018;464: 23–26.
12. 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>
13. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007;75: 56–63.
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, 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
16. Cancer Today. [cited 27 Sep 2024]. Available: <https://gco.iarc.who.int/today/>
17. 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/
18. 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
19. 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
20. 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

21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. Bailey H, Lee A, Eccles L, Yuan Y, Burlison H, Forshaw C, et al. Treatment patterns and outcomes of patients with metastatic non-small cell lung cancer in five European countries: a real-world evidence survey. *BMC Cancer.* 2023;23: 603. doi:10.1186/s12885-023-11074-z
28. Moro-Sibilot D, Smit E, de Castro Carpeño J, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Villatoro R, et al. Outcomes and resource use of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with first-line platinum-based chemotherapy across Europe: FRAME prospective observational study. *Lung Cancer Amst Neth.* 2015;88: 215–222. doi:10.1016/j.lungcan.2015.02.011
29. von Verschuer U, Schnell R, Tessen HW, Eggert J, Binnering A, Spring L, et al. Treatment, outcome and quality of life of 1239 patients with advanced non-small cell lung cancer - final results from the prospective German TLK cohort study. *Lung Cancer Amst Neth.* 2017;112: 216–224. doi:10.1016/j.lungcan.2017.07.031
30. Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, Hida T, Gandara DR, Cortinovis DL, et al. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2021;16: 140–150. doi:10.1016/j.jtho.2020.09.022
31. 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
32. 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

33. Huang D, Zhou C, Barnes G, Ma Y, Li S, Zhan L, et al. The effects of tislelizumab treatment on the health-related quality of life of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Med.* 2023;12: 17403–17412. doi:10.1002/cam4.6361
34. Zhou C, Huang D, et al. Tislelizumab Versus Docetaxel as Second Second-or Third-Line Therapy in Previously Treated Patients With Advanced Non Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Asian and Non Non-Asian Subgroup Analysis of the RATIONALE RATIONALE-303 Study | Poster number 1031P | ESMO Congress 2022 Paris. 2022.
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. ESMO. Non-Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Living Guideline - Management with Systemic Therapy. 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>
37. 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
38. 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>
39. ESMO. Non-Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Living Guideline - Management with Systemic Therapy (Sq NSCLC). 2024 [cited 1 Oct 2024]. Available: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-living-guideline/management/management/squamous-cell-carcinoma>
40. 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
41. 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
42. Fehrenbacher L, von Pawel J, Park K, Rittmeyer A, Gandara DR, Ponce Aix S, et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2018;13: 1156–1170. doi:10.1016/j.jtho.2018.04.039
43. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2017;389: 255–265.

doi:10.1016/S0140-6736(16)32517-X

44. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, J M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2016;387. doi:10.1016/S0140-6736(16)00587-0
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	