

TERVISEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Beigene Ireland Limited
1.2 Taotleja postiaadress	C/o Arthur Cox, 10 Earlsfort Terrace, Dublin, D02 T380, Iirimaa
1.3 Taotleja telefoninumber	-
1.4 Taotleja e-posti aadress	orla.fannon@beigene.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Orla Fannon
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	-
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	orla.fannon@beigene.com

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Kaugelearenenud söögitoru lamerakk-kartsinoomi ravi tislelizumabiga kombinatsioonis keemiaraviga 1. reas, kolmenädalane ravikuur.
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde.</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, Tervisekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Tervisekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2	

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Taotluse eesmärk on tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni lisamine tervishoiuteenuste loetellu mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise söögitoru lamerakk-kartsinoomi esimese rea raviks.

Kolmanda faasi topelt-pime, randomiseeritud, platseebo-kontrollitud kliiniline uuring **RATIONALE-306** (NCT03783442) näitas, et tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni kasutamisel saavutati **statistiliselt ja kliiniliselt oluline OS paranemine** võrreldes platseebo ja keemiaravi kombinatsiooniga, **olenemata kasvaja PD-L1 ekspressioonitasemest** [1].

- **Tislelizumab pikendas üldist elulemust (OS):**

- **Üldpopulatsioonis** oli mediaanne OS Tisle+ChT rühmas **17,2 kuud** (95% CI: 15,8 – 20,1), Pl+ChT rühmas **10,6 kuud** (95% CI: 9,3 – 12,1), **HR = 0,66** (95% CI: 0,54 – 0,80), $p < 0,0001$.
- **12-kuu OS** oli Tisle+ChT rühmas **65,0%** (95% CI: 59,4 – 70,0) ja Pl+ChT rühmas **44,9%** (95% CI: 39,2 – 50,3) ning 36-kuu OS vastavalt 22,1% (95% CI: 17,6 – 27,0) ja 14,1% (95% CI: 10,4 – 18,4).
- OS paranes **olenemata kasvaja PD-L1** tasemest:
 - **PD-L1 TAP \geq 10%** alagrupis oli mediaanne OS Tisle+ChT rühmas 16,6 kuud (95% CI: 15,3 – 24,4), Pl+ChT rühmas 10,0 kuud (95% CI: 8,6 – 13,3), **HR = 0,62** (95% CI: 0,44 – 0,87), $p = 0,0029$.
 - **TAP $<$ 10%** alagrupis oli mediaanne OS oli Tisle+ChT rühmas 15,8 kuud (95% CI: 12,3 – 16,9) ja Pl+ChT rühmas 10,4 kuud (95% CI: 9,0 – 13,6), **HR = 0,77** (95% CI: 0,59 – 1,01).
- **Mitte-Aasia alapopulatsioonis** oli mediaanne OS Tisle+ChT rühmas **16,3 kuud** (95% CI: 11,1 – 20,8), Pl+ChT rühmas **9,0 kuud** (95% CI: 6,9 – 11,1), **HR = 0,66** (95% CI: 0,45 – 0,96).

- Tislelizumabi kasutamine **parandas progressioonivaba elulemuse (PFS) määra:**

- **Üldpopulatsioonis** oli Tisle+ChT rühmas mediaan PFS 7,3 kuud (95% CI: 6,9 – 8,3) ja Pl+ChT rühmas 5,6 kuud (95% CI: 4,9 – 6,0), **HR = 0,62** (95% CI: 0,52 – 0,75), $p < 0,0001$.
- **12-kuu PFS** oli ravirühmades vastavalt **30,0%** (95% CI: 24,6 – 35,6) ja **15,7%** (95% CI: 11,5 – 20,4), 36-kuu PFS määr vastavalt 15,0% (95% CI: 10,8 – 19,9) ja 2,9% (95% CI: 1,1 – 6,2).
- **Mitte-Aasia alapopulatsioonis** oli mediaan PFS vastavalt 7,7 kuud (95% CI: 5,6 – 9,5) ja 5,5 kuud (95% CI: 3,1 – 6,9), **HR = 0,59** (95% CI: 0,41 – 0,83).

- Tislelizumabi kasutamine **parandas ravivastuse määra ja kestust:**

- **Üldpopulatsioonis** oli objektiivne ravivastuse määr (**ORR**) Tisle+ChT rühmas 63,5% (95% CI: 58,0 – 68,7) ja Pl+ChT rühmas 42,4% (95% CI: 37,0 – 48,0). Mediaanne ravivastuse kestus (**DoR**) oli ravirühmades vastavalt 7,1 kuud (95% CI: 6,1 – 8,1) ja 5,7 kuud (95% CI: 4,4 – 7,1). Ravitulemused püsisid kuni 3 aastat.
- **Mitte-Aasia populatsioonis** oli vaheanalüüsil **ORR** Tisle+ChT rühmas 61,4% (95% CI: 50,1 – 71,9) ja Pl+ChT rühmas 41,3% (95% CI: 30,4 – 52,8). Mediaan **DoR** oli ravirühmades vastavalt 7,1 kuud (95% CI: 5,6 – 9,6) ja 5,7 kuud (95% CI: 3,8 – 8,3).

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Tislelizumab kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga on näidustatud esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on mitteresetseeritav lokaalselt levinud või metastaatiline söögitoru lamerakuline kartsinoom ning kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvajapiirkonna positiivsuse skooriga (TAP) \geq 5%.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C15 - Söögitoru pahaloomuline kasvaja
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus	
<p>Käesolev taotlus käsitleb söögitoru lamerakk-kartsinoomi esimese rea ravi.</p> <p><u>Haiguse ülevaade</u></p> <p>Söögitoruvähk on maailmas esmajuhtude arvult 11. levinuim vähivorm, ligi 85% söögitoruvähi juhtudest on mittelamerakuline kartsinoom.</p> <p>Söögitoruvähk on maailmas surmapõhjusena kõigist vähivormidest seitsmendal kohal 445 000 surmaga [2] ning esmajuhtude arvult 11. levinuim vähivorm, 2022. aastal registreeriti 511 000 uut söögitoruvähi juhtu [2], Peamised söögitoruvähi alavormid on adenokartsinoom ja lamerakuline kartsinoom (OSCC, <i>oesophageal squamous cell carcinoma</i>), OSCC moodustab levimuselt maailmas kõigist söögitoruvähi juhtudest ligi 85% [3], kuigi regioonide vahel on suured erinevused. Söögitoruvähki esineb rohkem meestel, ligi 70% diagnoositud juhtudest [4].</p> <p><i>Mitte-metastaatilise OSCC puhul hõlmavad praegused terapeutilised strateegiad endoskoopilist resektsiooni, ösofagotoomiat, keemiaravi, kemoradioterapia raviskeeme ja immuunoteraapia võimalusi [5–7]. Selles staadiumis on peamine eesmärk kasvaja täielik eemaldamine või hävitamine, et vältida haiguse retsidiivumist või edasist levikut [6]. Kirurgilised sekkumised nagu ösofagotoomia ja endoskoopiline resektsioon on eelistatud lokaliseeritud kasvajat puhul, samas kui kemoradioterapia ja keemiaravi on sageli kasutatud kui kasvaja kirurgiline ravi ei ole võimalik.</i></p> <p><i>Kaugelearenenud staadiumis, kui vähk on metastaseerunud või progresseerunud, ei ole tervendav ravi enamasti enam võimalik [8,9]. Ravi fookus nihkub elulemuse pikendamisele ja palliatiivse ravi pakkumisele, eesmärgiga leevendada haigussümptomeid leevendamine ja parandada elukvaliteeti [9,10]. Selles staadiumis on ravi suunatud haiguse progresseerumise kontrollimisele, mitte niivõrd tervenemisele.</i></p> <p>Hiljutised uuringud on näidanud, et immuunokeemiaravi – immuunoteraapia ja keemiaravi kombinatsioon – võib mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise OSCC-ga patsientidel saavutada paremaid elulemuse tulemusi kui ainult keemiaraviga. Immuunoteraapiad on näidanud olulist elulemuse pikenemist ja tervise seotud elukvaliteedi (HRQoL) paranemist kaugelearenenud OSCC esimese rea ravis [11,12]. Need leiud on kooskõlas ravieesmärkidega kaugelearenenud haiguse puhul, kus esmatähtsad on elulemuse pikendamine ja elukvaliteedi säilitamine, sealhulgas kasvajast tulenevate sümptomite leevendamine [10].</p> <p>Euroopa ravijuhised soovivad positiivse PD-L1 ekspressiooniga OSCC esimese rea ravis kasutada PD-1 inhibiitorit kombinatsioonis keemiaraviga [13].</p> <p>Kaudne ravivõrdlus [14] näitas, et PD-1 inhibiitor tislelizumab kombinatsioonis keemiaraviga saavutab oluliselt pikema progressioonivaba elulemuse (PFS) võrreldes nivolumabi + keemiaraviga (HR = 0,74; 95% CI: 0,56 – 0,99). Üldine elulemus (OS) ja ravivastuse määr olid mõlema ravi</p>	

puhul samaväärsed. Otsese võrdluse puudumisel viitavad need kaudse võrdluse tulemused, et 1. rea ravi tislelizumabi + keemiaraviga võib kaugelearenenud OSCC-ga patsientide jaoks pakkuda kliiniliselt olulisi eeliseid eksisteerivate ravivõimaluste ees ning parendada võimalusi individualiseeritud raviks.

Epidemioloogia

Üle poole söögitoruvähi juhtudest diagnoositakse kaugelearenenud staadiumis.

2021. aastal registreeriti Eestis kokku 8224 vähi esmajuhtu, millest söögitoruvähi (C15) juhte oli 91, moodustades 1,1% kõigist vähidiagnoosidest. Esmadiagnoositud patsientidest 78% (n=71) olid mehed ning 22% naised (n=20) [15]. 2012. aastal moodustas OSCC Eestis kõigist söögitoruvähi esmajuhtudest 90,6% [16].

Perioodil 2017-2021 oli söögitoruvähi vanuse järgi standardiseeritud ühe- ja viieaastane suhteline elulemus vastavalt meestel 32% ja 8% ning naistel 44% ja 18% [17]. Üle poole söögitoruvähi juhtudest diagnoositakse III või IV staadiumis (Tabel 1), kus kirurgiline ravi ei ole tihti enam teostatav [17]. Progressseerunud või metastaseerunud staadiumites ei ole kuratiivne ravi üldiselt enam võimalik, kaugelearenenud OSCC puhul on ravi eesmärgiks elulemuse pikendamine, haigussümptomite leevendamine ning elukvaliteedi parandamine [9,10]. Seega on kaugelearenenud staadiumis haiguse ravi suunatud pigem haiguse progressseerumise kontrollimiseks kui tervenemise saavutamiseks.

Tabel 1. Söögitoruvähi esmajuhtude jaotus leviku järgi diagnoosimisel Eestis 2021. aastal [17].

Esmajuhud, n	Mehed (n=71)	Naised (n=20)	Kokku (n=91)
Levik diagnoosi ajal:	%	%	%
Lokaalne (I)	19,7%	10,0%	17,6%
Piirkondlike lümfisõlmede haaratus (II)	16,9%	20,0%	17,6%
Naaberelundite haaratus (III)	5,6%	10,0%	6,6%
Kaugmetastaasid (IV)	38,0%	45,0%	39,6%
Täpsustamata	19,7%	15,0%	18,7%
Kokku III + IV staadium	43,6%	55,0%	46,2%
Kokku III + IV staadium, jättes välja täpsustamata juhud	54,4%	64,7%	56,8%

Patogenees ja riskifaktorid

Peamised söögitoruvähi riskitegurid on suitsetamine ja alkoholi liigtarvitamine, lisaks mängivad rolli nii geneetilised kui mitmed muud keskkonnast ja eluviisist tulenevad tegurid.

OSCC (söögitoru lamerakk-kartsinoom) areneb limaskestast lameepiteeli kroonilisest põletikust ja kahjustustest söögitoru ülemises ja keskmises osas [18]. Umbes 95% OSCC juhtumitest esineb rindkereõõnes asuvas söögitorus ja 5% kaelapiirkonna söögitorus. Varased kahjustused avalduvad sageli väikeste polüüpoidsete väljaulatuvate moodustistena (*polypoid excrescences*), epiteeli kadumise või naastudena. Kaugelearenenud kahjustused avalduvad tavaliselt infiltreeruvate ja haavanduvate massidena.

Majanduslikult arenenud riikides on OSCC kõige sagedasemad riskifaktorid suitsetamine ja liigne alkoholi tarbimine, millel on riski suurendav sünergistlik toime [19–21]. Lisaks sellele on söögitoruvähi tekkes olulised muuhulgas geneetilised faktorid, teatud toitumisvalikud (näiteks vähenenud puuviljade, köögiviljade ja kiudainete tarbimine; suurenenud soola, liha, töödeldud toitade, rasva, kiirete süsivesikute tarbimine), mao atroofia, inimese papilloomiviiruse (HPV) ja

inimese immuunpuudulikkusviiruse (HIV) infektsioonid, metaboolsed ja keskkonnast tulenevad faktorid [22].

Kliiniline pilt

Varajases staadiumis söögitoruvähki iseloomustavad kerged ja üldised sümptomid, haiguse progresseerudes sümptomid ägenevad ning muutuvad spetsiifilisemaks.

Varajases staadiumis on sümptomid kerged, mittespetsiifilised (nt kõrvetised, düspepsia) või puuduvad, mistõttu avastatakse haigus tavaliselt alles kaugelearenenud või metastaatilises staadiumis [18]. Haiguse varajasemas faasis on kõige sagedasemad sümptomid düsfaagia (neelamisraskused) ja kaalulangus. Patsient võib kaevata ka valu või rõhumistunnet rinnakus, regurgitatsiooni (tagasivoolu), püsivat köha, häälekähedust ja kroonilist veritsust seedetraktis.

Kaugelearenenud staadiumi OSCC tunnused ja sümptomid on ägenev köha ja kurguvalu (eriti pärast söömist), korduvad kopsupõletikud, raskused hingamisel, suurenenud kähedus ja raskused sosinast valjema häälega rääkimisel, luksumine, iiveldus, oksendamine, kõrvetised ja seedehäired, luu- ja liigesevalu, verejooks söögitorus (selle tulemusel veri seedetraktis ja väljaheites), aneemiast tingitud väsimus, neelamisraskused ja valu neelamisel, kaalulangus, rinnakutagune valu [23,24].

Kliinilise staadiumi määramine

OSCC kliiniliste staadiumite määramisel kasutatakse 8. väljaannet AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) määramissüsteemist – TNM klassifikatsioon, mis kasutab hindamiseks kasvaja suurust ja omadusi, vähi leviku ulatust lokaalsesse lümfisõlmede süsteemi ja metastaaside esinemist kaugemates kudedes või organites [9,13]. Selle alusel määratakse kasvajale staadium 0 kuni IV. Tislesizumab on näidustatud mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise OSCC raviks, vastates haiguse staadiumile III ja IV.

Prognosis

Enamasti on söögitoruvähi prognoos halb, kuna diagnoosimine toimub tihti kaugelearenenud staadiumis ning seda iseloomustab ravimiresistentsus ning metastaaside esinemine.

OSCC-d peetakse üheks surmavamaks seedetrakti pahaloomuliseks kasvajaks selle keerulise etioloogia ja progresseerumise tõttu [25]. Seda iseloomustab hilises staadiumis diagnoosimine, ravimiresistentsus, metastaaside esinemine ja sagedased ägenemised [25]. OSCC prognoos on väga halb, viieaastane elulemus jääb enamikus riikides vahemikku 10–30% [26] ning selle ravi on arstidele väljakutse [27], kuna tavapärased ravimeetodid ei ole piisavalt tõhusad [28]. Euroopas hinnati söögitoruvähi suremuse vanusestandardiseeritud määraks 2020. aastal meestel 10,8 juhtu 100 000 mehe kohta ja naistel 2,4 juhtu 100 000 naise kohta [29].

Ravimeetodid

Kaugelearenenud söögitoruvähi ravi eesmärgiks on sümptomite leevendamine ja patsientide elulemuse pikendamine, Euroopas on esimese rea raviks soovitatud vastavalt PD-L1 ekspressioonile kas keemiaravi või PD-1 raja vastane ravi koos keemiaraviga.

Euroopas määratakse lokaalselt levinud või metastaatilise OSCC (staadium \geq IIIB) ravi peamiselt Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Seltsi (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) poolt avaldatud juhiste järgi [13]. Positiivse PD-L1 ekspressiooniga OSCC puhul on esimeses reas soovitatud ravi PD-1 raja vastaste antikeha ja keemiaravi kombinatsiooniga, PD-L1 negatiivse või madala tasemega kasvaja puhul platiinat ja fluoropürimidiini sisaldava keemiaraviga [13].

Eestis on OSCC patsientidele esimeses ravireas PD-L1 inhibiitoritest kättesaadav ainult nivolumab kombinatsioonis platiinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoterapiaga juhul kui kasvaja ekspresseerib PD-L1 \geq 1%, lisaks on kõigile patsientidele kättesaadav keemiaravi [30]. Täiendavate

PD-L1 antikehade kättesaadavus võimaldab arstidele ja patsientidele suuremat paindlikkust ravistrateegia valikul ning seeläbi parandab võimalusi määrata individualiseeritud ravi.

Katmata ravivajadus

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

Söögitoruvähk on maailmas esmajuhtude arvult kaheksas levinuim vähivorm [3], varajases staadiumis on sümptomid kerged, mittespetsiifilised või puuduvad, mistõttu avastatakse haigus tavaliselt alles kaugelearenenud või metastaatilises staadiumis [18]. Hiline avastamine, ravimiresistentsus, sagedane metastaaside esinemine ja ägenemine põhjustavad selle, et söögitoruvähk on üheks surmavamaks seedetrakti kasvajakaks [25].

Mitteresetseeritav, lokaalselt levinud või metastaatiline OSCC ei ole tänasel päeval ravitav, ravi eesmärgiks on kasvajast tulenevate sümptomite leevendamine ja kontrolli all hoidmine, patsientide elukvaliteedi tõstmine ja elulemuse pikendamine [8–10]. Parimate võimalike ravitulemuste tagamiseks on oluline tuvastada optimaalseim esmavaliku raviskeem, võttes arvesse patsientide individuaalseid omadusi. Seega on oluline teha kättesaadavaks erinevad esmavaliku OSCC ravimeetodid, et võimaldada iga patsiendi jaoks optimaalseima ravivõimaluse määramine.

Ülemaailmne kolmanda faasi uuring RATIONALE-306 (NCT03783442) näitas, et tislelizumab kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga pikendab võrreldes ainult keemiaraviga patsientide üldist elulemust ning progressioonivaba elulemust, samas kui elukvaliteet ja kõrvaltoimete esinemine olid keemiaraviga võrreldavad [1,31,32].

Tislelizumabi lisamine tervishoiuteenuste loetellu parandaks võimalusi individuaalseeritud raviks ja aitaks kaasa patsientide elulemuse pikendamisele. Mitme erineva PD-1 inhibiitori kättesaadavaks tegemine kompenseeritavate ravivõimaluste hulgas võimaldab arstidele ja patsientidele suuremat paindlikkust individualiseeritud ravivalikute tegemisel.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimisingi valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega.

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnadeks olid „tislelizumab chemotherapy Esophageal Squamous Cell Carcinoma“ koos piiranguga „clinical trial“, valikukriteeriumiks oli esimese rea ravi, III-faasi avaldatud uuring, lokaalselt levinud või metastaatiline staadium.

Otsingu tulemusel leiti 1 artikkel:

- 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].

Käesolev taotlus põhineb **RATIONALE-306** uuringul (NCT03783442) ja selle uuendatud tulemustel, mida presenteeriti ESMO 2023. aasta kongressil (2-aasta analüüs) [33] ja ASCO 2024 aasta kongressil (3-aasta analüüs) [34]. Mitte-Aasia alapopulatsiooni (Euroopa, Põhja-Ameerika ja Okeania) tulemusi (vaheanalüüsi andmelõikest) presenteeriti 2023. aasta ASCO GI konverentsil San Franciscos [35]. Taotlejale teadaolevalt on 2025. aasta alguses oodata PD-L1 \geq 5% alapopulatsiooni kohta tulemuste avaldamist, taotleja edastab need Tervisekassale esimesel

võimalusel.

RATIONALE-306 oli topelt-pime, randomiseeritud, platseebo-kontrollitud 3. faasi uuring, milles hinnati lokaalselt levinud, retsidiveerunud või metastaatilise mitteresetseeritava OSCC patsientide esimese rea tislelizumabi ja kemoterapia (plaatina + fluoropürimidiin või paklitakseel) kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust võrreldes platseebo ja keemiaravi kombinatsiooniga.

Commented [PS1]: We added a note that results in >5% subgroup are expected in early 2025 and that they will be shared with the Authority as soon as possible.

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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

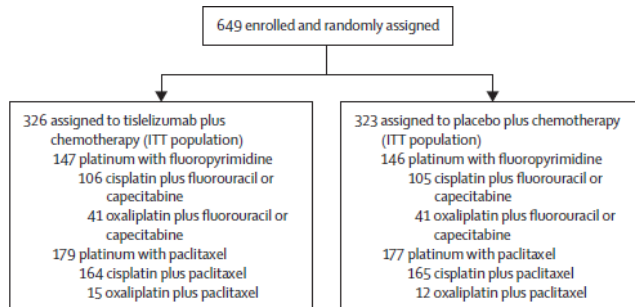
Uuring **RATIONALE-306** hõlmas histoloogiliselt kinnitatud söögitoru lamerakk-kartsinoomi patsiente, kelle kasvaja oli mitteresetseeritav, lokaalselt levinud, retsidiveerunud või metastaatilises staadiumis ja kes ei olnud saanud varasemalt süsteemset teraapiat kaugelearenenud haiguse raviks ning kes ei olnud uuringuarsti hinnangul sobivad radikaalseks raviks (kaasa arvatud kirurgiline- või kiiritusravi). Eelneva platiinapõhise adjuvant- või neoadjuvantravi korral oli nõutav 6-kuuline ravivaba periood enne uuringusse kaasamist.

Patsiendid pidid olema ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) skooriga 0-1, mõõdetava haigusega (RECIST-i versioon 1.1 alusel); välistati patsiendid, kellel olid sümptomaatilised või ravi vajavad aju- või leptomeningeaalsed metastaasid, aktiivsed autoimmuunhaigused, täielik söögitoru obstruktsioon (mitteravitav), fistulid, süsteemset kortokosteroid- või immunosuppressantravi vajavad seisundid või kes olid saanud eelnevat PD-1 raja vastast ravi.

Uuringusse kaasati 649 patsienti, kes said randomiseeritult kahte võimalikku raviskeemi:

- Tislelizumab + keemiaravi (n = 326, Tisle+ChT)
- Platseebo + keemiaravi (n = 323, Pl+ChT)

Keemiaravi määras patsientidele uuringuarst, keemiaravi skeemide jagunemine patsientide vahel nii Tisle+ChT kui Pl+ChT rühmas esitab Joonis 1.



Joonis 1. Uuringupatsientide jaotus erinevate raviskeemide vahel.

Randomiseerimine stratifitseeriti uuringuarsti valitud keemiaravi (plaatina + fluoropürimidiin versus plaatina + paklitakseel), regiooni (Aasia (v.a. Jaapan) versus Jaapan versus muud piirkonnad) ja varasema radikaalse ravi

teostamise (jah või ei) järgi. Enamus Aasia patsientidest (464 [96%] 484-st) said tsisplatiinil põhinevat keemiaravi ja teistes regioonides üle poole (89 [55%] 161-st) patsientidest oksaliplatiinil põhinevat keemiaravi.

Neli patsienti (2 kummaski rühmas) olid randomiseeritud, kuid ei saanud uuringu ravi. Need patsiendid kaasati ITT (*intention to treat*, ravikavatsuslikku) populatsiooni kuid jäeti välja ohutusanalüüsi rühmast.

Patsientide ravieelsed näitajad olid ravikavatsuslikus populatsioonis ravirühmade vahel üldiselt tasakaalus.

- Mediaanne vanus oli Tisle+ChT rühmas 64 ja Pl+ChT rühmas 65 aastat.
- 52% patsientidest olid <65-aastased, 48% olid ≥65-aastased.
- 87% patsientidest olid mehed, 13% naised.
- 75% patsientidest olid pärit Aasiast, 24% Euroopast, 1% Põhja-Ameerikast + Okeaniast
- Etniliselt päritolult oli 75% patsientidest Aasia päritolu, 24% valgenahalised, 1% Ameerika põliselanikud või märkimata päritoluga.
- Mediaanne kehamassiindeks oli 21,2 kg/m².
- Ravieelne ECOG staatus oli 32,8% osalejatest 0 ja 67,2% osalejatest 1.
- 23% patsientidest polnud kunagi suitsetanud, 74% olid endised või aktiivsed suitsetajad, 3% teadmata.
- 13,6% patsientidest oli haigus lokaalselt levinud staadiumis, 86,4% juhtudel oli tegu metastaasidega haigusega.
- Metastaaside hulk uuringusse sisenemisel oli 13,6% patsientidel 0, 44,2%-l üks, 24,8%-l kaks ning 17,4% patsientidel enam kui kaks.
- Varasemalt saadud radikaalne ravi:
 - 33,0% patsientidel kirurgiline ravi
 - 12,3% patsientidel kiiritusravi
 - 1,5% patsientidel kirurgiline + kiiritusravi (arvestatud ka eelnevas kahes jaotuses)
 - 56,2% patsientidest polnud saanud varasemat radikaalset ravi

Mitte-Aasia alagrupi patsientide ravieelsed näitajad olid ravirühmade vahel üldiselt tasakaalus, välja arvatud sooline jaotus:

- Mitte-Aasia alapopulatsiooni patsientide arv oli Tisle+ChT rühmas 83 ja Pl+ChT rühmas 80.
- Mediaanne vanus oli Tisle+ChT rühmas 64 ja Pl+ChT rühmas 66 aastat.
- Tisle+ChT rühmas olid 84,3% patsientidest olid mehed ja 15,7% naised, Pl+ChT rühmas 73,8% mehed ja 26,2% naised.

	<ul style="list-style-type: none"> • 95,1% patsientidest olid valgenahalised, 4,9% muu päritoluga. • Ravielne ECOG staatus oli 37,4% osalejatest 0 ja 62,6% osalejatest 1. • 22,1% patsientidest oli haigus lokaalselt levinud staadiumis, 77,9% juhtudel oli tegu metastaasidega haigusega.
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Tislezumabi + keemiaravi rühma patsientidele manustati intravenoosselt 200mg tislezumabi iga kolmenädalase tsükli esimesel päeval, lisaks said nad vastavalt uurija otsusele keemiaravi, mis koosnes platinast kombinatsioonis kas fluoropürimidiini või paklitakseeliga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plaatina: <ul style="list-style-type: none"> ○ tsisplatiin 60–80 mg/m² intravenoosselt tsükli 1. päeval, või ○ oksaliplatiin 130 mg/m² intravenoosselt tsükli 1. päeval. (Hiinas, Jaapanis ja Tais kasutati vastavalt lokaalsetele regulatsioonidele plaatina preparaadina üldjuhul tsisplatiini) • Fluoropürimidiin: <ul style="list-style-type: none"> ○ fluorouratsiil: 750–800 mg/m² intravenoosselt tsükli 1.–5. päeval, või ○ kapetsitabiin 1000 mg/m² suukaudselt 2 korda päevas, tsükli 1.–14. päeval. • Paklitakseel 175 mg/m² intravenoosselt tsükli 1. päeval. <p>Ravi manustati kuni ilmnes progressioon, talumatu toksilisus, surm või patsient võttis nõusoleku tagasi. Plaatina manustamine võidi peale 6 tsükli lõpetada vastavalt raviarsti otsusele või riigi ravijuhistele, vajadusel jätkati fluoropürimidiini või kapetsitabiini manustamist koos tislezumabiga vastavalt uuringu raviskeemile.</p> <p>Peale uuringuravi katkestamist määrati patsientidele järgnev vähiravi vastavalt kohalikele ravijuhistele ja meditsiinipraktikale.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Platseebo + keemiaravi rühma patsientidele manustati intravenoosselt platseebot iga kolmenädalase tsükli esimesel päeval, lisaks said nad vastavalt uurija otsusele keemiaravi, mis koosnes platinast kombinatsioonis kas fluoropürimidiini või paklitakseeliga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plaatina: <ul style="list-style-type: none"> ○ tsisplatiin 60–80 mg/m² intravenoosselt tsükli 1. päeval, või ○ oksaliplatiin 130 mg/m² intravenoosselt tsükli 1. päeval. (Hiinas, Jaapanis ja Tais kasutati vastavalt lokaalsetele regulatsioonidele plaatina preparaadina üldjuhul tsisplatiini) • Fluoropürimidiin: <ul style="list-style-type: none"> ○ fluorouratsiil: 750–800 mg/m² intravenoosselt tsükli 1.–5. päeval, või ○ kapetsitabiin 1000 mg/m² suukaudselt 2 korda päevas, tsükli 1.–14. päeval. • Paklitakseel 175 mg/m² intravenoosselt tsükli 1. päeval. <p>Ravi manustati kuni ilmnes progressioon, talumatu toksilisus, surm või patsient võttis nõusoleku tagasi. Plaatina manustamine võidi peale 6 tsükli lõpetada vastavalt raviarsti otsusele või riigi ravijuhistele, vajadusel jätkati</p>

4.2.4 Uuringu pikkus	<p>fluoropürimidiini või kapetsitabiini manustamist koos tsilelizumabiga vastavalt uuringu raviskeemile.</p> <p>Peale uuringuravi katkestamist määrati patsientidele järgnev vähiravi vastavalt kohalikele ravijuhistele ja meditsiinipraktikale.</p> <p><u>Vaheanalüüsi</u> ajaks (andmelõike kuupäev 28. veebruar 2022) oli mediaanne jälgimisaeg 16,3 kuud Tisle+ChT rühmas (interkvartiil [IQR] 8,6 – 21,8 kuud) ning 9,8 kuud Pl+ChT rühmas (IQR 5,8 – 19,0 kuud). Selleks ajaks oli uuringuravi saamas veel 38 patsienti (12%) Tisle+ChT rühmas ja 15 patsienti (5%) Pl+ChT rühmas.</p> <p><u>2-aasta analüüsiks</u> (andmelõike kuupäev 31. detsember 2022) oli minimaalne patsiendi jälgimisaeg 25,2 kuud. Selleks ajaks oli 306 patsienti (93,9%) Tisle+ChT rühmas ja 320 patsienti (99,1%) Pl+ChT rühmas uuringuravi lõpetanud. Uuringuravi saamas oli veel 20 patsienti (6,1%) Tisle+ChT rühmas ja 3 patsienti (0,9%) Pl+ChT rühmas.</p> <p><u>3-aasta analüüsiks</u> (andmelõike kuupäev 24. november 2023) oli minimaalne patsiendi jälgimisaeg 36 kuud. Selleks ajaks oli uuringuravi katkestanud 310 patsienti (95,1%) Tisle+ChT rühmas ja 320 patsient (99,1%) Pl+ChT rühmas. 16 patsienti (4,9%) Tisle+ChT rühmas ja 3 patsienti (0,9%) Pl+ChT rühmas olid endiselt uuringuravi saamas.</p> <p>Kasvajad hinnati komputertomograafia või magnetresonantstomograafia abil iga 6 nädala tagant esimese 48 nädala jooksul, seejärel iga 9 nädala järel kuni progressiooni või surmani.</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS, overall survival) kogu ravipopulatsioonis (ITT, <i>intention to treat</i>).
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><u>Vaheanalüüs</u></p> <p>OS oli ITT populatsioonis oluliselt paranenud tislelizumabi ravirühma patsientidel võrreldes keemiaravi saanud patsientidega (Joonis 2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaheanalüüsi ajaks oli surnud 196 patsienti 326-st (60%) Tisle+ChT rühmas ning 226 patsienti 323-st (70%) Pl+ChT rühmas • Mediaan OS Tisle+ChT rühmas oli 17,2 kuud (95% CI: 15,8 – 20,1), Pl+ChT rühmas 10,6 kuud (95% CI: 9,3 – 12,1), HR = 0,66 (95% CI: 0,54 – 0,80), $p < 0,0001$. • 12-kuu OS oli Tisle+ChT rühmas 65,0% (95% CI: 59,4 – 70,0) ja Pl+ChT rühmas 44,9% (95% CI: 39,2 – 50,3). • Tislelizumabi põhjustatud elulemuse paranemist võrreldes keemiaraviga täheldati kõigis uuringu alagruppides (Joonis 3). <p>Mitte-Aasia alapopulatsioonis oli OS oluliselt paranenud tislelizumabi ravirühma patsientidel võrreldes keemiaravi saanud patsientidega (Joonis 4).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediaan OS Tisle+ChT rühmas oli 16,3 kuud (95% CI: 11,1 – 20,8), Pl+ChT rühmas 9,0 kuud (95% CI: 6,9 – 11,1), HR = 0,66 (95% CI: 0,45 – 0,96).

