

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	<i>Söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi adjuvantravi nivolumabiga, 4-nädalane ravi</i>
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1594
Kuupäev	17.04.2024

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Söögitoruvähi levimuse, elulemuse ja kitsamas näidustuse lõigus ka ravitulemuste kirjeldus on adekvaatne ja ajakohane. Etioloogiat ja sümptomaatikat kirjeldatud ei ole.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluses esitatud III faasi kliiniline uuring CheckMate577[1] on asjakohane ning raporteeritud tulemused usaldusväärsed ehkki baseeruvad esmase vaheanalüüsi tulemustel mediaanjälgimisperioodiga 24,4 kuud ja ei sisalda üldelulemuse andmeid. Lõplik elulemuse arvestus ja tulemuste avaldamine on planeeritud teha niipea, kui 460 uuringus osalenut on elust lahkunud. Tulemusnäitajate numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed ja ka olulisuse tõenäosuse näitaja (p-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

Yan Lin ja teised on 2023 avaldanud CheckMate577 subgrupi analüüsil baseeruva ülevaate, milles kritiseerivad uuringu võrdlusrühma (platseebo) kehvast tulemust võrreldes teiste varasemalt publitseeritud söögitoruvähi neoadjuvantsete kemoradiatsiooni uuringutega, millele on järgnenud kirurgia, kuid mitte adjuvantset süsteemset ravi [2]. Põhjuseks on välja toodud puudujääke nii kemoradiatsiooni kui kirurgia kvaliteedikontrollis. Siinkohal soovivad autorid oodata ära pikema-ajalise jälgimise ja üldelulemuse tulemused, et hinnata raviskeemi mõju ja tulemuslikkust vs senine standard jälgimine, tõeliselt. Siiski eristub uuringu raporteeritud tulemustest subgrupp, kes selgelt ravist enim kasu saavad -ypN+.

Kuivõrd söögitoruvähi (nii lamerakk- kui adenokartsinoomi haaravad) postoperatiivse onkopsüüfilise süsteemse ravi (keemiaravi, immuunravi jt) osas puuduvad analoogsed III faasi positiivsed randomiseeritud uuringud, siis siinkohal tabelisse ei ole midagi lisada (senine standard- jälgimine). Positiivseid näiteid

immuunravi toimivuse osas levinud haiguse kontekstis on aga juba varasemast teada [3,4]. Kiiritusravi ja/või kemoradiatsiooni ning immuunravi võimalikke positiivseid interaktsioone sh vähivastase mõju potentseerimist üldiselt ja söögitoruvähi näitel on kirjeldanud Daniel Park koos kolleegidega oma hiljuti avaldatud ülevaate artiklis [5]. Sama artikkel annab ka hea ülevaate käimasolevatest II-III-IVA faasi uuringutest, ms sisaldavad immuunraviga kombinatsioone söögitoruvähi ravis neoadjuvantselt. Nimelt on andmeid, et ka selline lähenemine (immuunravi varasemas, operatsiooni eelses etapis kasutamine) võib anda senisest standardist (neoadjuvantne kemoradiatsioon-> operatsioon->jälgimine) paremaid tulemusi, ja aeg annab arutust, kas mõni neist võiks osutada sama tõhusaks või isegi tõhusamaks käesolevas taotluses esitatud teenusest ja viia teatud puhkudel (täisravivastuse korral) suuremahulise riskantse kirurgia vajaduse ära langemisele ilma retsidiivi riski tõstmata.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	
Uuringu pikkus	
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas esitatud on kliinilise uuringu andmed- need on korrektsed ja asjakohased.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses on öeldud, et alternatiivne adjuvantravi puudub. See vastab tõele. Samas uuringu sihtgruppi kuulus ka alarühm- mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomid, mille puhul võib alternatiivselt kaaluda teist ravitaktikat algusest peale- perioperatiivne keemiaravi (ilma kemoradiatsioonita) ja operatsioon keemiaravi tsüklite 4 ja 5 vahel[6]. Viimast lähenemist versus neoadjuvantne kemoradiatsioon+kirurgia ei ole omavahel randomiseeritud kliinilises uuringus võrreldud. Seega võib neid mõlemaid pidada efektiivseteks valikuteks vs kirurgia üksi, ja sellistena on nad ka ravijuhistes ära toodud [7,8]. Siiski, NCCN juhise viimane 2024 versioon annab vaid neoadjuvantsele kemoradiatsioonile esimese kategooria ravivaliku soovitusena ning hindab seda eelistatumaks perioperatiivsele keemiaravile antud kliinilises situatsioonis. Samuti, sõltuvalt operatsiooni patoloogilisest raportist, on teatud puhkudel näidustatud ja kõrgeima kategooria soovitusena adjuvantne ravi nivolumabiga (taotletud teenuse näidustusega kattuvalt).

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid, viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel. Raviskeem sisaldub Ameerika erialaühenduse ravijuhises (NCCN v.1.2024, ka Euroopas tunnustatud) 1. kategooria soovitusena. Euroopa (ESMO) juhise pärineb aastast 2022 ja annab samuti kõrgeima kategooria soovitusena selleks.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta. Kasutatavad seadmed ja tarvikud on asjakohaselt kirjeldatud. Taotleja poolt esitatud kuluandmed, -mahud ja kasutusaeg seoses nivolumabi kasutamisega on usutavad.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad kõigis allolevates punktides

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

9.3. Raviarve eriala

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis on korrektsed ja asjakohased.

