

**Tartu Ülikool**

**Peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut**

**IMMUUNRAVI SAANUD LEVINUD  
MITTEVÄIKERAKULISE KOPSUVÄHIGA PATSIENTIDE  
ELULEMUSE JA KULUDE ANALÜÜS TERVISEKASSA  
RAVIARVETE PÕHJAL**

**Magistritöö rahvatervishoius**

**Anna-Greta Tuutma**

**Juhendajad: Kersti Oselin, MD, PhD, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla  
Onkoloogia- ja hematoloogiakliinik, keemiaravi keskus**

**Inge Ringmets, MSc, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja  
rahvatervishoiu instituut, analüütik**

**Tartu 2024**

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis ning Põhja-Eesti Regionaalhaiglas.

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu magistritööde kaitsmiskomisjon otsustas 24.05.2024 lubada väitekiri terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Liis Roováli, MD, MSc (rahvatervis), Tartu Ülikool, Peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut, tervishoiukorralduse nooremlektor

Kaitsmine: 04.06.2024

## Sisukord

Kasutatud lühendid.....	4
Lühikokkuvõte.....	5
1. Sissejuhatus .....	6
2. Kirjanduse ülevaade .....	7
2.1 Kopsuvähi epidemioloogia .....	7
2.2 Kopsuvähk .....	7
2.3 Kopsuvähi riskitegurid ja -rühmad .....	8
2.4 Kopsuvähi sotsiaalmajanduslik mõju .....	9
2.5 Immuunravi.....	10
2.6 Immuunravi efektiivsus melanoomi ja neerurakk-kartsinoomi korral .....	14
3. Eesmärgid .....	16
4. Materjal ja meetodika.....	17
4.1 Valim .....	17
4.2 Andmeanalüüs .....	19
4.3 Eetika ja andmekaitse .....	20
5. Tulemused .....	21
5.1 Uuritavate kirjeldus.....	21
5.2 Levinud mitteväikerakulise kopsuvähi patsientide üldine elulemus .....	23
5.3 Immuunravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähi patsientide tervishoiukulud .....	27
5.4 Immuunravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähi patsientide elulemus ja tervishoiukulud kõrvutatuna keemiaravi saanud patsientidega .....	29
6. Arutelu .....	31
7. Järeldused ja ettepanekud .....	34
8. Kasutatud kirjandus .....	35
Summary.....	38
Tänuavaldus.....	40
<i>Curriculum vitae</i> .....	41

## Kasutatud lühendid

ALK	anaplastiline lümfoomkinaas
ALK-positiivne	kasvajarakkudes esineb ALK-geeni translokatsioon
CI	usaldusvahemik (ingl <i>confidence interval</i> )
EGFR	epidermaalse kasvufaktori retseptor
EMO	erakorralise meditsiini osakond
HR	riskimäärade suhe ( <i>hazard ratio</i> )
ITK	Ida-Tallinna Keskhaigla
max	maksimum ehk suurim tunnuse väärtus (ingl <i>maximum</i> )
min	miinimum ehk väikseim tunnuse väärtus (ingl <i>minimum</i> )
n	uuritavate isikute arv
NSCLC	mitteväikerakuline kopsuvähk (ingl <i>non-small cell lung cancer</i> )
OR	šansisuhe (ingl <i>odds ratio</i> )
OS	ingl <i>overall survival</i> , üldine elulemus; kindla diagnoosiga elus olevate inimeste osakaal
PD-L1	programmeeritud rakusurma 1. tüüpi retseptori ligand (ingl <i>programmed cell death-1 ligand</i> )
PERH	Põhja-Eesti Regionaalhaigla
QALY	tervisele kohandatud eluaasta, kvaliteetne eluaasta (ingl <i>quality adjusted life year</i> )
RHK-10	rahvusvahelise haiguste ja tervisega seotud probleemide statistilise klassifikatsiooni kümnes versioon (ingl ICD-10, <i>International Classification of Diseases 10th Revision</i> )
TÜK	Tartu Ülikooli Kliinikum

## Lühikokkuvõte

Käesolevas magistritöös uuriti immuunravile määratud kopsuvähiga patsientide elulemust ning sellega seonduvaid ravikulusid. Töö alaeesmärkideks oli 1) uurida immuunravi kasutust levinud kopsuvähiga patsientidel ning kõrvutada immuunravi saanud patsientide elulemust keemiaravi saanud patsientide elulemusega; 2) analüüsida immuunravi saanud patsientide tervishoiukulusid. Magistritöö valimisse kuulus 321 patsienti üle Eesti, kes jagati neljaks uuringurühmaks: 1) Patsiendiprogrammi raames immuunravi saanud patsiendid (n = 51); 2) Põhja-Eesti Regionaalhaigla rindkerekasvajate andmekogu patsiendid (n = 111); 3) Tervisekassa raviarvete alusel Eesti raviasutustes immuunravi saanud patsiendid (n = 114); 4) Ravi mitte saanud patsiendid, kellel oli konsiiliumi otsus palliatiivseks süsteemraviks (n = 45). Patsiendiprogrammi haiged said ravi ajavahemikus 01.01.2018–31.07.2022, PERH andmekogu ja Tervisekassa raviarvete põhjal valitud patsiendid 01.01.2019–31.07.2022.

Patsiente kirjeldati demograafiliste ja kliiniliste andmete alusel: vanus ja haiguse staadium konsiiliumi otsuse ajal, sugu, kopsuvähi patohistoloogiline vorm, esmase diagnoosi ehk biopsia võtmise kuupäev, esmaste ja retsidiivide osakaal. Elulemust kirjeldati Kaplan-Meieri kõverate abil ning erinevate tegurite (sugu, vanus, kaasuvad haigused, histoloogia, haiguse staadium/staatus, kiiritusravi) seost elulemusega hinnati Coxi proportsionaalsete riskide mudelitega, mille tulemused esitati riskimäärade suhte (HR, *hazard ratio*) ja 95% usaldusintervalli (95% CI, *confidence interval*) abil. Tervishoiukulude kirjeldamiseks arvutati ravi- ja retseptiravimite kulud ühe elukuu kohta. Andmed elulemuse hindamiseks, s.t surmakuupäev, andmed soo, vanuse, kaasuvate haiguste ja kiiritusravi kohta, saadi Tervisekassast. Andmed tervishoiukulude kohta saadi Tervisekassa andmekogust ja retseptikeskusest.

Levinud kopsuvähiga patsientide mediaanelulemus oli Tervisekassa rahastusel immuunravi saanud patsientidel 12 kuud ning patsiendiprogrammi raames ravi saanutel 16 kuud. Patsientidel, kellele ravi ei teostatud, oli mediaanelulemus 3 kuud.

Ravikuludest väga suure osa moodustas ambulatoorne onkoloogiline ravi. PERH andmekogu ja Tervisekassa raviarvete alusel Eesti raviasutustes immuunravi saanud patsientide tervishoiukulud olid suuremad võrreldes patsiendiprogrammi raames ravi saanutega.

Eestis on keemiaravi saanud patsientide mediaanelulemus 9,1 kuud ning raviteenuse hind oluliselt madalam võrreldes immuunravimiga. Immuunravi saanud patsientidel on vähenenud muude ravikulude osakaal kõrvutatuna keemiaravi saanud patsientidega.

# 1. Sissejuhatus

Kopsuvähk on pahaloomulistest vähkkasvajatest levinuim ja sagedaseim surmaga lõppev vähipaige (1). Eestis diagnoositakse igal aastal kopsuvähk ligi 800-1 inimesel (2). Algstaadiumis haigusele viitavad sümptomid puuduvad, millest tingituna diagnoositakse ligi kolmveerand esmasjuhtudest kaugelearenenud faasis (3).

Viimaste aastate olulisim areng kopsuvähi ravis on immuunravi kasutuselevõtt. Ravim – pembrolizumab, on Eestis samuti registreeritud ning Tervisekassa poolt alates 2019. aastast kompenseeritud levinud kopsuvähiga patsientidele, kelle kasvajarakkudel on kõrge PD-L1 (vähemalt 50%) ekspressioon ning kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone (4). Levinud kopsuvähk tähendab kaugelearenenud, tekkekohast kaugemale (teistesse organitesse või lümfisõlmedesse) levinud III, IV staadiumi kopsuvähki, mida ei ole võimalik tervistavalt ravida. Immuunravi on ambulatoorne raviteenus. Keskmiselt kulub raviprotseduurile pool tundi ning ravi on üldjuhul hästi talutav. Kuna haigus on paremini kontrolli all, võiks eeldada, et ravi saavad patsiendid elavad kauem, neil on vähem EMO külastusi, erakorralisi hospitaliseerimisi ja teisi ravikulusid.

Eestis on varem uuritud keemiaravi ja parimat toetavat ravi saanud kaugelearenenud kopsuvähiga patsientide suremust ja elulõpu ravi intensiivsust vahetult enne (kuni 30 päeva) põhihaigusest tingitud surma. 2021. aastal avaldatud uuringus analüüsiti kopsuvähiga patsientidel keemiaravi järgset elulemust (5). Lisaks on uuritud kopsuvähi haigusjuhu kogukulu tervishoiusüsteemile Tervisekassa arvete põhjal ja keemiaravi kasutuse kogukulu ehk kopsuvähi majanduslikku mõju (6).

Käesolev magistritöö on jätk eelnevalt tehtud uurimistöodele, milles antakse ülevaade immuunravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähiga (PD-L1 tase vähemalt 50%) patsientide elulemusest ning sellega seonduvatest ravikuludest levinud kopsuvähiga patsientidel.

## 2. Kirjanduse ülevaade

### 2.1 Kopsuvähi epidemioloogia

Vähk on südame- ja veresoonkonnahaiguste järel peamine surmapõhjus maailmas. Maailma Terviseorganisatsiooni Rahvusvahelise Vähiuurimiskeskuse projekti GLOBOCAN andmetel on kopsuvähk ülemaailmselt pahaloomulistest kasvajatest meestel eesnäärmevähi ning naistel rinnanäärmevähi järel teisel kohal. Kopsuvähk on kõige sagedamini surmaga lõppev vähk kogu maailmas, põhjustades 2022. aastal ligikaudu 1,8 miljonit surmajuhtu. Kopsuvähi esmasjuhte oli hinnanguliselt 2,5 miljonit. (1)

2021. aastal registreeriti Eestis 8224 uut vähijuhtu, neist 4084 esines meestel ja 4140 naistel. Igal aastal diagnoositakse Eestis kopsuvähk ligi 800-l inimesel. Vanuse suurenedes haigestumus suureneb. (2) Eesti Vähiregistri andmetel diagnoositi 2021. aastal 784 hingetoru, bronhi või kopsu haaravat pahaloomulise kasvaja esmasjuhtu, neist meestel 572 ja naistel 217 (2). Samal aastal suri nimetatud diagnooside tõttu 603 inimest (7). Maailmas on kopsuvähi viie aasta üldine elulemus hinnanguliselt 10–15% (8). Aastatel 2010–2014 oli kopsuvähi viie aasta suhteline elulemus Eestis 13% (meestel 12% ja naistel 16%) (8) ning aastatel 2015–2019 18% (meestel 15% ja naistel 24%) jäädes sarnasele tasemele Põhjamaadega (9). Eestis on kopsuvähi haigestumus viimastel aastatel meeste seas veidi langenud, naiste seas aga stabiliseerunud (9). 2020. aastal oli Eestis kopsuvähi haigestumus 100 000 elaniku kohta 60,3 ja suremus 49,7 (standarditud Euroopa rahvastikule). Euroopa Liidu keskmine kopsuvähi haigestumus 100 000 elaniku kohta oli 2020. aastal 67,3 ning suremus 54,2. Kuigi Eesti on võrreldes Euroopa Liidu keskmisega veidi paremas seisus, on võrreldes naaberriikidega (v.a Venemaaga) kopsuvähi haigestumus ja suremus Eestis kõrgemad. (10)

### 2.2 Kopsuvähk

Vähk on haigus, mis tekib defektsete rakkude paljunemisel organismis. Kui kasvajarakkude paljunemine saab alguse hingamisteede epiteeli rakkudest kopsudes, nimetatakse haigust kopsuvähiks. Kasvaja arenedes võivad vähirakud sattuda ka teistesse keha organitesse (sagedamini teise kopsu, lümfisõlmedesse, peajju, luudesse, maksa ja neerupealistesse) ning põhjustada seal uusi metastaase ehk siirdeid (11). Histoloogiliselt on kopsuvähi kaheks peamiseks alavormiks väikerakuline kopsuvähk (ingl *small cell lung cancer* – SCLC), mida esineb 10–15% kopsuvähi juhtudest ning mitteväikerakuline kopsuvähk (ingl *non-small cell lung cancer* – NSCLC), mida esineb 85–90% juhtudest. Sõltuvalt kasvajaraku tüübist kuuluvad

mitteväikerakulise kopsuvähi hulka lamerakuline vähk, adenokartsinoom, suurerakuline vähk ja teised harva esinevad kopsuvähi alavormid. (11, 12)

Kasvaja suuruse ja leviku iseloomustamiseks kasutatakse TNM-klassifikatsiooni (ingl *tumor node metastasis staging system*). T-komponent kirjeldab kasvaja suurust, N-komponent lümfisõlmede haaratust ning M-komponent kirjeldab siirdeid teistesse organitesse ehk kaugmetastaaside olemasolu. Sõltuvalt klassifikatsioonist defineeritakse kopsuvähi staadium. I staadiumi korral ei ole kasvaja levinud bronhidesse ega lümfisõlmedesse, IV staadiumi korral on kasvaja levinud teistesse organitesse. (13) 2018. aasta Eesti andmetel diagnoositi kopsuvähi juhtusid I staadiumis 16% meestel ja 25% naistel, IV staadiumis 44% meestel ja 39% naistel (3). I ja II staadiumis diagnoositud juhtude osakaal kokku jääb alla 20% (9).