2-aasta analüüs

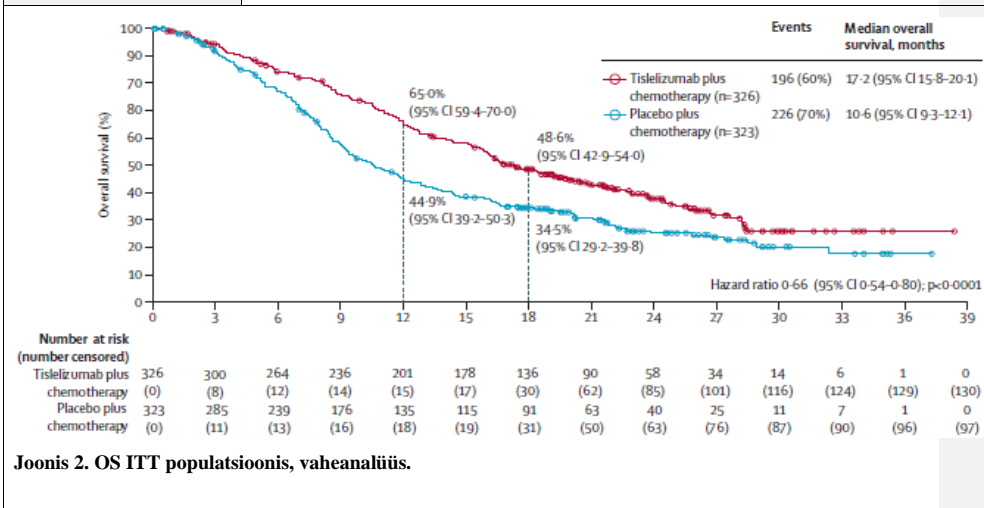
Sarnaselt vaheanalüüsile oli **OS ITT populatsioonis oluliselt paranenud** tislelizumabi ravirühma patsientidel võrreldes keemiaravi saanud patsientidega (Joonis 5).

- **Mediaan OS** Tisle+ChT rühmas oli **17,2 kuud** (95% CI: 15,8 – 20,1), Pl+ChT rühmas **10,6 kuud** (95% CI: 9,3 – 12,1), **HR = 0,67** (95% CI: 0,56 – 0,80).
- **24-kuu OS** oli Tisle+ChT rühmas **37,9%** (95% CI: 32,5 – 43,2) ja Pl+ChT rühmas **25,0%** (95% CI: 19,2 – 30,3).
- Tislelizumabi põhjustatud elulemuse paranemist võrreldes keemiaraviga täheldati **kõigis uuringu alagruppides**, kaasa arvatud PD-L1 ekspressioonitaseme põhjal määratletud rühmades (Joonis 6).

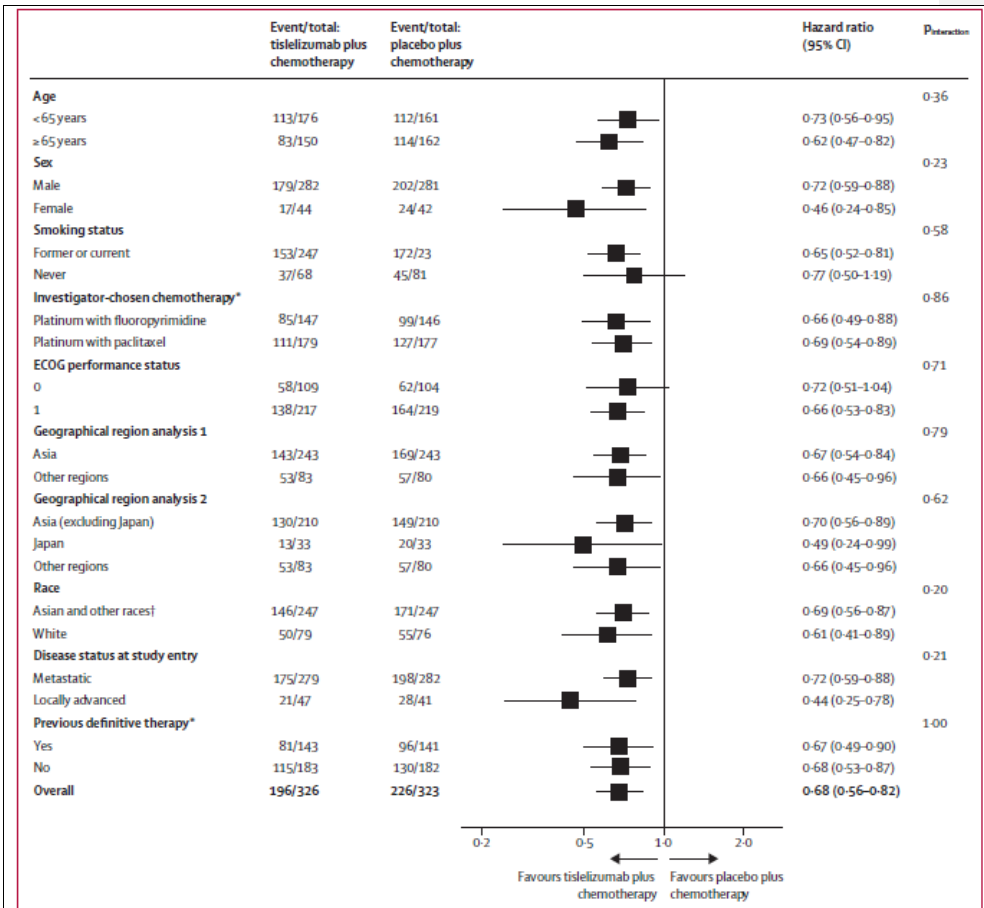
3-aasta analüüs

OS oli ITT populatsioonis oluliselt paranenud tislelizumabi ravirühma patsientidel võrreldes keemiaravi saanud patsientidega (Joonis 7).