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

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta üldiselt on adekvaatsed (~8 isikut aastas, kes vajaks adjuvantset ravi nivolumabiga). Teenust vajavate juhtude prognoos ning keskmise teenuse kasutuskordade arvu arvestus ühe isiku kohta on õige ja asjakohane.

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

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule. Arvestades ravi kõrvaltoimete profiili (13% 3-4 raskusastmega kõrvaltoimeid), võivad nende käsitlemisega seotud kulud (sh tõsistel juhtudel hospitaliseerimine, ravi) lisanduda. Rutiinselt lisanduvad vereanalüüsid, arsti visiidid iga ravitsükliga koos, radioloogilised uuringud (KT, vajadusel MRT) adjuvantravi keskel ja lõpus. Hiljem, nii nagu ka kirurgia järgselt, jälgimisvisiidid koos piltuuringute (KT, vajadusel MRT, endoskoopia, PET-KT) ja vereanalüüsidega 2-3 x aastas (tavapärane onkoloogias).
- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule. Selles kitsas näidustuses samaväärne alternatiiv puudub.
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Ei
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? 100%
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Vt punkt 12.1
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Alternatiiv on operatsioonijärgne jälgimine tavapärasel onkoloogilises plaanis rutiinselt (sama, mis hakkab toimuma peale adjuvantset ravi uue teenuse korral).
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele
Ei ole teada. Tuginedes teenuse taotlemise aluseks oleva uuringu tulemustele, võiks stabiilse elukvaliteedi säilimise ja vähemate haiguse retsidiivide (sh kaugmetastaaside tekke) tõttu töövõimetus pigem olla väiksem.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Patsiendi omaosalust onkoloogilises ravis ei näe. 1)teenuse osutamisega taotletav eesmärk ei ole saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) teenus on suunatud haiguse ravimisele (tervistumiste potentsierimine) 3) kindlustatud isikud on vähihaiged ja ei ole üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased. Onkoloogidel on pädevus teenuse adekvaatseks kasutamiseks vastavalt patsiendile ja haiguse levikule.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemusi.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Nõustun taotluses välja toodud tingimustega.

Ravi teostamise tingimusteks on:

- Söögitoruvähk või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähk
- Patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1
- Patsiendil esineb jääkhaigus pärast kemoradiatsiooni ja täielikku kirurgilist resektsiooni (vähemalt ypN1 või ypT1)

Nivolumab adjuvantse ravi maksimaalseks kestuseks on 1 aasta

17. Kokkuvõte

Kokkuvõttes taotletakse uutset täiendavat teenust- adjuvantset ravi nivolumabiga ühe aasta vältel peale söögitoruvähi neoadjuvantse ravi ning radikaalse kirurgia läbimist haigetel, kellel neoadjuvantse raviga ei olnud saavutatud täisravivastust. Nimetatud raviga CheckMate 577 uuringu tulemustele tuginedes saavutati 11,4-kuuline haigusvaba elulemuse (DFS) paranemine võrreldes platseeboga (senine standard): mediaan-DFS oli vastavalt 22,4 kuud ja 11,0 kuud (HR 0,69; P<0,001). Nivolumab-ravi vähendas haiguse retsidiivi või surma riski 31% võrra. Nivolumabi on Eestis kasutatud aastast 2017 ja ravimi ohutusprofiil on hästi teada. Uuringus olid enamik raviga seotud kõrvaltoimed kerged (1.-2. raskusaste), vaid 13% olid mõõdukad kuni rasked (3.-4. raskusaste). Elukvaliteet sealjuures säilis platseeborühmaga võrreldaval tasemel kogu adjuvanse ravi aja.

Taotletav teenus on seetõttu sisaldumas rahvusvahelistes ravijuhistes nimetatud näidustusel ja kõrgeima kategooria soovitusena. Teenuse kohaldamise tingimused tuleks sätestada vastavalt punktis 16 sõnastatuga.

18. Kasutatud kirjandus

1. R. J. Kelly *et al.*, „Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer“, *N. Engl. J. Med.*, kd 384, nr 13, lk 1191–1203, apr 2021, doi:10.1056/NEJMoa2032125.

2. Lin Y, Liang H-W, Liu Y and Pan X-B (2023) Nivolumab adjuvant therapy for esophageal cancer: a review based on subgroup analysis of CheckMate 577 trial. *Front. Immunol.* 14:1264912.doi: 10.3389/fimmu.2023.1264912

3. Kang Y-K, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2461-2471.

4. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous

chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:1506-1517.

5. Park D, Jeon WJ, Yang C, Castillo DR. Advancing Esophageal Cancer Treatment: Immunotherapy in Neoadjuvant and Adjuvant Settings. *Cancers (Basel)*. 2024 Jan 11;16(2):318. doi: 10.3390/cancers16020318. PMID: 38254805; PMCID: PMC10813716.

6. Al-Batran SE et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15_suppl, 4004-4004 (Abstract).

7. R. Obermannová *et al.*, „Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up“, *Ann. Oncol.*, kd 33, nr 10, lk 992–1004, okt 2022, doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.003.

8. NCCN, „NCCN Guidelines Version 1.2024. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers“. [Online]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf