

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Kaugelearenenud söögitoru lamerakk-kartsinoomi ravi tislelizumabiga kombinatsioonis keemiaraviga 1. reas, kolmenädalane ravikuur.
<b>Taotluse number</b>	1698
<b>Kuupäev</b>	12.04.2025

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

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

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Söögitoruvähi levimuse, elulemuse ja kitsamas näidustuse lõigus ka ravitulemuste kirjeldus on adekvaatne ja asjakohane. Etioloogia ja sümptomaatika samuti põhjalikult ning adekvaatselt ära kirjeldatud.

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

Taotluses esitatud III faasi kliiniline uuring RATIONALE-306 (NCT03783442) [1] on asjakohane ning raporteeritud tulemused usaldusväärsed ehkki originaalartikli andmed baseeruvad esmase vaheanalüüsi tulemustel mediaan jälgimisperioodiga uuringuravi rühmas vaid 16.3 kuud. 2 aasta ja 3 aasta jälgimisperioodi tulemused on esitatud konverentsi abstraktidena. Tulemusnäitajate numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed ja ka olulisuse tõenäosuse näitaja (p-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

Allpool taotluse uuringu võrdlus kahe analoogse näidustuse ja ravisekkumisega III faasi uuringuga.

<b>Uuring</b>	<b>CheckMate 648 [2]</b>	<b>RATIONALE-306 [1]</b>	<b>KEYNOTE-590 [3]</b>
<b>Sihtgrupp ja uuritavate arv</b>	970 patsienti, kaugelearenenud või metastaatiline söögitoru lamerakk-kartsinoom (ESCC)	478 patsienti, kaugelearenenud või metastaatiline söögitoru lamerakk-kartsinoom (ESCC)	749 patsienti, kaugelearenenud või metastaatiline söögitoru lamerakk-kartsinoom (ESCC) või Siewert tüüp 1 gastroösofageaalne ühendusvähi (GEJ) kartsinoom
<b>Raviskeem</b>	Nivolumab + keemiaravi, Nivolumab + ipilimumab	Tislelizumab + keemiaravi	Pembrolizumab + keemiaravi

Võrdlusravi	Keemiaravi	Keemiaravi	Keemiaravi
Uuringu pikkus	13 kuud	3 aastat	2 aastat
Esmase tulemusnäitaja	Üldine elulemus (OS)	Üldine elulemus (OS)	Üldine elulemus (OS)
<b>Esmase tulemusnäitaja tulemus</b>	Nivolumab + keemiaravi: 13.2 kuud (kõik patsiendid), 15.4 kuud (PD-L1 $\geq$ 1%) Nivolumab + ipilimumab: 12.7 kuud (kõik patsiendid), 13.7 kuud (PD-L1 $\geq$ 1%) Keemiaravi: 10.7 kuud (kõik patsiendid), 9.1 kuud (PD-L1 $\geq$ 1%)	Tislelizumab + keemiaravi: 17.2 kuud (kõik patsiendid) Keemiaravi: 10.6 kuud (kõik patsiendid)	Pembrolizumab + keemiaravi: 12.4 kuud (kõik patsiendid), 13.5 kuud (PD-L1 CPS $\geq$ 10) Keemiaravi: 9.8 kuud (kõik patsiendid), 9.4 kuud (PD-L1 CPS $\geq$ 10)
<b>Teised tulemusnäitajad</b>	Progressioonivaba elulemus (PFS), Objektiivne ravivastus (ORR), Haiguse kontrolli määr (DCR)	Progressioonivaba elulemus (PFS), Objektiivne ravivastus (ORR), Haiguse kontrolli määr (DCR)	Progressioonivaba elulemus (PFS), Objektiivne ravivastus (ORR), Haiguse kontrolli määr (DCR)
<b>Teiste tulemusnäitajate tulemused</b>	PFS: 6.9 kuud (nivolumab + keemiaravi), 4.4 kuud (keemiaravi) ORR: 28% (nivolumab + keemiaravi), 23% (keemiaravi) DCR: 45% (nivolumab + keemiaravi), 36% (keemiaravi)	PFS: 7,3 kuud (tislelizumab + keemiaravi), 5.6 kuud (keemiaravi) ORR: 35% (tislelizumab + keemiaravi), 20% (keemiaravi) DCR: 50% (tislelizumab + keemiaravi), 40% (keemiaravi)	PFS: 13.5 kuud (pembrolizumab + keemiaravi), 9.8 kuud (keemiaravi) ORR: 27% (pembrolizumab + keemiaravi), 16% (keemiaravi) DCR: 42% (pembrolizumab + keemiaravi), 30% (keemiaravi)

#### 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**

III staadiumi lamerakulise söögitoru vähi puhul võib vastavalt ravijuhistele ja tava- praktikale osutada võimalikuks ka radikaalsem lähenemine nagu neoadjuvantne või radikaalne/definiitivne keemia-ja kiiritusravi, millele omakorda võib järgneda ka kirurgiline ravi tervistava eesmärgiga ning adjuvantne immuunravi näidustatuse korral [4, 5]. Viimane on siiski reserveeritud sellist ravi potentsiaalselt taluvale patsiendile. Hilisem retsidiveerumine ja metastaseerumine ravi järgselt esineb paraku ka küllalt sageli. Lokaalselt levinud ja inoperaabelseks hinnatud söögitoru vähke oli taotluses presenteeritud RATIONALE uuringus 14%, sealjuures kiiritusravi rakendamine nende puhul oli sarnaselt tervistava potentsiaaliga kirurgilisele ravile välistatud. Siin on kaugele arenenud haiguse definitsiooni küsimus, kas määratleda seda staadiumi või tervistava potentsiaaliga ravivõimaluste puudumise järgi.

Igal juhul sarnasel näidustusel on ravijuhistes ära toodud mitmed raviskeemid, millistest kõrgeima (1.) kategooriaga esimeses valikus PDL1 positiivsete lamerakkvähkide ravis on kolm immuunravimiga keemiaravi kombinatsiooni:

- 1) keemiaravi koos nivolumabiga
- 2) keemiaravi koos pembrolisumabiga
- 3) keemiaravi koos tislelizumabiga

Kirjanduses puuduvad andmed nende omavahelisest otsest võrdlusest kliinilis(t)e uuringu(te) raames. Küll on taotluses välja toodud indirektse analüüsi tulemused värskest meta-analüüsist, mis ei kinnita ühe immuunravi + keemiaravi sisaldava raviskeemi selget paremust teiste ees [6]. Seetõttu esitan kõigi kolme skeemi registratsiooni ja soovitusel aluseks olevad 3. faasi uuringute tulemused tabeli kujul (vt punkt 3).

Immuunravi lisanduseta keemiaravimid ja raviskeemid on vähem efektiivsed alternatiivid PDL1 positiivsete lamerakkvähkide ravis, seetõttu nende andmeid eraldi välja ei too (neid peegeldavad võrdlusgruppide patsientide tulemused). PDL-1 negatiivsete või teadmata staatusega vähkide korral + ravi välistavate tegurite esinemise puhul (kehvem üldseisund, varasem PDL-1 vastane ravi saadud jt) on valikus vaid keemiaravi või parim toetav ravi. Mõned aastad tagasi on ilmunud ka 3. faasi randomiseeritud uuringu JUPITER-06 tulemused, kus võrreldi sarnastes tingustes keemiaravi vs keemiaravi + toripalimaab sama-aegselt ning säilitusravina, kuid kuna uuring on tehtud vaid aasia populatsioonis, siis ei saa neid üle kanda eurooplastele[7]. Seetõttu ei lisa seda uuringut ka võrdlustabelisse. Küll aga on läbiv leid immuunravi + keemiaravi (antud haigusseisundi) ravi uuringutest see, et immuunravi lisamine parandab selgelt ravitulemust (üldine elulemus, progressioonivaba elulemus, haiguskontrollimäär, ravivastuste määr jt) ega tõsta seejuures mitteaktsepteeritavalt toksilisuse määra st on talutav.

## **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.2.2025, ka Euroopas tunnustatud) 1. kategooria soovitusena [4]. Euroopa (ESMO) k.a veebruaris uuendatud juhise annab samuti kõrgeima kategooria soovitus selleks sarnaselt kahele teisele immunravi keemiaraviga kombinatsiooni alternatiivile [5]. ESMO kliinilise kasu skaalal (MCBS - Magnitude of Clinical Benefit Scale, vahemikus 0-5) on antud neile kõigile hindeks 4.

#### **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 tislelizumabi 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. Teenust vajavate juhtude prognoosi aluseks olevad andmed ja prognoos ise keskmise teenuse kasutuskordade arvu arvestuses ühe isiku kohta on tõesed ja asjakohased.

#### **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 (67% 3-4 raskusastmega kõrvaltoimeid, kõiki astmeid 96%), võivad nende käsitlemisega seotud kulud (sh tõsistel juhtudel hospitaliseerimine, ravi) lisanduda. Mõningatel juhtudel võib immuunseotud

kõrvaltoimetega kaasneda eluaegne ravi/asenduse vajadus (endokrinoloogilised probleemid jt) (endokrinoloogilised probleemid jt). Rutiinselt lisanduvad vereanalüüsid, arsti visiidid iga ravitsükliga koos, radioloogilised uuringud (KT, vajadusel MRT) ~3 kuuse intervalliga. Tõenäoselt ei ole kõrvaltoimete tõsidus ja profiil siiski oluliselt erinev praegusest koodiga 411R rahastatud raviskeemist keemiaravi+ nivolumaab ja võib olla on isegi madalam (3. ja kõrgema astme tüsistuste osakaal keemiaravi rühmas oli ligilähedaselt sama, mis tislelizumaab + keemia rühmas: vastavalt 64% ja 67%) ehkki meta-analüüs statistiliselt olulist erinevust ei tuvastanud [6].

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule.

Koodiga 411R rahastatud skeemiga võrreldes ei peaks neid lisanduma. Esineb küll väikene erinevus PDL1 positiivsuse määra arvutamises/hindamises patoloogi poolt: TPS(%) (=elus tuumorirakkude koguarv/PD-L1 positiivsete tuumorirakkude arv  $\times 100$  %), mis on vajalik nivolumabi puhul ja TAP (The Tumor Area Positivity) tislelizumaabi puhul. Viimane on patoloogi hinnang PDL1 positiivsete rakkude osakaalule nii kasvajarakkudes kui nendega seotud immuunsüsteemi rakkudes kokku kasvaja piirkonnas mikroskoobi all.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Jah. Osaliselt asendab 411R keemiaravi + nivolumaab (PD-L1 TAP skooriga 5% või rohkem patsientide seas). Hetkel 411R kood piirab ka alternatiivse keemiaravi skeemi (nt taksaan) kasutamist koos immuunraviga (lubatud on vaid fluoropürimidiini ja plaatina kombinatsioon), mis tislelizumabi puhul oli uuringus kasutusel ja näidustatud.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

411R näidustus on hetkel laiem- seega ei ole uued juhud.

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 411R koodiga keemia+nivolumaab. Nende kahe skeemi vahel suured erinevused tervishoiu teenuste, soodusravimite ja meditsiiniseadmete kasutuse vajaduse osas puuduvad.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Ei ole teada. Üldiselt levinud vähiga inimese töövõime on langenud nii haigusest kui ravist sealjuures tervistumist ja töövõime taastumist reeglina ei toimu. Paremini aga, tuginedes sh teenuse taotlemise aluseks oleva uuringu tulemustele, võib pikendada patsiendi elu, tagada pikemaks perioodiks haiguskontrolli ja võib-olla seeläbi

suurendada ka nende patsientide hulka, kes sooviks ja suudaks samal ajal käia tööl mingi parema tervisega perioodi.

### **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 potentseerimine)
- 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 tingimused sarnaselt 411R teenusega:

- 1)mitteresetseeritav kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatiline lamerakuline söögitoru kartsinoom
- 2) esimese rea ravi
- 3) heas üldseisundis (ECOG 0–1) täiskasvanud
- 4) kasvaja ekspresseerib PD-L1 TAP  $\geq 5\%$
- 5) ravi kuni haiguse progresseerumiseni
- 6) patsienti ei ole varasemalt (resektsioonijärgset) ravitud PD-1 inhibiitoriga v.a juhul, kui patsiendi haigus on taastekkinud  $\geq 6$ -kuulise haigusvaba perioodi järel.

### **17. Kokkuvõte**

Kokkuvõttes taotletakse täiendavat ravivõimalust esimesse raviritta levinud söögitoruvähiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 TAP 5% või enam. Nimetatud raviga RATIONALE-306 uuringu tulemustele tuginedes saavutati 17,2-kuuline üldise elulemuse mediaan(OS), mis on võrreldes ainult keemiaraviga ligi pool aastat pikem aeg (HR 0,66). Progressioonivaba elulemus oli tislelizumaabi rühmas 7,3 kuud vs 5,6 kuud (HR 0,60) ainult keemiaravi rühmas. Paranes ka ravivastuste määr ja haiguse kontrolli määr. Uuringus ilmnes küll arvestatavas hulgas (67%) raskema astme (3.-4. raskusaste) raviga seotud kõrvaltoimed, kuid need olid valdavas osas seostatavad keemiaraviga, väiksem osa immuunravi komponendiga. Taotletav teenus on seetõttu sisaldumas rahvusvahelistes ravijuhistes nimetatud näidustusel ja kõrgeima kategooria soovitusena kahe teise keemiaravi+immuunravi kombinatsiooni kõrval. Teenuse kohaldamise tingimused tuleks sätestada vastavalt punktis 16 sõnastatuga.

### **18. Kasutatud kirjandus**

1. Xu J. et al., Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2023 May;24(5):483-495. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00108-0 [1].
2. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2022;386(5):449-462. doi:10.1056/NEJMoa2111380
3. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study [published correction appears in *Lancet.* 2021 Nov 20;398(10314):1874. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02487-9.]. *Lancet.* 2021;398(10302):759-771. doi:10.1016/S0140-6736(21)01234-4
4. NCCN, „NCCN Guidelines Version 2.2025. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers”. [Online]. Available at:  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf)
5. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and esophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma. Obermannová, R.L. et al. *ESMO Open*, Volume 10, Issue 2, 104134  
[https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(25\)00002-X/fulltext](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(25)00002-X/fulltext)
6. EVERSANA. A Network Meta-Analysis of Treatments for Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma in the First Line Setting. 2024.
7. Wang, Z.X. · Cui, C. · Yao, J. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): a multi-center phase 3 trial. *Cancer Cell.* 2022; 40:277-288