Sõltumata histoloogilisest vormist, on kopsuvähi sümptomid ja riskitegurid valdavalt samad. Peamisteks sümptomiteks on sage ja intensiivne köha, väsimus, düspnoe, rindkerevalu, valu luudes, isutus, kaalukaotus (14). Sageli ei ilmne kopsuvähi varajases staadiumis spetsiifilisi sümptomeid. Seetõttu avastatakse üle 70% juhtudest kauglearenenud staadiumis, kui kasvaja on juba levinud teistesse organitesse (3, 15).

Kopsuvähi diagnoosimiseks võimalikult varajases staadiumis ning seeläbi kopsuvähi võimalikult heaks prognoosiks ning kõrgemaks elulemuse tõenäosuseks on vajalik kopsuvähi sõeluuringuprogrammide arendamine (16). Eestis on 2021. aastal läbi viidud kopsuvähi sõeluuringu teostatavuse uuring (17). Hetkel on Tartumaal ja Tartu linnas käimas kopsuvähi sõeluuringu pilootprogrammi teine aasta, mis on ühtlasi ettevalmistus üleriigiliseks kopsuvähi sõeluuringuks (18).

Kopsuvähi diagnoosimise aluseks on kliinilised andmed ning sagedasemateks uuringuteks röntgenülesvõte, kompuutertomograafia (KT), integreeritud positronemissioon- ja kompuutertomograafia (PET-KT), bronhoskoopia. Vähi alavormi määramine on kopsuvähi puhul väga oluline, kuna sellest sõltub ravi. Kopsuvähi ravimeetoditeks on kirurgiline ravi, kasvjavastane süsteemravi (keemiaravi, immuunravi, sihtmärkravi), kiiritusravi ja toetav ravi ehk palliatiivravi. Kuna onkoloogia on meditsiinivaldkonnas üks kiiremini arenev valdkond, on rindkere kasvajate diagnoosimine ja ravi täiustunud ning elulemuse näitajad paranenud. (19)

### **2.3 Kopsuvähi riskitegurid ja –rühmad**

Kopsuvähi suurimaks riskiteguriks on tubakatoodete tarvitamine, mis põhjustab hinnanguliselt 85–90% kõikidest kopsuvähi juhtudest. Epidemioloogilised uuringud on eranditult näidanud järjepidevat seost suitsetamise ja kopsuvähi tekkeriski vahel meestel ja naistel (12).



Mittesuitsetajatega võrreldes on suitsetajatel risk haigestuda kopsuvähki kuni 20 korda suurem (12, 20). Riski suurust mõjutavad suitsetamise kestus ja päevas suitsetatud sigarettide arv. Kopsuvähi esinemissagedus on suurenenud ka mittesuitsetajate seas. (12)

Oluliseks kopsuvähi riskiteguriks on ka välisõhu ja siseruumide õhusaaste (21). Kopsuvähi tekkepõhjustena on välja toodud puu- ja juurviljavaene dieet, tööalane kokkupuude asbesti või radooniga, kokkupuude ioniseeriva kiirgusega, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, hormoonasendusravi, inimese papilloomiviirus ja eelnevalt suitsetamisest tingitud pahaloomuliste kasvajate olemasolu (21, 22). Riski kopsuvähki haigestuda suurendab pidev kokkupuude kartsinogeenidega nagu arseen, ränidioksiid, polütsüklilised aromaatsed süsivesinikud ja kroomi ühendid (22). On leitud, et Eestis Ida-Virumaal tööstusrajoonis elavatel meestel on kopsuvähi haigestumus kõrgem võrreldes ülejäänud Eesti piirkondadega (23). Geneetiline soodumus on samuti kopsuvähi riskiteguriks. Kopsuvähi esinemine perekonna anamneesis suurendab kopsuvähki haigestumise tõenäosust kaks korda (21).

2022. aastal avaldatud süstemaatilistest ülevaatest selgub, et võrreldes kõrgema sotsiaalmajandusliku staatusega on madalama sotsiaalmajandusliku staatusega inimestel suurem tõenäosus haigestuda kopsuvähki ja sellesse surra. Madalama sotsiaalmajandusliku staatusega inimestel on ka madalam vähktõve elulemus, mis on tõenäoliselt tingitud väiksema tõenäosusega saada õigeaegset ja traditsioonilist ravi, suuremast kaasuvate haiguste arvust ja suurenenud tõenäosusest vajada erakorralist ravi. (24)

## **2.4 Kopsuvähi sotsiaalmajanduslik mõju**

Vähktõvega seonduvad kulud kasvavad jätkuvalt kogu maailmas, põhjustades üksikisikutele, perekondadele, kogukondadele ja tervishoiusüsteemidele suurt füüsilist, emotsionaalset ja rahalist koormust. Paljud madala ja keskmise sissetulekuga riikide tervishoiusüsteemid on selle koormusega vähem valmis toime tulema ning suurel hulgal vähihaigetel ei ole maailmas juurdepääsu õigeaegsele ja kvaliteetsele diagnoosimisele ja ravile. Riikides, kus tervishoiusüsteemid on tugevad, paraneb paljude vähiliikide elulemus tänu varajasele avastamisele ja kvaliteetsele ravile. (25)

2019. aastal oli Eestis kopsu pahaloomulistest kasvajatest tingitud tervisekadu 100 000 elaniku kohta 1151,33 eluaastat, mis on Skandinaaviamaadega võrreldes kõrgem (26). Vähiravi rahastuse osakaal tervishoiukuludes on teiste valdkondadega võrreldes üks suuremaid. Kaudsetest kuludest on suurimaks kuluks kaotatud eluaastatega seotud kulud. Otsestest kuludest moodustavad kõige suurema kulu tervishoiuteenuste ja ravimitega seotud kulud.

PRAXISE 2013–2015 aastatel kogutud andmete alusel toovad erinevate vähipaikmetega kaasnevad otsesed ja hinnatavad kulud endaga kaasa majandusliku koormuse keskmiselt 102,2 miljonit eurot aastas. (25)

2019. aastal kulus Eesti Tervisekassal hingamiseldite ja rindkeresiseste elundite pahaloomuliste kasvajate raviks (eriarstiabi) 7 miljonit eurot, kõigi kasvajate ravi peale kokku kulus 92,3 miljonit eurot. Iga aastaga on vähiravi kulud kasvanud. (27)

## 2.5 Immuunravi

Viimaste aastate olulisim areng vähiravis on immuunravi kasutuselevõtt ning vajadus täiendava ravivõimaluse järele on kopsuvähi ravis suur. Tegemist on olulise teenusega patsientide seisukohast, sest immuunravi keemiaravi asemel või immuunravi lisamine keemiaravile annab olulise elulemuse kasu. (19)

Esimesed andmed immuunravi efektiivsusest kopsuvähi haigetel on avaldatud 2015. aastal. Varem tehtud uuringutest selgub, et immuunravi saavad patsiendid elavad kauem. Tegemist on juhuslikustatud III faasi uuringutega *Keynote-024*, *Keynote-042*, *CheckMate-017* ja *CheckMate-057*. (28–31)

Pembrolizumabi efektiivsust levinud mitteväikerakulise kopsuvähi ravis uuriti *Keynote*’i seeria kliinilistes uuringutes võrrelduna platinapõhise keemiaraviga seni ravi mitte saanud haigetel (28, 31). Nivolumabi efektiivsust kopsuvähi ravis käsitleti seeria *CheckMate* kliinilistes uuringutes, mis olid randomiseeritud võrdlusuuringud keemiaraviga vastavalt lamerakulise kopsuvähi ja mittelamerakulise kopsuvähi korral (29, 30). Analüüsitud artiklites on saadud tulemused immuunravi efektiivsuse kohta ära toodud järgmiste näitajatena: üldine elulemus, ravivastuse määr, progressioonivaba elulemus, kõrvaltoimed. Tulemustest selgub, et immuunravi efektiivsus kopsuvähi patsientide ravis leidis kinnitust kõikides vaadeldud uuringutes. (28–31)

*Keynote-024* uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli kasvajakoes kõrge immuunmarker PD-L1  $\geq$  50% tase. Patsiendid randomiseeriti saama keemiaravi või immuunravi pembrolizumabiga. Pembrolizumabi annustati iga 3 nädala järel 200 mg ning keemiaravi rühmas oli ravikuuride mediaan 4, pembrolizumabi rühmas 10,5. Kui haigus progresseerus keemiaravi ajal, võis haige jätkata ravi pembrolizumabi ravirühmas. Uuringutulemustest selgus, et kaugelarenenud mitteväikerakulise kopsuvähiga patsientidel oli immuunravi pembrolizumabiga seotud pikema progressioonivaba ja kuue kuu elulemusega (vastavalt 80% ja 72%), kõrgema ravivastuse määra ning vähemate kõrvaltoimetega kui keemiaravi.

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli vastavalt 10,3 kuud ja 6,0 kuud ja tõsiseid kõrvaltoimeid vastavalt 27%-l ja keemiaravi rühmas 53%-l haigetest. Pembrolizumab immuunravina on võrreldes platinapõhise keemiaraviga oluliselt efektiivsem ning vähem kõrvaltoimeid tekitav. (28) *Keynote-042* uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli kasvajakoes PD-L1 tase 1–100% (31).

*CheckMate-017* uuringusse kaasati patsiendid hoolimata PD-L1 tasemest. Patsientidele manustati nivolumabi intravenoosselt annusena 3 mg/kg iga 2 nädala järel või standardravi dotsetakseeli eelnevalt ravitud progresseeruva lamerakulise kopsuvähi tõttu. Ravikuuride mediaan oli nivolumabi rühmas 8 ja keemiaravi dotsetakseeli rühmas 3. Üldise elulemuse mediaan oli vastavalt 9,2 ja 6,0 kuud. Ravivastuse määr oli vastavalt 20% ja 9%, progressioonivaba elulemuse mediaan oli 3,5 kuud ja 2,8 kuud. Nivolumabi kasutamine mitteväikerakulise kopsuvähiga patsientidel pikendab progressioonivaba elulemust ja üldelulemust ning on ohutum kergemate kõrvaltoimete tõttu. (29)

*CheckMate-057* uuringus võrreldi nivolumabi ja dotsetakseeli efektiivsust eelnevalt ravitud progresseeruva mittelamerakulise kopsuvähiga patsientidel. Uuritavate PD-L1 tase jäi vähemikku 0–100%. Ravikuuride mediaan oli vastavalt immuunravi ja keemiaravi rühmas 6 ja 4. Üldise elulemuse mediaan 12,2 ja 9,4 kuud. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli vastavalt 2,3 ja 4,2 kuud ning erinevus keemiaravi kasuks oli statistiliselt oluline. (30)

**Tabel 1.** Ülevaade immuunravi kliinilistest uuringutest levinud mitteväikerakulise kopsuvähiga patsientidel

Uuring, autorid	Aasta	Ajakiri	Kaasamise kriteeriumid	Valimi suurus
Keynote-024 Reck M, et al (28)	2016	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	Juhuslikustatud, prospektiivne, võrdlev, III faasi uuring. Pembrolizumab vs platiinapõhise keemiaravi efektiivsus NSCLC patsientidel, PD-L1 tase $\geq$ 50%, ALK neg, EGFR neg.	305 (154 vs 151)
Keynote-042 De Castro, et al (31)	2023	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	Juhuslikustatud, prospektiivne, võrdlev, III faasi uuring. Pembrolizumab vs platiinapõhise keemiaravi efektiivsus lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise NSCLC patsientidel, PD-L1 tase vähemalt 1%, ALK neg, EGFR neg.	1274 (637 vs 637)
CheckMate-017 Brahmer J, et al (29)	2015	<i>The New England Journal of Medicine</i>	Juhuslikustatud, prospektiivne, võrdlev, III faasi uuring. Nivolumab vs keemiaravi efektiivsus kaugelearenenud või metastaatilise eelnevalt ravitud NSCLC korral, PD-L1 0–100%.	272 (135 vs 137)
CheckMate-057 Borghaei H, et al (30)	2015	<i>The New England Journal of Medicine</i>	Juhuslikustatud, prospektiivne, võrdlev, III faasi uuring. Nivolumab vs keemiaravi efektiivsus kaugelearenenud või metastaatilise eelnevalt ravitud NSCLC korral, PD-L1 0–100%	582 (292 vs 290)

**Tabel 2.** Immuunravi kliiniliste uuringute olulisemad tulemusnäitajad levinud mitte-väikerakulise kopsuvähiga patsientidel

Uuring, autorid	Tulemusnäitajad	Immuunravi	Keemiaravi
<i>Keynote-024</i>	üldine elulemus (OS)	30 kuud	14,2 kuud
Reck M, et al (28, 32)	HR (CI) progressioonivaba elulemus (PFS)	0,63 (0,47–0,86) 10,3 kuud	6,0 kuud
	kuue kuu elulemus (%)	80%	72%
	ravivastuse määr (%)	45%	28%
	tõsised kõrvaltoimed (%)	27%	53%
<i>Keynote-042</i>	PD-L1 $\geq$ 50%, üldine elulemus (OS)	20 kuud	12,2 kuud
De Castro, et al (31)	HR 0,68 (95% CI 0,57–0,81) progressioonivaba elulemus (PFS)	6,5 kuud	6,5 kuud
	PD-L1 $\geq$ 1%, üldine elulemus (OS)	16,4 kuud	12,1 kuud
	HR 0,79 (95% CI 0,70–0,89) progressioonivaba elulemus (PFS)	5,6 kuud	6,8 kuud
<i>CheckMate-017</i>	üldine elulemus (OS)	9,2 kuud	6,0 kuud
Brahmer J, et al (29)	progressioonivaba elulemus (PFS)	3,5 kuud	2,8 kuud
	ühe aasta elulemus (%)	42%	24%
	ravivastuse määr (%)	20%	9%
	tõsised kõrvaltoimed (%)	7%	55%
<i>CheckMate- 057</i>	üldine elulemus (OS)	12,2 kuud	9,4 kuud
Borghaei H, et al (30)	progressioonivaba elulemus (PFS)	2,3 kuud	4,2 kuud
	ühe aasta elulemus (%)	51%	39%
	ravivastuse määr (%)	19%	12%
	tõsised kõrvaltoimed	10%	54%

Uuringute põhjal pikendab immuunravi mitteväikerakulise kopsuvähi patsientidel üldist elulemust ligikaudu 3–4 kuud (28–30) võrreldes dotsetakseeliga kui haigus on progresseerunud platiinapõhise keemiaravi ajal või järgselt. Immuunravist saavad rohkem kasu patsiendid, kellel PD-L1 on kõrge (vähemalt 50%), kõige vähem saavad kasu patsiendid, kelle kasvajakoes PD-L1 puudub (28, 31, 32). Kui kasvajarakkudel on kõrge (vähemalt 50%) PD-L1 tase, on eelnevalt ravi mitte saanud levinud mitteväikerakulise kopsuvähi patsientide üldine elulemus pembrolizumabiga 30,6 kuud ja platiinapõhise keemiaraviga 14,2 kuud (32). Nende uuringute alusel saab kinnitada, et nimetatud immuunravimid on olulise efektiivsusega kopsuvähi ravis.

Ravim pembrolizumab, on Eestis kättesaadav ning Tervisekassa poolt alates 2019. aastast rahastatud patsientidele, kelle kasvajarakkudel on kõrge PD-L1 (vähemalt 50%) ekspressioon ja kellel esineb levinud mitteväikerakuline kopsuvähk (4). Täiskasvanutel on pembrolizumabi (KEYTRUDA) soovitatav annus 200 mg iga 3 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. (33) Eestis pole immuunravi efektiivsust ja ravikulusid kopsuvähi patsientidel päriselu andmetel varem uuritud.

Randomiseeritud kliinilise uuringu *Keynote-042* andmete põhjal võrreldi platiinapõhise keemiaravi ja pembrolizumabi kulutõhusust kaugelearenenud NSCLC patsientidel, kelle PD-L1 ekspressiooni oli  $\geq 1\%$ . Võrreldes platiinapõhise keemiaraviga parandas pembrolizumab elulemust ja oli paremini talutav eelnevalt ravimata kaugelearenenud NSCLC patsientidel, lisades 0,60 eluaastat ja 0,49 QALYt ning tuues kaasa 63 925 USA dollari suuruse lisakulu. (31, 34)

II-III staadiumi ja positiivse PD-L1 taseme (vähemalt 1%) korral on mitteväikerakulise kopsuvähi adjuvantravi atesolizumabiga kulutõhus võrreldes prima toetava raviga (35, 36). Kliinilise uuringu andmetel hinnati kulutõhusust Markovi mudelis. Võrreldes prima toetava raviga lisas atesolizumab 1,045 QALYt. Täiendkulu tõhususe määraks kujunes 46,859 dollarit QALY kohta (35).

## **2.6 Immuunravi efektiivsus melanoomi ja neerurakk-kartsinoomi korral**

Uuringud tõendavad immuunravi efektiivsust lisaks kopsuvähile ka melanoomi ja neerurakk-kartsinoomi ravis (37). Samuti on pembrolizumab näidustatud emakakaelavähi, endomeetriumi kartsinoomi, kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi, söögitoru kartsinoomi, kolorektaalvähi, uroteliaalse kartsinoomi ja pea- kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi korral (33).

Pembrolizumabi efektiivsust neerurakk-kartsinoomi adjuvantravis täiskasvanutel hinnati randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuringus *Keynote-564*. Uuringus

võrreldi pembrolizumabi (n = 496) efektiivsust ja ohutust platseeboga (n = 498). Uuringu mediaan jälgimisaeg randomiseerimisest kuni andmete vaheanalüüsini oli 30,1 kuud. Pembrolizumabi ravirühmas paranes haigusvaba elulemus (*disease-free survival*, DFS) 37%, võrreldes platseeboga (DFS HR 0,63; 95% CI 0,50–0,80; p < 0,0001). Üldine elulemus oli samuti parem pembrolizumabi rühmas (HR 0,52; 95% CI 0,31–0,86). (38)

Randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuringus *Keynote-054* hinnati pembrolizumabi efektiivsust III staadiumi melanoomi ravis. 1019 patsienti randomiseeriti saama kas 200 mg pembrolizumabi iga kolme nädala järel (n = 514) või platseebot (n = 505). Tulemustest selgus, et pembrolizumabi rühmas oli 18 kuu retsidiivivaba elulemus (RFS) oluliselt pikem kui platseebo rühmas vastavalt 71,4% (95% CI 66,8–75,4) ja 53,2% (95% CI 47,9–58,2). (39) 3-aastase retsidiivivaba elulemuse näitaja oli vastavalt 63,7% ja 44,1% (40). Oluliseks kaastulemusnäitajaks oli PD-L1 positiivsete patsientide andmete analüüs. PD-L1 positiivsete (vähemalt 1%) kasvaja patsientidel oli pembrolizumabiga retsidiivivaba elulemus oluliselt pikem kui platseebo rühmas, riskimäärade suhe oli 0,54 (HR 95% CI 0,42–0,69; p < 0,001) (39).

### 3. Eesmärgid

Magistritöö eesmärgiks oli analüüsida Eestis immuunravi kasutust levinud eelnevalt ravimata mitteväikerakulise kopsuvähi (PD-L1 vähemalt 50%) patsientidel, hinnata patsientide elulemust ning analüüsida raviga seotud kulusid. Varasemalt maailmas tehtud kliinilistest uuringutest selgub, et immuunravi saavad patsiendid elavad oluliselt kauem võrreldes keemiaraviga.

Magistritöö alaeesmärgid:

- Analüüsida immuunravi saanud levinud kopsuvähiga patsientide elulemust ja kõrvutada seda varem avaldatud keemiaravi saanud patsientide elulemusega. Hüpotees on, et immuunravi saanud patsientide elulemus on pikem kui keemiaravi saanud patsientidel ning sarnaneb kliiniliste uuringute tulemustega.
- Kirjeldada immuunravi saanud patsientide tervishoiukuluseid. Hüpotees on, et kuna immuunravi on paremini talutav ja tõhusam kui keemiaravi, siis on patsiendile vähem vaevusi, mistõttu kokkuvõtlikult on ravikulud väiksemad hoolimata suurematest otsestest ravimiga seotud kuludest võrreldes keemiaraviga.



## 4. Materjal ja metoodika

### 4.1 Valim

Tegemist oli retrospektiivse uuringuga, mille kaasamiskriteeriumiks oli kopsuvähi diagnoos (RHK-10 koodi alusel C34) ja teostatud raviviis - immuunravi. Uuring viidi läbi 2022. aasta märtsist kuni 2024. aasta aprillini. Uuringu valimi moodustasid levinud mitteväikerakulise kopsuvähi diagnoosiga patsiendid, kellele tehti palliatiivse süsteemravi otsus või teostatud immuunravi pembrolizumabiga perioodil 01.01.2018–31.07.2022. Uurimistöösse kaasati patsiendid kolmest allikast:

- PERH Rindkerekasvajate andmekogu;
- Tervisekassa raviarved, millel on diagnoosikood C34 (kopsuvähk) ja raviteenuse kood 248R või 254R (kaugelearenenud melanoomi, kopsukasvaja ja klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi pembrolizumabiga, 3-nädalane ravikuur);
- Patsiendiprogrammi raames immuunravi pembrolizumabiga saanud patsiendid.

PERH Rindkerekasvajate andmekogusse on sisestatud kõik torakaalonkoloogia konsiiliumis käsitlemist leidvad haigusjuhud. Antud magistritöösse on kaasatud torakaalonkoloogia konsiiliumis ja rindkerekasvajate andmekogus perioodil 01.01.2018–31.07.2022 käsitletud 155 haigusjuhtu. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli diagnoositud levinud mitteväikerakuline kopsuvähk, kasvajakoes PD-L1 vähemalt 50% ja kellel oli tehtud konsiiliumi otsus palliatiivne süsteemravi ning kellel ei esinenud EGFR- ega ALK-geeni muutusi. PERH Rindkerekasvajate andmekogus olevate patsientide haigust puudutavad kliinilised andmed koguti eelnevalt. Andmekogu sisaldab järgnevaid kliinilisi andmeid: patsiendi vanus, sugu, histoloogia, staadium, biopsia kuupäev (kui see on tehtud), konsiiliumi kuupäev, haiguse staatus (äsja diagnoositud või retsidiiv) ja konsiiliumi otsus.

Alates 2019. aasta jaanuarist on Tervisekassa poolt rahastatud immuunravi pembrolizumabiga (4). 2018. aastal, enne Tervisekassa rahastuse tekkimist, alustas Eestis immuunravi 51 levinud kopsuvähiga patsienti tasuta ravimifirma MSD poolt avatud patsiendiprogrammi raames. Patsiendiprogrammi raames perioodil 01.01.2018–31.12.2018 ravi alustanud patsiendid jätkasid alates 1. jaanuarist 2019 ravi Tervisekassa rahastusega. Patsientide kaasamiskriteeriumiks programmi oli levinud mitteväikerakuline kopsuvähk, PD-L1 tase vähemalt 50% ning ei olnud eelnevalt ravi saanud levinud haiguse tõttu. Patsiendid andsid nõusoleku saamaks ravi pembrolizumabiga. Patsiendiprogrammi raames 51-st

patsiendist 34 raviti PERHis ja 17 patsienti Tartu Ülikooli Kliinikumis (TÜK). Patsiendiprogrammi raames tasuta ravi saanud PERHi patsientide kliinilised andmed olid kogutud Rindkerekasvajate andmekogu raames. TÜKis ravi saanud patsientide kliinilised andmed koguti antud uurimistöö käigus elektroonilistest haiguslugudest: vanus, sugu, staadium, diagnoosi kuupäev, milleks on biopsia võtmise kuupäev, histoloogia, PD-L1 tase, esmane haige või retsidiiv.

Lisaks PERH Rindkerekasvajate andmekogule on teistes Eesti raviasutustes levinud kopsuvähi tõttu immuunravi saanud patsientide kohta esitatud päring Tervisekassasse. Päringu teostamiseks lingiti diagnoosi kood C34 (kopsuvähk) ja TTL koodid 248R (kopsukasvaja, kolorektaalkasvaja ja klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi pembrolizumabiga, kolmenädalane ravikuur) ning 254R (kaugelearenenud melanoomi, kopsukasvaja, kolorektaalkasvaja ja klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi pembrolizumabiga, kolmenädalane ravikuur) (41). Tervisekassast on päringu tulemusena saadud isikukoodid. Nende patsientide kohta, keda ei ole ravitud PERHis ja kelle andmed ei ole Rindkerekasvajate andmekogus, koguti haigust kirjeldavad andmed elektroonilistest haiguslugudest: vanus, sugu, diagnoosi kuupäev (st biopsia võtmise kuupäev), histoloogia, PD-L1 tase. Uuritavate arv on 115 patsienti teistest raviasutustest. Kõikide uuringusse kaasatud patsientide PD-L1 tase on vahemikus 50–100%. Uuringusse kaasati patsiendid, kes alustasid immuunravi (TTL kood 254R) enne 31.07.2022. Patsientide kohta koguti käesolevas töös teistest haiglatest (TÜK, ITK) Tervisekassa raviarvete põhjal leitud patsientide tausta- ja kliinilised andmed elektroonilistest haiguslugudest kasutades terviseinfosüsteemi digilugu: vanus, sugu, diagnoosi kuupäev, milleks on biopsia võtmise kuupäev, histoloogia, PD-L1 tase.

Uuringusse kaasati nii esmased kopsuvähijuhud kui ka retsidiivid. Tervisekassa raviarvete alusel ravi saanud patsientidel ei olnud haiguse esmane või retsidiivi staatus teada. PERH andmekogu patsientide puhul kaasati uuringusse patsiendid, kelle raviotsus oli palliatiivne süsteemravi, hoolimata kas tegemist oli retsidiivi ehk eelnevalt tervistavat ravi saanud patsiendiga või esmaselt diagnoositud lokaalselt levinud või metastaatilise haigega. Andmed kõikide uuritavate ravi kohta, sealhulgas esimese ja viimase ravi kuupäev, ravikuuride arv, erakorralise meditsiini osakonna külastused ja muude tervishoiuteenuste kasutamine saadi Tervisekassast. Tervisekassa raviarvetelt saadi põhidiagnoos ja kõik kaasuvad diagnoosid, mille põhjal määrati kaasuvate haiguste esinemine. Andmed elulemuse hindamiseks, s.t surmakuupäev saadi Tervisekassa andmekogust, samuti andmed soo, vanuse, kaasuvate haiguste ja kiiritusravi kohta. Ravikulude analüüsimisel päriti retseptikulu andmed Retseptikeskusest.

Kõigi uuringusse kaasatud patsientide kohta saadi Tervisekassast raviarved konsiiliumist (või biopsia võtmise kuupäev kui konsiiliumi kuupäev ei olnud teada) kuni 31.07.2022. Kulude arvutamisel asendati patsiendiprogrammi raames ravi saanud patsientidel tasuta ravikood 254R teenuskoodi maksumusega. Elektroonilisest haigusloost ei olnud võimalik 14 patsiendi konsiiliumi kuupäeva leida ning nendel patsientidel võeti kulude algkuupäevaks üks päev enne esimest ravikuuri.

## 4.2 Andmeanalüüs

Statistiline analüüs viidi läbi Stata 14.2 statistikaprogrammis. Kirjeldavate statistikutena kasutati sagedust, protsenti, mediaani ja kvartiile, miinimumi (min) ja maksimumi (max). Immuunravi saanud patsientide mediaanelulemus arvutati alates biopsia võtmise kuupäevast (esmastel) ja retsidiividel konsiiliumi kuupäevast kuni surmani või uuringu lõpuni 31.07.2022 ja seda hinnati Kaplan-Meieri meetodil. Konsiiliumi kuupäeva ei olnud võimalik elektroonilistest haiguslugudest leida 14 Tervisekassa raviarvete alusel ravi saanud patsiendil ning nendel on mediaanelulemuse arvutamiseks kasutatud biopsia võtmise kuupäeva. Erinevate tegurite (vanus, sugu, haiguse staadium ja staatus, histoloogia, kaasuvad haigused ja kiiritusravi) mõju hindamiseks elulemusele kasutati Coxi võrdeliste riskide mudelit. Tunnusteks valiti kliiniliselt olulised parameetrid, mis on digiloost üldjuhul leitavad ning mida on sarnaselt kasutatud ka varasemas töös keemiaravi saanud patsientide elulemuse analüüsimisel. Arvutati riskimäärade suhted (HR) koos 95% usaldusvahemikuga (95% CI).

Tervishoiukulude analüüsimiseks kasutati PERH rindkerekasvajate andmekogu, elektroonilise haigusloo, Tervisekassa andmekogu ning Retseptikeskuse andmeid. Patsiendiprogrammi patsiendid alustasid nõusoleku alusel ravimifirma rahastusel ravi perioodil 01.01.2018–31.12.2018 ning Tervisekassa rahastusel ravi alustanud patsiendid alates 01.01.2019. PERH andmekogu ja Tervisekassa raviarvete alusel ravi alustamise aeg oli 01.01.2019–31.07.2022. Kõiki patsiente jälgiti kuni jälgimisaja lõpuni 31.07.2022. Magistritöös arvutati iga patsiendi kulud jälgimisajal ning kulud ühe elukuu kohta. Kulude liigitus (kogukulud; kopsuvähi raviga seotud kulud; statsionaarse, ambulatoorse, õendusabi ravi kulud; EMO visiitide kulud; ambulatoorse onkoloogia, perearsti ja muud kulud) valiti varem tehtud uuringute põhjal. Kopsuvähi raviga seotud kuludeks loeti nende raviarvete kulud, millel oli kas põhi- või kaasuvaks diagnoosiks C34 (bronhi ja kopsu pahaloomuline kasvaja) või Z51 (muu meditsiiniline hooldus ehk ravikuur). Patsiendiprogrammi raames 2018. aastal immuunravi saanud patsientide ravikuludeks võeti ravikuuride arv korrutatud 3916,14 euroga,

mis oli 2019. aastal Tervisekassas ühe samasuguse ravikuuri hind (teenus 248R). Hindade muutust eri perioodide lõikes ei ole arvesse võetud, sest immuunravi pembrolizumabiga ühe ravikuuri hind uuritaval ajavahemikul ei ole muutunud.

### **4.3 Eetika ja andmekaitse**

Uuringu läbiviimiseks on saadud Tervise Arengu Instituudi inimuuringute eetikakomitee kooskõlastus (otsus nr 1075, aprill 2022). Töö autor osales eetikakomiteele esitatud taotluse koostamisel ning andmete kogumisel ühe uuringuhaigla (PERH) haiguslugudest. Uuringuandmete kogumiseks uuritavatega ühendust ei võetud. Uuringu andmete analüüs põhineb retrospektiivsetel andmetel, ei mõjuta individuaalse patsiendi raviplaani ega põhjusta uuritavatele riske. Uurimistöö võimaldab parandada töökvaliteeti ja ravitulemusi, mistõttu kaudselt saavad selle olemasolust kasu kõik patsiendid. Uurimistöö ei seostu patsiendi jaoks ühegi täiendava visiidiga raviasutusse ega täiendava uuringu läbiviimisega. Andmete analüüs ja edastamine on toimunud järgides rangelt delikaatsete isikuandmete käitlemise nõudeid. Uuringu tulemused on avaldatud üldistatud kujul. Vältimaks andmete leket andmete edastamise käigus, edastati andmed Tervisekassast ja Tervisekassale krüpteeritud kujul.

## 5. Tulemused

Magistritöö valim koosnes 321-st patsiendist, kellel oli diagnoositud levinud mitteväikerakuline kopsuvähk. Valim jagunes neljaks uuringurühmaks:

- 1) Patsiendiprogrammi raames immuunravi saanud patsiendid (kokku 51);
- 2) Immuunravi saanud Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) rindkerekasvajate andmekogu patsiendid (kokku 111);
- 3) Tervisekassa raviarvete alusel teistes Eesti raviasutustes immuunravi saanud patsiendid (kokku 114);
- 4) Immuunravi mitte saanud patsiendid (kokku 45), kes olid uuringusse sobivad PERH rindkerekasvajate andmekogu patsiendid, kellel oli konsiiliumi otsus palliatiivne süsteemravi, kuid kellel ei olnud ühtegi raviarvet koodiga 254R. Tõenäoliselt halva üldseisundi tõttu nad ravi ei saanud.

### 5.1 Uuritavate kirjeldus

Uuritavate kliinilised lähteandmed on esitatud tabelis 3. Valimis on esindatud 321 patsienti vanusevahemikus 39–89-aastat. 75% valimist olid mehed ja 25% naised. Rühmiti oli protsentuaalne jaotus sugude vahel erinev patsiendiprogrammi patsientide seas, vastavalt 60% ja 40%. Mediaanvanus oli neljas rühmas sarnane (keskmine 67 aastat) ning vanuserühmades oli kõikides uuringurühmades enim  $\leq 65$ -aastaseid patsiente. Kõikidelt patsientidelt oli võetud biopsiad. Histoloogilisest vormist prevaleerub adenokartsinoom (55%), seejärel lamerakuline vähk (36%) ning üksikutel esines mõni harvem kopsuvähi vorm või ei olnud histoloogiline vorm andmetest leitav (9%). Tervisekassa raviarvete alusel kaasatud patsientide elektroonilistest haiguslugudest digiloo kaudu ei olnud võimalik leida staadiumi. Samuti olid puudulikud andmed, kas haigus oli diagnoositud esmaselt levinud või retsidiivina. Uurijatel puudus juurdepääs TÜKi ja ITK haiglasisestele infosüsteemidele.

Keskmine aeg biopsia võtmisest kuni konsiiliumini oli äsja diagnoositud patsientidel 10–19 päeva. Retsidiivi korral tavaliselt uut biopsiat ei võeta, mistõttu nendel haigetel võib aeg biopsiast konsiiliumini olla pikk. Aeg konsiiliumist esimese ravini oli keskmiselt 21 päeva, olles kõige lühem PERH andmekogu patsientidel (mediaan 14 päeva). Üksikutel juhtudel alustati raviga raviarvetele tuginedes ligi nädal enne konsiiliumi.

40% patsientidest sai lisaks immuunravile ka kiiritusravi. Enamik patsientidest sai kolm või enam immuunravikuuri. Patsientidele teostati immuunravi minimaalselt ühel korral ning

maksimaalne ravikuuride arv ulatus 70 ravikuurini. Viimase puhul oli tegemist patsiendiprogrammi raames ravi alustanud patsiendiga. 45-l patsiendil puudus immuunravi teenuskood raviarvetel.

53% ehk 170-l patsiendil 321st esines mõni kardiovaskulaarne haigus, mis on diagnoositud vähemalt kolm kuud enne konsiiliumit. Kardiovaskulaarse haiguse järel oli kaasuvatest haigustest enamlevinud krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (32%). 288-l patsiendil 321st oli enne ravi diagnoositud mõni infektsioon- ja/või kardiovaskulaarne kaasuv haigus.

**Tabel 3.** Uuritavate taustaandmete, kliiniliste näitajate ja kaasuvate haiguste kirjeldus

	Patsiendi- programmi patsiendid (n = 51)	PERH andmekogu patsiendid (n = 111)	Tervisekassa raviarvete alusel ravi saanud patsiendid (n = 114)	Ei ole saanud immuunravi (n = 45)	Kokku (n = 321)
<b>Sugu, n (%)</b>					
Mehed	31 (60,8)	82 (73,9)	90 (78,9)	36 (80)	239 (74,5)
Naised	20 (39,2)	29 (26,1)	24 (21,1)	9 (20)	82 (25,5)
<b>Vanus, n (%)</b>					
≤ 65	24 (47,1)	50 (45,1)	44 (38,6)	19 (42,2)	137 (42,7)
66–74	15 (29,4)	31 (27,9)	39 (34,2)	17 (37,8)	102 (31,8)
≥ 75	12 (23,5)	30 (27)	31 (27,2)	9 (20)	82 (25,5)
Mediaan (Q25–Q75)	66 (50–88)	67 (41–89)	69 (41–88)	67 (39–89)	67 (39–89)
<b>Biopsia, n</b>					
Jah	51	111	114	45	321
Ei	0	0	0	0	0
<b>Histoloogia, n (%)</b>					
Adenokartsinoom	33 (64,7)	57 (51,4)	59 (51,8)	27 (60)	176 (54,8)
Lamerakk	15 (29,4)	39 (35,1)	48 (42,1)	13 (28,9)	115 (35,8)
Muu	3 (5,9)	15 (13,5)	7 (6,1)	5 (11,1)	30 (9,4)
<b>Staadium, n (%)</b>					
III	9 (17,7)	13 (11,7)	Teadmata	11 (25)*	33 (16)
IV	42 (82,3)	98 (88,3)		33 (75)	173 (84)
<b>Esmane</b>	40 (78,4)	87 (78,4)	Teadmata	31 (70,5)*	158 (76,7)
<b>Retsidiiv</b>	11 (21,6)	24 (21,6)		13 (29,5)	48 (23,3)
<b>Aeg konsiiliumist ravi alustamiseni (päevades)</b>				Ei saanud immuunravi	
Mediaan (Q25–Q75)	28 (18–35)	14 (8–24)	34 (12–105)**		21 (10–40)
<b>Aeg biopsia võtmisest konsiiliumini (päevades)</b>					
Mediaan (Q25–Q75)	12 (3–34)	14 (7–47)	10 (5–16)**	19 (8–110)	13 (6–31)
<b>Patsientide arv, kes sai... n (%)</b>					
1 immuunravikuuri	6 (11,8)	14 (12,6)	28 (24,6)		48 (17,4)
2 immuunravikuuri	5 (9,8)	14 (12,6)	16 (14)		35 (12,7)
3 või enam	40 (78,4)	83 (74,8)	70 (61)		193 (69,9)
<b>immuunravikuuri</b>					
Mediaan (Q25–Q75)	9 (3–22)	7 (2–14)	4 (2–11)		6 (2–15)
(min–max)	(1...70)	(1...44)	(1...34)		(1...70)
0 immuunravikuuri	0	0	0	45 (100)	45 (14)

Tabel 3 jätkub järgmisel leheküljel.

**Tabel 3.** Uuritavate taustaandmete, kliiniliste näitajate ja kaasuvate haiguste kirjeldus

	Patsiendi- programmi patsiendid (n = 51)	PERH andmekogu patsiendid (n = 111)	Tervisekassa raviarvete alusel ravi saanud patsiendid (n = 114)	Ei ole saanud immuunravi (n = 45)	Kokku (n = 321)
<b>Palliatiivne kiiritusravi, n (%)</b>					
Jah	20 (39,2)	44 (39,6)	49 (43)	13 (28,9)	126 (39,3)
Ei	31 (60,8)	67 (60,4)	65 (57)	32 (71,1)	195 (60,7)
<b>Kaasuvad haigused, n (%)</b>					
<i>≤3 kuud enne konsiiliumit</i>					
Diabeet (E10/E11)	11 (21,6)	22 (19,8)	16 (14)	5 (11,1)	54 (16,8)
Kodade laperdus/virvendus (I48)	10 (19,6)	21 (18,9)	28 (24,6)	5 (11,1)	64 (19,9)
Kardiovaskulaarne haigus (I10-I70)	34 (66,7)	59 (53,2)	59 (51,8)	18 (40)	170 (53)
Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (J44)	22 (43,1)	26 (23,4)	40 (35,1)	13 (28,9)	101 (31,5)
<i>Alates konsiiliumist</i>					
Sepsis (A40, A41, D70)	4 (7,8)	7 (6,3)	8 (7)	4 (8,9)	23 (7,2)
Bakteriaalne infektsioon (A49)	10 (19,6)	5 (4,5)	19 (16,7)	4 (8,9)	38 (11,84)

\*45-st patsiendist on 44 patsiendi andmed teada.

\*\*14 patsiendil konsiiliumi kuupäev teadmata.

## 5.2 Levinud mitteväikerakulise kopsuvähi patsientide üldine elulemus

Üldine elulemus on arvatud perioodil 01.01.2018–31.07.2022 immuunravi pembrolizumabiga alustanud levinud mitteväikerakulise kopsuvähi patsientidel. Mediaanelulemuse aeg kuudes on uuringurühmade ning erinevate tunnuste kaupa välja toodud tabelis 4. Mediaanelulemus alates konsiiliumist või biopsia võtmise kuupäevast oli kõrgeim patsiendiprogrammi patsientidel (16,3 kuud, Q25–Q75 6,1–41,5, 95% CI 10,1–23,7) ning madalaim neil, kes immuunravi ei saanud (3 kuud, Q25–Q75 1,6–8, 95% CI 2,1–5,2). PERH andmekogu patsientide mediaanelulemus oli 12,7 kuud (Q25–Q75 4,4–23,4, 95% CI 8,2–17,7). Tervisekassa andmete alusel ravi saanud patsientide mediaanelulemus oli samuti 12,7 kuud (Q25–Q75 5–26,3, 95% CI 8,2–17,7).

Uuritavate jälgimisaja lõppkuupäevaks (31.07.2022) oli 321-st patsiendist surnud 210 (65%) ning elus 111 patsienti (35%). Vanuserühmade puhul on madalaim mediaanelulemus 75-aastaste ja vanemate seas (10,8 kuud). Täpsustamata histoloogia või harva esineva kopsuvähi vormi korral oli mediaanelulemus märkimisväärselt kõrgem (19,4 kuud) teiste histoloogiatega võrreldes. Kiiritusravi saanud patsientide mediaanelulemus oli ligi 6,6 kuud pikem kiiritusravi mitte saanutest. Äsja diagnoositud patsientide mediaanelulemus oli veidi madalam kui retsidiivi

diagnoosiga patsientidel, vastavalt 12,5 ja 15,9 kuud. Kolm või enam ravikuuri saanud patsientide elulemus on oluliselt kõrgem üks või kaks immuunravikuuri saanud patsientidega võrreldes (18,1 vs 2,3 ja 3,3 kuud). 1–2 immuunravikuuri saanud haigete elulemus ei erinenud oluliselt ravi mitte saanute elulemusest.

**Tabel 4.** Mediaanelulemus kuudes levinud mitteväikerakulise kopsuvähiga immuunravi saanud patsientidel

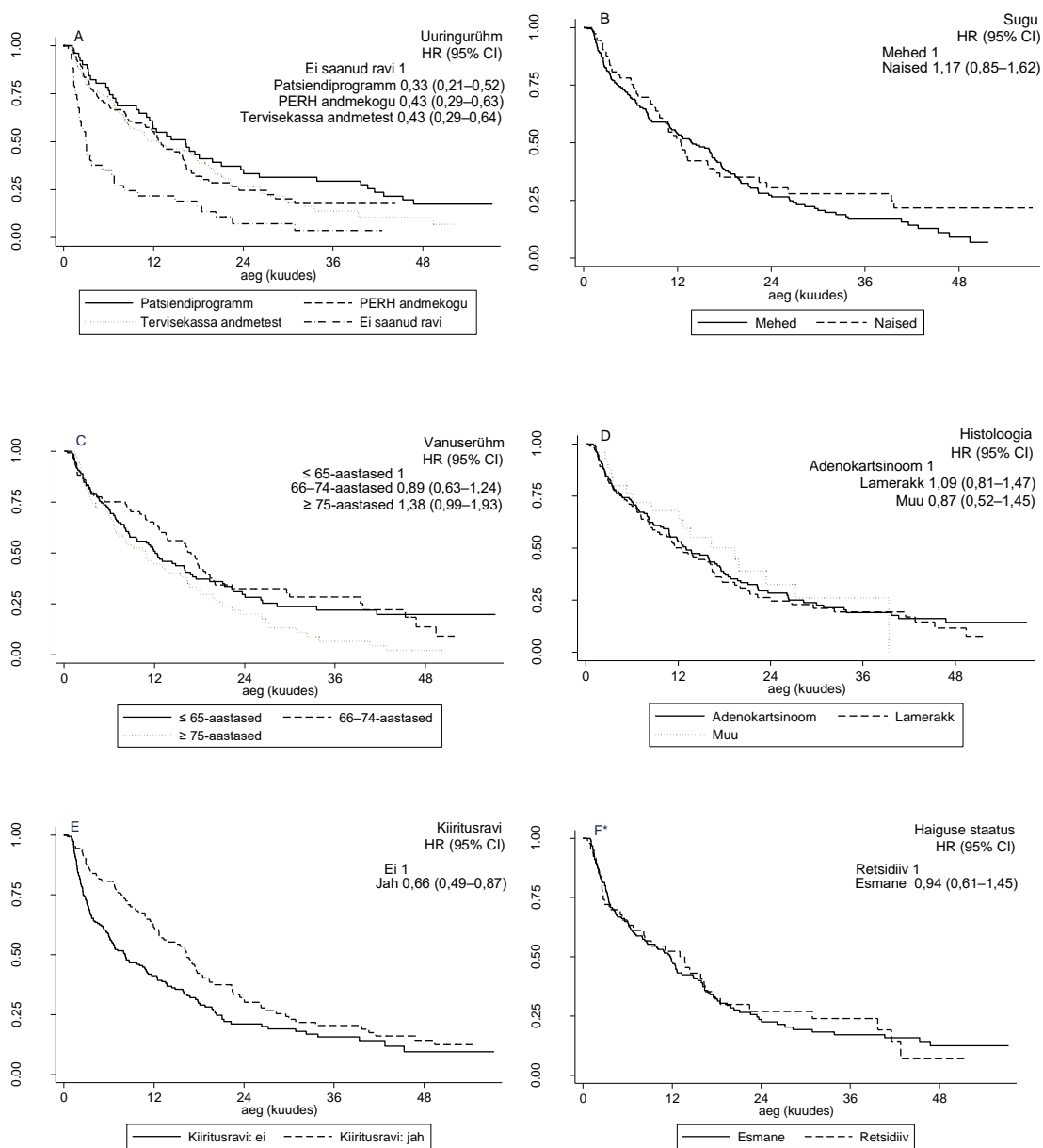
Tunnus	Mediaan (95% CI)
<b>Uuringurühm</b>	
Patsiendiprogramm (n = 51)	16,3 (10,1–23,7)
PERH andmekogu (n = 111)	12,7 (9,2–16,1)
Tervisekassa andmed (n = 114)	12,7 (8,2–17,7)
Ei saanud ravi (n = 45)	3,0 (2,1–5,2)
<b>Sugu</b>	
Mehed (n = 203)	13,9 (11–16,8)
Naised (n = 73)	12,5 (9,6–16,7)
<b>Vanuserühm</b>	
≤ 65 (n = 118)	12,1 (8,7–16,1)
66–74 (n = 85)	16,9 (12,6–19,4)
≥ 75 (n = 73)	10,8 (6,7–15,5)
<b>Histoloogia</b>	
Adenokartsinoom (n = 149)	13 (10,8–17,1)
Lamerakk (n = 102)	12,5 (8,5–16,4)
Muu (n = 25)	19,4 (8,6–27,2)
<b>Kiiritusravi</b>	
Jah (n = 113)	17,1 (13,3–22,3)
Ei (n = 163)	10,5 (6,8–13,1)
<b>Haiguse staatus*</b>	
Retsidiiv (n = 35)	15,9 (9,2–18,5)
Esmane (n = 127)	12,5 (10,8–16,4)
<b>Staadium*</b>	
III (n = 22)	12,5 (5,6–17,6)
IV (n = 140)	13,3 (11,1–16,4)
<b>Ravikuuride arv</b>	
1 ravikuuri (n = 48)	2,3 (1,7–2,9)
2 ravikuuri (n = 35)	3,3 (2,5–4,7)
3 või enam ravikuuri (n = 193)	18,1 (16,4–21,1)

\*Patsiendiprogrammi ja PERH andmekogu põhjal. Tervisekassa patsientide andmed teadmata.

Kopsuvähi patsientide elulemusnäitajad ja riskimäärade suhted on toodud joonisel 1, A–H. Üldine elulemus oli madalaim ravi mitte saanute seas ja kõrgeim patsiendiprogrammi raames ravi saanud patsientidel (joonis 1, A). Meeste ja naiste elulemus oluliselt ei erinenud (joonis 1, B). Vanusrühmiti oli kõrgeim elulemus 66–74-aastaste seas (HR 0,89, CI 0,63–1,24). Statistiliselt oluliselt ei erine erineva histoloogiaga patsientide elulemus (joonis 1, D). Kiiritusravi saanud patsientidel oli suurem tõenäosus elus püsimiseks võrreldes nendega, kes kiiritusravi ei saanud (joonis 1, E). Esmase diagnoosiga patsientidel oli veidi kõrgem elulemus kui retsidiivse haigusega patsientidel, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline (joonis 3, F).

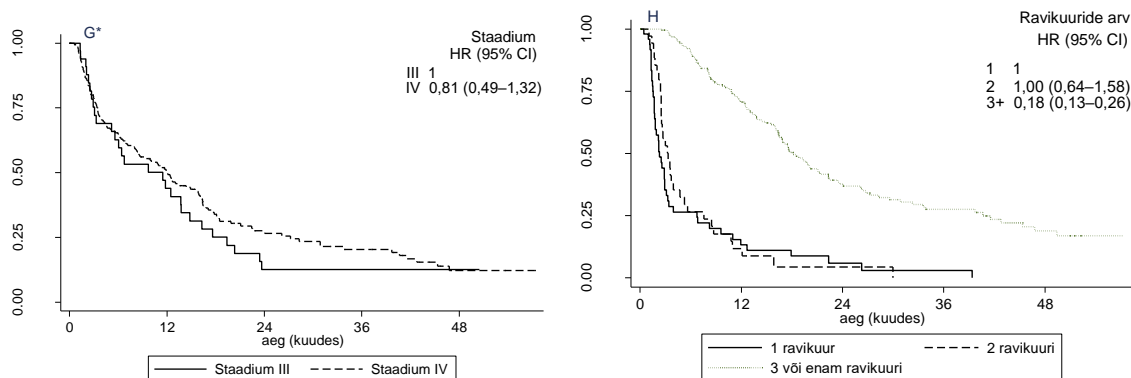


Kõrgeim elulemus oli nendel patsientidel, kes said vähemalt 3 immuunravikuuri ( $p < 0,001$ ), ühe või kahe ravikuuri saanute vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust (joonis 1, H).



Joonis 1 jätkub järgmisel leheküljel.

**Joonis 1.** Mitteväikerakulise kopsuvähi (PD-L1 vähemalt 50%) diagnoosiga immuunravi saanud patsientide mediaanelulemus (Kaplan Meieri meetodil) ja riskimäärade suhted (HR) seotud tegurite järgi



\* Patsiendiprogrammi ja PERH andmekogu põhjal. Tervisekassa patsientide andmed teadmata.

**Joonis 1 (jätk).** Mitteväikerakulise kopsuvähi (PD-L1 vähemalt 50%) diagnoosiga immuunravi saanud patsientide mediaanelulemus (Kaplan Meieri meetodil) ja riskimäärade suhted (HR) seotud tegurite järgi

Tabelis 5 on välja toodud nelja uuringurühma protsentuaalne ühe, kahe ja kolme aasta elulemusnäitaja. Esimese aasta elulemus oli immuunravi saanute seas sarnane jäädes vahemikku 50–56%. Teisel ja kolmandal aastal oli patsiendiprogrammi raames ravi saanute elulemus kõrgeim, vastavalt 35% ja 29%. Immuunravi mitte saanute patsientide kahe ja kolme aasta elulemus jääb alla 10%.

**Tabel 5.** Immuunravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähi (PD-L1 vähemalt 50%) patsientide ühe, kahe ja kolme aasta elulemus (%)

Uuringurühm	Ühe aasta elulemus % (95% CI)	Kahe aasta elulemus % (95% CI)	Kolme aasta elulemus % (95% CI)
Patsiendiprogramm (n = 51)	56 (42,2–69,1)	35 (22,6–48,2)	29 (17,7–42,1)
PERH andmekogu (n = 111)	55 (45,1–64,2)	25 (15,3–35)	18 (9,4–28,5)
Tervisekassa andmed (n = 114)	50 (40,5–59,2)	27 (18–35,9)	14 (6,8–23,4)
Ei saanud immuunravi (n = 45)	22 (10,4–35,5)	7 (1,5–19,1)	4 (0,3–14,8)

Erinevate tegurite (vanus, sugu, haiguse staadium/staatus, histoloogia, kaasuvad haigused ja kiiritusravi) mõju hindamiseks elulemusele kasutati Coxi võrdeliste riskide mudelit (tabel 6). Mudelisse kaasati vaid immuunravi saanud patsiendid kolmest uuringurühmast ehk 276 patsienti 321-st. Meeste ja naiste suremusrisk statistiliselt ei erinenud. Mudel näitab, et naistel on 14% kõrgem risk surra võrreldes meestega. Võrreldes nooremate kopsuvähi patsientidega on 75-aastastel ja vanematel patsientidel 1,38 korda kõrgem risk surra. Haiguse staadium ega staatus ei olnud statistiliselt olulised. Kaasuvate haiguste analüüsimisel on

kohandatud mudeli järgi diabeedi ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse diagnoosiga patsientide surma risk väiksem (p-väärtus 0,039 ja 0,035) teiste kaasuvate haigustega võrreldes.

**Tabel 6.** Immuunravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähi patsientide elulemuse seosed erinevate tunnustega Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal

Tunnus	Kohandamata HR (95% CI)	Kohandatud* HR (95% CI)	p-väärtus
<b>Sugu</b>			
Mehed	1	1	
Naised	1,17 (0,85–1,62)	1,14 (0,82–1,60)	0,431
<b>Vanus</b>			
≤ 65	1	1	
66–74	0,89 (0,63–1,24)	0,97 (0,68–1,39)	0,880
≥ 75	1,38 (0,99–1,93)	1,38 (0,97–1,97)	0,076
<b>Kaasuvad haigused</b> (jah vs ei)			
Diabeet (E10/E11)	0,67 (0,46–0,99)	0,66 (0,45–0,98)	0,039
Kodade laperdus/virvendus (I48)	0,93 (0,67–1,29)	0,88 (0,61–1,25)	0,469
Kardiovaskulaarne haigus (I10-I70)	0,86 (0,65–1,14)	0,91 (0,68–1,22)	0,521
Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (J44)	0,76 (0,56–1,02)	0,71 (0,52–0,98)	0,035
<b>Histoloogia</b>			
Adenokartsinoom	1	1	
Lamerakk	1,09 (0,81–1,47)	1,15 (0,85–1,57)	0,368
Muu	0,87 (0,52–1,45)	0,89 (0,53–1,50)	0,660
<b>Kiiritusravi</b> (jah vs ei)	0,66 (0,49–0,87)	0,63 (0,47–0,85)	0,002
<b>Haiguse staatus</b> **			
Retsidiiv	1		
Esmane	0,94 (0,61–1,45)		
<b>Stadium</b> **			
III	1		
IV	0,81 (0,49–1,32)		

\* Kohandatud kõikidele tunnustele, välja arvatud haiguse staatus ja staadium.

\*\* Patsiendiprogrammi ja PERH andmekogu põhjal. Tervisekassa patsientide andmed teadmata.

### 5.3 Immuunravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähi patsientide tervishoiukulud

Tervishoiukulude analüüsil on vaadeldud eraldi patsientide ravikulud ühe elukuu kohta, erakorraliste pöördumiste arvu ning kogukulud (tabelid 7–9). Kaasatud on kõik raviarved konsiiliumist kuni surmani või kuni jälgimisaja lõpuni 31.07.2022.

Nii PERH andmekogu kui ka Tervisekassa andmete alusel ravi saanud patsientide rühmas olid ühel elatuul enamasti suuremad kulud võrreldes patsiendiprogrammi raames ravi saanutega. Patsiendiprogrammi patsientidel oli teiste uuringurühmadega võrreldes lisaks kõrgemale elulemusele ka madalamad õendusabi, retsepti ning EMO kulud arvatuna ühe elukuu kohta, tingituna pikemast jälgimisajast.

Tervisekassa raviarvete alusel teistes Eesti raviasutustes immuunravi saanud patsientide puhul olid EMO kulud suuremad nii ühe elukuu kohta kui ka raviarvetel kokku (tabel 8). Kõikides rühmades oli kulukaks tervishoiuressursiks potentsiaalselt välditavad EMO külastused. EMOSse pöördus 276-st jälgitavast 197, kokku 862 korral. 197-st 52% on EMOSse

pöördunud kopsuvähi tõttu, 10%-l on pöördumise põhjuseks hingamiselundite haigus, 6%-l vereringeelundite haigus, 4,5%-l trauma. 197-st patsiendist suri EMO visiidiga seotud haigusjuhu käigus 69 patsienti. EMOSse pöördunutest oli 71%-l EMO visiidi käigus surnutest märgitud raviarvele surmapõhjuseks kopsuvähk. 197-st patsiendist oli 103 patsiendi EMO arvele märgitud pöördumise põhjuseks diagnoos bronhi ja kopsu pahaloomuline kasvaja (RHK-10 koodi alusel C34). Nendest 103 patsiendist (C34 diagnoosikoodiga) 49 suri EMOs.

**Tabel 7.** Immuunravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähi diagnoosiga patsientide ravikulud eurodes ühel elatud elukuul patsiendi kohta (C34, Z51) alates konsiiliumist kuni surma või jälgimisaja lõpuni (31.07.2022)

	<b>Patsiendi- programm (n = 51)</b>	<b>PERH andmekogu (n = 111)</b>	<b>Tervisekassa andmed (n = 114)</b>	<b>Kokku (n = 276)</b>
<b>Raviarved</b>	3553,05	3720,51	3468,32	3580,04
<b>C34 raviarved</b>	3432,70	3579,66	3329,86	3446,07
<b>Statsionaarne ravi</b>	164,33	302,07	386,16	292,06
<b>Ambulatoorne ravi</b>	3247,69	3222,82	2865,90	3100,92
<b>Ambulatoorne onkoloogiline ravi</b>	3236,46	3196,99	2855,14	3084,83
<b>Perearstiabi</b>	0,52	0,94	1,74	1,10
<b>Muu</b>	10,71	24,89	9,03	14,99
<b>Õendusabi</b>	20,67	54,77	77,80	53,09
<b>EMO</b>	155,17	167,40	207,87	178,46
<b>Retseptid</b>	13,62	30,81	18,11	21,16

**Tabel 8.** Immuunravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähiga EMOSse pöördunud patsientide arv ja visiitide arv patsiendi kohta

	<b>Patsiendi- programm, (n = 51)</b>	<b>PERH andmekogu, (n = 111)</b>	<b>Tervisekassa andmed (n = 114)</b>	<b>Kokku (n = 276)</b>
<b>EMOSse pöördunud patsientide arv, n (%)</b>	45 (88)	81 (73)	71 (62)	197 (71)
<b>EMO visiitide arv patsiendi kohta, mediaan</b>	2	1	1	1
(Q1–Q3)	(1–3)	(0–2)	(0–3)	(0–3)
(min–max)	(0–10)	(0–10)	(0–9)	(0–10)

Kõige suuremad kulud olid uuringurühmades seotud ambulatoorse teenuse ja onkoloogilise raviga. Taas on märgata patsiendiprogrammi patsientide puhul väiksemaid kulusid statsionaarse, ambulatoorse onkoloogilise ravi, perearstiabi, õendusabi ja EMO teenustel ning retseptide puhul. PERH andmekogu ja Tervisekassa andmete alusel ravi saanud patsientide ravikulud mõnevõrra erinesid. PERH andmekogu patsientidel olid kõrgemad

ambulatoorse onkoloogilise ravi, muu ravi ja retseptide kulud ning Tervisekassa andmete patsientidel statsionaarse ravi, perearsti- ja õendusabi ning EMO kulud. Kulude summa ligikaudu 14 miljonit eurot viitab haiguse kõrgele majanduslikule koormusele. Mediaan jälgimisaeg oli patsiendiprogrammi patsientidel 16,3 kuud (Q1–Q3 6,1–41,5; min–max 1,2–57,3), PERH andmekogu patsientidel 9,9 kuud (Q1–Q3 3,5–16,3; min–max 1,1–44,2) ning Tervisekassa andmete alusel ravi saanud patsientidel 10,8 kuud (Q1–Q3 4,7–20,1; min–max 0,5–52,2). Patsiendiprogrammi patsiendid alustasid raviga aasta varem, mis seletab pikimat jälgimisaega ning suuremat kogu ravikulu teiste uuringurühmadega võrreldes.

**Tabel 9.** Immuunravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähi diagnoosiga seotud patsientide ravikulud kokku (C34, Z51) eurodes alates konsiiliumist kuni surma või jälgimisaja lõpuni (31.07.2022)

	<b>Patsiendi- programm (n = 51)</b>	<b>PERH andmekogu (n = 111)</b>	<b>Tervisekassa andmed (n = 114)</b>	<b>Kokku (n = 276)</b>
<b>Raviarved</b>	3 954 549	4 855 270	4 758 532	13 568 352
<b>C34 raviarved</b>	3 820 592	4 671 457	4 568 564	13 060 614
<b>Statsionaarne ravi</b>	182 904	394 197	529 809	1 106 910
<b>Ambulatoorne ravi</b>	3 614 684	4 205 786	3 932 019	11 752 489
<b>Ambulatoorne onkoloogiline ravi</b>	3 602 181	4 172 072	3 917 249	11 691 502
<b>-Immuunravi</b>	3 347 124	3 884 810	3 509 252	10 741 188
<b>Perearstiabi</b>	578	1 227	2 381	4 186
<b>Muu</b>	11 925	32 487	12 389	56 801
<b>Õendusabi</b>	23 004	71 474	106 736	201 215
<b>EMO</b>	172 703	218 461	285 201	676 365
<b>Retseptide summa</b>	15 157	40 211	24 843	80 211

#### **5.4 Immuunravi saanud mitteväikerakulise kopsuvähiga patsientide elulemus ja tervishoiukulud kõrvutatuna keemiaravi saanud patsientidega**

Magistritöös koguti andmed tervishoiukulude kohta kopsuvähipatsientide raviarvetest ja arvatati kulud ühe elukuu kohta (tabel 7) ning kogukulud (tabel 9). 2019. aastal avaldatud retrospektiivsest levinud kopsuvähi patsientide elulõpuravi kvaliteedi analüüsist selgus, et peamiseks ravikuluks keemiaravi saanud patsientidel ja toetavat ravi saanud patsientidel oli statsionaarne ravi. Keemiaravi saanud patsientide kogukulu patsiendi kohta oli neli korda kõrgem kui toetavat ravi saanutel (vastavalt 5159 eurot vs 1330 eurot). Ootuspäraselt olid EMO visiidid koos statsionaarse raviga suurimad kuluallikad ka toetava ravi rühmas, kuid toetava ravi mediaankulud olid kokku äärmiselt madalad. Suurenenud EMO külastuste arv viitab

elulõpuravi teenuste vähesele kättesaadavusele, mistõttu patsiendid vajavad hospitaliseerimist sageli just EMO visiidi kaudu. (6)

Käesoleva magistritöö andmetel on peamiseks ravikuluks ambulatoorne onkoloogiline ravi, mis on ootuspärane, arvestades immuunravi pembrolizumabi kõrget hinda ja teostamise olemust. Teenusele 254R on kehtestatud piirhind 3916,14 eurot (4). 2019. aastal avaldatud uurimuses oli mediaankulu ühe elukuu kohta keemiaravi saanud patsientidel 992 eurot, millest keemiaravi kulud moodustasid umbes 30% (332 eurot) (6). Antud uurimistöös oli mediaankulu ühe elukuu kohta 3580 eurot, millest 86% (3084 eurot) moodustas immuunravi. Tervisekassa teenuskoodi 265R, kopsuvähi keemiaravi ühe ravikuuri piirhind on 674,88 eurot (2019. aastal avaldatud uurimuses oli piirhind alla 500 euro). (6, 41)

Immuunravi saanud patsientide muude ravikulude osakaal on absoluutväärtuselt väiksem võrreldes keemiaravi saanud patsientidega. Patsiendiprogrammi patsiendid alustasid raviga kõige varem (2018. aastal) ning jälgimisaeg oli kõige pikem teiste uuringurühmadega võrreldes. See seletab ka kõige suuremat koguravikulu patsiendiprogrammi patsientide rühmas. 2019. aastal avaldatud uurimuses oli keemiaravi saanud patsientide mediaanelulemus nendel, kes said vähemalt ühe kuuri 9,1 kuud (Q25–Q75 5–19,2). Kõrgem elulemus oli samuti nendel patsientidel, kes said vähemalt 3 keemiaravikuuri (mediaanelulemus HR 0,17, 95% CI 0,14–0,21). Kõikide uuritavate elulemus pärast viimast keemiaravi oli 3,2 kuud (Q25–Q75 1,6–7,3). Esmase diagnoosiga patsientidel oli veidi madalam elulemus retsidiividega võrreldes, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline. Märkimisväärselt kõrgem elulemus oli ka adenokartsinoomiga patsientidel ( $p < 0,001$ ), kuid toetava ravi rühmas ei olnud erinevust elulemuse ja histoloogilise vormi vahel ning mediaanelulemus alates konsiiliumist kuni surmani oli vaid 1,3 kuud (Q25–Q75, 0,6–3,8). (5, 6)

Käesolevas magistritöös ei olnud üks või kaks ravikuuri saanud patsientide elulemus parem kui ravi mitte saanud patsientidel. Kõrgeim elulemus oli nendel, kes said vähemalt kolm immuunravikuuri (18,1 kuud 95% CI 16,4–21,1). Antud töös ei ilmnenu seost histoloogia, täpsemalt adenokartsinoomi ja kõrgema elulemusnäitaja vahel.

## 6. Arutelu

Käesoleva magistritöö eesmärgiks oli uurida levinud mitteväikerakulise kopsuvähi (PD-L1 vähemalt 50%) immuunravi saavate patsientide elulemust ning analüüsida raviga seonduvaid tervishoiukulusid. Uuringusse kaasati kokku 321 patsienti. Neist 51 sai ravi patsiendiprogrammi raames; 111 immuunravi saanud patsienti ja 45 ravi mitte saanud patsienti, kellel puudus raviarvetel teenuskood 254R, kaasati PERH Rindkerekasvajate andmekogust, ning 114 Tervisekassa raviarvete alusel linkides diagnoosikoodi C34 (kopsuvähk) ja raviteenuse koodi 254R (pembrolizumab). Immuunravi saanud patsiente oli kokku 276. Käesoleva uuringu valimis oli 239 meest ja 82 naist vanusevahemikus 39–89 eluaastat (tabel 3).

Antud töös sarnanevad uuritavate lähteandmed kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidega (12, 32). Kõrgem on haigestumus meeste seas, enim on haigestujaid vanusevahemikus 55–74 (mediaanvanus 67 eluaastat). Kättesaadavate andmete alusel on enamikel patsientidel tegemist IV staadiumi kopsuvähiga ning mediaanaeg konsiiliumist kuni esimese ravini oli käesolevas uuringus 21 päeva.

Erinevalt keemiaravile keskendunud varasematest uuringutest ei ole käesolevas uuringus kogutud täiendavaid andmeid suitsetatavate ja suitsuvabade tubakatoodete kasutamise kohta, mis oleks andnud lisainfot uuritavate kopsuvähi riskitegurite suhtes. Uuringute alusel on mitteväikerakulise kopsuvähi levinuim histoloogiline alatüüp adenokartsinoom (42), mis leidis kinnitust ka käesolevas magistritöös (54,8%). Enamikel uuritavatest esines kaasuvaid haiguseid, mis omakorda võib vähendada elulemuse tõenäosust. Käesolevas töös ei ole hinnatud vähipatsientidel tavapärasest viie aasta elulemust. Kolme aasta suhteline elulemus jäi neljas uuringurühmas vahemikku 4–29%. Kõigi kopsuvähi patsientide ühe aasta suhteline elulemus Eestis (2015–2019 aasta andmete põhjal) on 43% ning on aastatega tõusnud. III staadiumi kopsuvähi ühe aasta suhteline elulemus Eestis perioodil 2015–2019 on 55% ja IV staadiumi korral 18%. (9) Käesoleva uuringu tulemused on kooskõlas üldise statistikaga. Jälgimisaja lõpul, 31.07.2022 seisuga oli surnud 210 patsienti ja elus 111 patsienti.

Levinud kopsuvähiga patsientide mediaanelulemus oli immuunravi saanud patsientidel üks aasta (12,7 kuud) ning patsiendiprogrammi raames ravi saanutel 16 kuud. Patsiendid, kellele immuunravi ei teostatud, elasid keskmiselt 3 kuud. Kliinilistes uuringutes sarnaste patsientidega, PD-L1 tase vähemalt 50%, oli mediaanelulemus 20–30 kuud (31, 32). Seega on Eestis päriselu andmetel elulemus antud uurimistöös oluliselt madalam. Kuna kliinilistesse uuringutesse kaasamise kriteeriumid kaasuvate haiguste ja üldseisundi suhtes on ranged, siis on

sageli kliinilistes uuringutes elulemus kõrgem kui päriselu andmetel. Samal põhjusel oli ka käesolevas uurimistöös patsiendiprogrammi raames ravi saanud patsientide elulemus kõrgem kui Tervisekassa poolt ravi saanud patsientidel. Antud uuringus oli patsientidel kasvajakoes PD-L1 tase vähemalt 50%. Uuringutes on näidatud, et immuunravist saavad rohkem kasu patsiendid, kellel PD-L1 tase kasvajakoes on kõrge (vähemalt 50%) ning kõige vähem saavad kasu patsiendid, kelle kasvajakoes PD-L1 puudub (43, 44). Eestis on keemiaravi saanud patsientide keskmine elulemus 9,1 kuud. Kõrgem elulemus oli patsientidel, kes said vähemalt 3 ravikuuri (5, 6). Antud uurimistöös oli vähemalt 3 immuunravikuuri saanud patsientide keskmine elulemus 18,1 kuud. Need tulemused viitavad, et halvas üldseisundis patsiendil ei ole ravi alustamine põhjendatud, sest 1 või 2 immuunravikuuri saanud haigete elulemus (2,3–3,3 kuud) ei erinenud ravi mitte saanud patsientide elulemusest (3 kuud).

Uuringus tuuakse välja tervishoiukulud kaugelearenenud staadiumis immuunravi saavatel kopsuvähiga patsientidel, nt vähivastase ravi ja statsionaarse ravi kulud (tabel 7, 9). Käesolevas uuringus ei ole eraldi välja toodud patsientide ja pereliikmete kaetud ravikulusid. Sellest uuringust selgus, et peamine ravikulude allikas oli ambulatoorne onkoloogiline ravi. 197-st EMO külastusega seotud haigusjuhust suri EMO visiidi käigus 69 patsienti. See tõstatataas hooldusabi ja palliatiivravi teenuste kättesaadavuse olulisuse, et vähendada akuutravi tingimustes palliatiivset ravi vajavate patsientide arvu ning suurendada teenust vajavate patsientide elukvaliteeti ja elulõpuravi teenuse kvaliteeti (45). Immuunravi kõrvaltoimete diagnoosimiseks ning raviks on koostatud rahvusvahelised ravijuhised nii Ameerika onkoloogide ühenduse (ASCO) kui Euroopa onkoloogide ühenduse (ESMO) poolt. Immuunravis on oluline täiendava info kogumine võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste osas, mis jäi käesolevas töös käsitlemata.

Teadaolevalt ei ole seni Eestis sellisel kujul immuunravi ja pembrolizumabiga ravi saanud patsientide elulemust ning tervishoiukulusid käsitletavaid uuringuid tehtud, mistõttu on käesolev uurimus oluline kirjeldamaks onkoloogide raviotsuseid ja onkoloogilise ravi üldist kvaliteeti. 2022. aastal on koostöös Tartu Ülikooliga valminud Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH57, milles on hinnatud uute immuunravimite atesolizumabi, durvalumabi ja pembrolizumabi efektiivsust ning kulutõhusust kopsuvähi (PD-L1 1–49% ekspressiooniga) patsientidel esimese valiku ravis koos keemiaraviga (46).

### **Magistritöö puudused ja tugevused**

Antud töös esines mitmeid puudusi. Esmalt oli keeruline kõikide andmete kättesaamine elektroonilistest haiguslugudest Terviseinfosüsteemi digiloo kaudu, täpsemalt haiguse staatuse, staadiumi, ja konsiiliumi kuupäeva kohta. Digiloost on leitavad vaid need andmed, mis on



raviarsti poolt sinna saadetud. Mõningate patsientide haiguse staatuse (esmane või retsidiiv) ja staadiumi kohta teabe puudumise tõttu ei olnud võimalik kaasata kõiki uuritavaid tegureid ühte mudelisse, sest olemasolevaid andmeid ei olnud võimalik kõrvutada.

Teiseks võis saadud tulemusi mõjutada piiratud raviarvete andmete kättesaadavus ja täpsus päringute raames. Eeskätt selles osas, kuidas on raviarvetel märgitud kopsuvähk põhi- või kaasuva diagnoosina. See võib mõjutada eelkõige EMOSse pöördumise põhjuste statistikat. Kolmandaks on tegemist suhteliselt väikese valimiga. Esialgsest kaasatud 321 patsiendist on suuremalt jaolt analüüsidesse kaasatud 276 immuunravi saanud patsienti.

Mediaanelulemuse analüüsil on statistilise meetodina mitmeid puudujääke. Nimelt ei arvestata käesolevas elulemuse analüüsis konkureerivate sündmustega, näiteks võimaliku uuritava surmaga, mis ei ole seotud kopsuvähiga.

Sarnaselt keemiaravi uurimusega ei ole käesolevas töös ravikulude osas eraldi välja toodud intensiivravi ja palliatiivravi kulusid. Käesolevas töös on analüüsitud õendusabi ja statsionaarse ravi kulusid laiemalt, mille alla kuulub ka intensiiv- ja palliatiivravi.

Käesoleva töö tugevuseks on kõigi Eestis immuunravi pembrolizumabiga saanud mitteväikerakulise kopsuvähiga patsientide andmete analüüs. Elektroonilistest haiguslugudest ja digiloost on kogutud andmed kahe isiku, magistritöö autori ja onkoloogiakliiniku onkoloogi, poolt.

## 7. Järeldused ja ettepanekud

Magistritöö raames uuriti immuunravi pembrolizumabiga saanud mitteväikerakulise kopsuvähiga (PD-L1 vähemalt 50%) patsientide elulemust ning raviga kaasnevaid kulusid. Antud tulemusi võrreldi varem läbi viidud sarnase uuringuga keemiaravi saanud patsientidel.

Töö tulemustel põhinevad järgnevad järeldused:

Levinud mitteväikerakulise kopsuvähiga patsientide keskmine elulemus oli immuunravi saanud patsientidel üks aasta (12,7 kuud) ning patsiendiprogrammi raames ravi saanutel 16 kuud. Patsiendid, kellele immuunravi ei teostatud, elasid keskmiselt 3 kuud. Vähemalt 3 immuunravikuuri saanud patsientide keskmine elulemus oli 18,1 kuud. 1 või 2 immuunravikuuri saanud haigete mediaanelulemus oli vastavalt 2,3 ja 3,3 kuud ning ravi mitte saanud patsientide elulemus 3 kuud. Seega ei ole halvas üldseisundis patsiendil immuunravi põhjendatud, sest 1–2 immuunravikuuri saanud haigete elulemus ei erinenud ravi mitte saanute elulemusest.

Raviga kaasnevad suured tervishoiukulud, millest peamiseks kuluallikaks on ambulatoorne onkoloogiline ravi. Kulude proportsioon on muutunud keemiaravi saanud patsientide ravikuludega võrreldes. Immuunravi saanud patsientidel on vähenenud muude ravikulude osakaal. Immuunravi saanud patsientidel on haigus paremini kontrolli all, mis tähendab kokkuvõtlikult vähem muid ravikuluseid hoolimata oluliselt suurematest otsestest ravimiga seotud kuludest keemiaraviga võrreldes.

Käesoleval töö põhinevad ettepanekud ning töö tulemuste rakendamine:

Jätkata antud uuringut ning viia läbi pikendatud elulemuse analüüs jälgimisajaga 31.12.2023. See tähendab jälgimisperioodi pikendamist ning võimaldab arvutada uuesti Kaplan-Meieri elulemuskõverad täpsustatud andmetega. Paraneb elulemuse hinnang nendel patsientidel, kes alustasid immuunravi vahetult enne praeguse jälgimisaja 31.07.2022 lõppu.

Võimalusel viia läbi immuunraviga kaasnevate kulude ja ravimi efektiivsuse hindamiseks laiendatud kuluefektiivsuse uuring ja hinnata ravi kulutõhusust täiendkulu tõhususe määrana kvaliteetse eluaasta kohta.

## 8. Kasutatud kirjandus

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74:229–63.
2. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. Tervise Arengu Instituut. Tabel PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. [03.05.2024]. ([http://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_\\_02Haigestumus\\_\\_04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/](http://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/)).
3. Zimmermann M-L, Mägi M, Härmaorg P, Innos K. Vähihaigestumus Eestis 2018. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2021.
4. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. Riigi Teataja. [20.03.2024]. (<https://www.riigiteataja.ee/akt/126032019021>).
5. Oselin K, Pisarev H, Ilau K, Kiivet RA. Intensity of end-of-life health care and mortality after systemic anti-cancer treatment in patients with advanced lung cancer. *BMC Cancer* 2021;21(1):274.
6. Oselin K, Pisarev H, Ilau K, Kiivet RA. Health Care Resource Use at End of Life in Patients with Advanced Lung Cancer. *Applied Sciences* 2021;11:9301.
7. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. Tervise Arengu Instituut. Tabel SD21: Surmad põhjuse, soo ja vanuserühma järgi. [09.02.2024]. ([http://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_\\_01Rahvastik\\_\\_04Surmad/SD21.px/](http://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__01Rahvastik__04Surmad/SD21.px/)).
8. Innos K, Aareleid T. Vähielulemuse suurenemine Eestis aastatel 2010–2014 jätkus. *Eesti Arst* 2016; 95(6):366–372.
9. Mägi M, Härmaorg P, Kullamaa L, Nõmm O, Innos K. Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015–2019. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2022.
10. Dyba T, Randi G, Bray F, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *European Journal of Cancer* 2021;157:308–47.
11. What Is Lung Cancer? Types of Lung Cancer. American Cancer Society. [03.02.2024]. (<https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html>).
12. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7(3):220–33.
13. Cancer Staging. National Cancer Institute. [14.10.2022]. (<https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>).
14. Symptoms of Cancer. National Cancer Institute. [15.10.2022]. (<https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/symptoms>).
15. Innos K, Oselin K, Laisaar T, Aareleid T. Patterns of survival and surgical treatment in lung cancer patients in Estonia by histologic type and stage, 1996–2016. *Acta Oncologica* 2019;58(11):1549–56.

16. Vähitõrje tegevuskava 2021–2030. Tervise Arengu Instituut. [14.10.2022]. (<https://www.tai.ee/et/valjaanded/vahitorje-tegevuskava-2021-2030>).
17. Kopsuvähi sõeluuringu teostatavuse uuring. Tervise Arengu Instituut. [13.10.2022]. (<https://www.tai.ee/et/valjaanded/kopsuvahi-soeluuringu-teostatavuse-uuring>).
18. Kopsuvähi sõeluuring. Tervisekassa. [01.05.2024]. (<https://www.tervisekassa.ee/inimesele/haiguste-ennetus/kopsuvahi-soeluuring>).
19. Valter A, Ojala K, Saranova D, et al. Põhja-Eesti Regionaalhaigla rindkerekasvajate andmekogu: rindkerekasvajate diagnostika ja ravi arengusuundumused 2015.–2019. aastal. *Eesti Arst* 2021; 100(11):621–630.
20. Jaal J, Mägi M. Viimaste aastakümnete suundumused kopsuvähi epidemioloogias. *Eesti Arst* 2010; 89:5–11.
21. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, et al. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J* 2016;48(3):889–902.
22. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008;83(5):584–94.
23. Idavain J, Lang K, Tomasova J, Lang A, Orru H. Cancer Incidence Trends in the Oil Shale Industrial Region in Estonia. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(11):3833.
24. Redondo-Sánchez D, Petrova D, Rodríguez-Barranco M, et al. Socio-Economic Inequalities in Lung Cancer Outcomes: An Overview of Systematic Reviews. *Cancers (Basel)* 2022;14(2):398.
25. Paat-Ahi G, Sikkut R, Nurm Ü-K. Vähtõve sotsiaalmajanduslik analüüs. Tallinn: Poliitikauuringute Keskus Praxis. 2016
26. Global Burden of Disease compare. Institute for Health Metrics and Evaluation. [13.10.2022]. (<http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>).
27. Ülevaade eriarsti kuludest. Tervisekassa. [13.10.2022]. (<https://www.tervisekassa.ee/ulevaade-eriarsti-kuludest>).
28. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2016;375(19):1823–33.
29. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123–35.
30. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627–39.
31. De Castro G, Kudaba I, Wu YL, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score  $\geq 1\%$  in the KEYNOTE-042 Study. *JCO* 2023;41(11):1986–91.
32. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *JCO* 2019;37(7):537–46.

33. Ravimi omaduste kokkuvõte. KEYTRUDA. Ravimiregister. [05.01.2023]. ([https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/20170616137940/anx\\_137940\\_et.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/20170616137940/anx_137940_et.pdf)).
34. Huang M, Lopes GL, Insinga RP, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment in PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer in the USA. *Immunotherapy* 2019;11(17):1463–78.
35. Das M, Ogale S, Jovanoski N, Johnson A, et al. Cost-effectiveness of adjuvant atezolizumab for patients with stage II–IIIA PD-L1+ non-small-cell lung cancer. *Immunotherapy* 2023.15(8):573–81.
36. Escudero-Vilaplana V, Collado-Borrell R, De Castro J, et al. Cost-effectiveness of adjuvant atezolizumab versus best supportive care in the treatment of patients with resectable early-stage non-small cell lung cancer and overexpression of PD-L1. *J Med Econ* 2023;26(1):445–53.
37. Adamson A, Oselin K. Immuunteraapia onkoloogias. *Eesti Arst* 2016; 95(6):401–405.
38. Powles T, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(9):1133–44.
39. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine* 2018;378(19):1789–801.
40. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(33):3925–36.
41. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu. Riigi Teataja. [01.05.2024]. (<https://www.riigiteataja.ee/akt/127032024012>).
42. Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ. Epidemiology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25(3):439–45.
43. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540–50.
44. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015;372(21):2018–28.
45. Oselin K, Pisarev H, Ilau K, Kiiwet RA. Kaugelearenenud kopsuvähiga patsientide elulõpuravi intensiivsus ja suremus pärast süsteemse ravi lõpetamist. *Eesti Arst* 2021; 100(6):391.
46. Juus E, Alloja J, Kuldsaar K, Jaal J, et al. Metastaatilise kopsuvähi immuunravi kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022.

# **ANALYSIS OF SURVIVAL AND HEALTH COSTS OF IMMUNOTHERAPY-TREATED PATIENTS WITH ADVANCED LUNG CANCER BASED ON TREATMENT BILLS**

Anna-Greta Tuutma

## ***Summary***

A major development in lung cancer treatment in recent years is the introduction of immunotherapy. Immunotherapy in place of chemotherapy, or the addition of immunotherapy to chemotherapy, provides significant survival benefits. As the treatment is generally well tolerated, patients receiving the treatment could be expected to live longer, with fewer emergency department visits, emergency hospitalisations and other treatment related costs. This was a retrospective study, with the inclusion criteria being a diagnosis of lung cancer (according to ICD-10 code C34) and the administration of immunotherapy pembrolizumab treatment. The study sample consisted of patients with a diagnosis of non-small cell lung cancer (PD-L1 at least 50%) who had undergone a multidisciplinary board decision on immunotherapy with pembrolizumab between 2018 and 2022. The end of the follow-up period of this study was July 31<sup>st</sup>, 2022. Patients from three cohorts were included in the study:

- Thoracic Oncology Database of the North Estonia Medical Centre (NEMC).
- The Estonian Health Insurance Fund's (EHIF) treatment bills, linking diagnosis code C34 (lung cancer) and treatment code 254R (pembrolizumab).
- Patients treated under the patient programme in 2018.

This thesis investigated the survival of immunotherapy-treated patients and the associated treatment costs in patients with advanced lung cancer. The results were compared with a similar study previously conducted in chemotherapy patients.

The thesis used data from the Thoracic Oncology Database of NEMC, the electronic medical records, EHIF's database, and the electronic prescription database.

The average survival of patients with advanced lung cancer was one year for patients who received immunotherapy funded by EHIF and 16 months for patients treated under the patient programme. Patients who did not receive the treatment lived median of 3 months. Patients who received at least 3 courses of immunotherapy had median survival of 18.1 months.

The thesis collected data on health care costs from the treatment bills of lung cancer patients and calculated the costs per one life month and the total costs. Outpatient oncological

care was the main source of treatment costs in all study groups. Based on the NEMC database and EHIF's treatment bills, the healthcare costs of patients who received immunotherapy in Estonian medical institutions were higher compared to those who received treatment under the patient programme. The proportion of costs has changed compared to patients who received chemotherapy. Patients who received immunotherapy saw a decrease in the proportion of other treatment costs. Patients who received immunotherapy were likely to have the disease better controlled, which in summary means less other treatment costs despite significantly higher direct drug-related costs compared to chemotherapy.

Of the total number of patients with advanced lung cancer, 197 patients presented to the emergency department, 69 of whom died from a medical episode related to the same visit.

## Tänuavaldus

Soovin siiralt tänada:

- Juhendajaid Kersti Oselini ja Inge Ringmetsa pühendunud juhendamise, väärtuslike nõuannete ja meeldiva koostöö eest.
- Perekonda ja lähedasi igakülgse toetuse eest õpingute jooksul.
- Inna Serikovat inglise keelse kokkuvõtte toimetamisel.



## *Curriculum vitae*

### Üldandmed

Ees- ja perekonnanimi: Anna-Greta Tuutma  
Sünniaeg ja -koht: 28.10.1997, Tallinn  
Kodakondsus: Eesti  
E-post: [annagretatuutma@gmail.com](mailto:annagretatuutma@gmail.com)

### Haridus

2020–2024 Tartu Ülikool, rahvatervishoiu magistriõpe  
2017–2020 Tartu Ülikool, füsioteraapia bakalaureuseõpe  
2016–2017 Tartu Ülikool, saksa keel ja kirjandus (lõpetamata)  
2004–2016 Jakob Westholmi Gümnaasium

### Keelteoskus:

eesti keel emakeel  
inglise keel B2  
saksa keel B1  
vene keel A2

### Töökogemus:

2020–... SA Kuressaare Haigla, füsioterapeut

Kuupäev: 05.05.2024

## **Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, Anna-Greta Tuutma,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Immuunravi saanud levinud mitteväikerakulise kopsuvähiga patsientide elulemuse ja kulude analüüs Tervisekassa raviarvete põhjal“, mille juhendajad on Kersti Oselin ja Inge Ringmets, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Anna-Greta Tuutma

27.05.2024