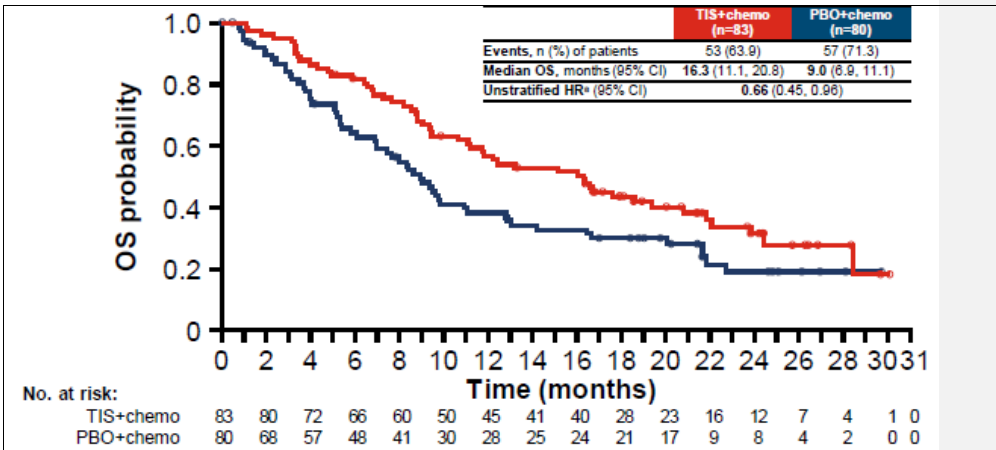
- **Mediaan OS** Tisle+ChT rühmas oli **17,2 kuud** (95% CI: 15,8 – 20,1), Pl+ChT rühmas **10,6 kuud** (95% CI: 9,3 – 12,0), **HR = 0,70** (95% CI: 0,59 – 0,83).
- **36-kuu OS** oli Tisle+ChT rühmas **22,1%** (95% CI: 17,6 – 27,0) ja Pl+ChT rühmas **14,1%** (95% CI: 10,4 – 18,4).
- Tislelizumabi kasutamisel oli OS kasu märgatav kõikides patsiendi alarühmades (Joonis 8).



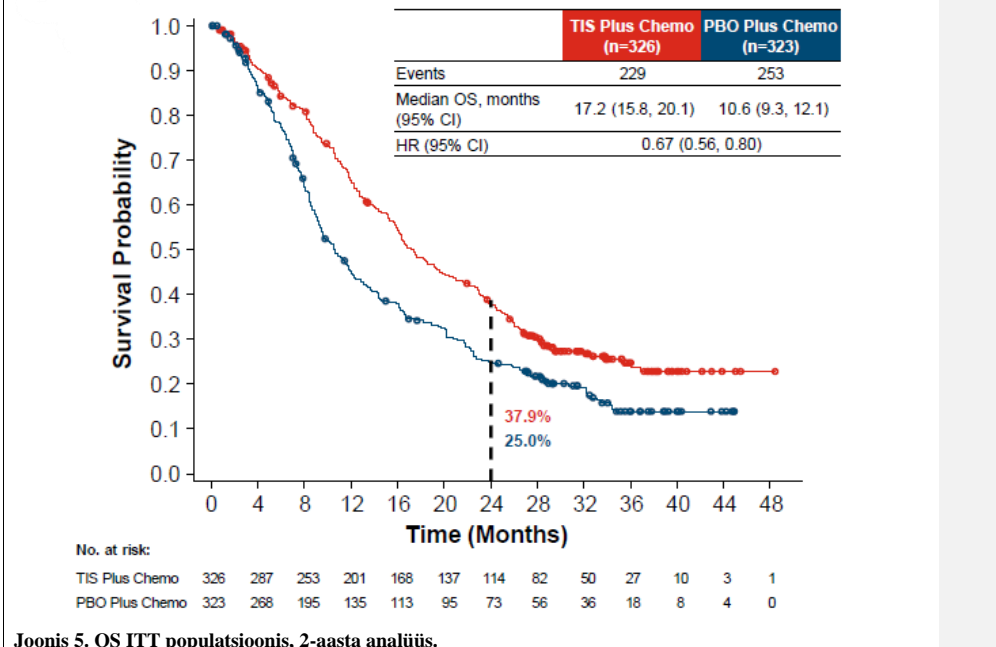
Joonis 2. OS ITT populatsioonis, vaheanalüüs.



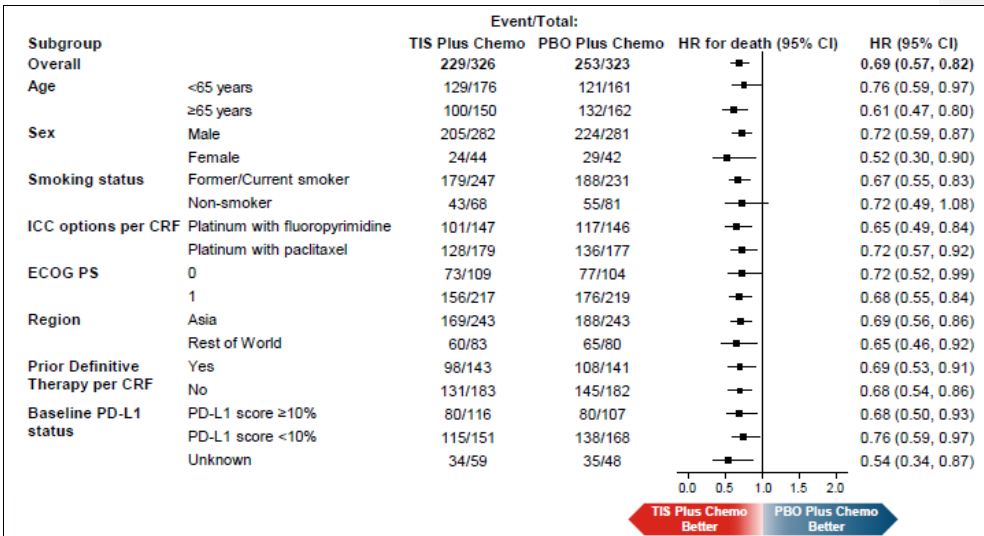
Joonis 3. Ravi mõju OS-le ravipopulatsiooni alagrupid, vaheanalüüs.



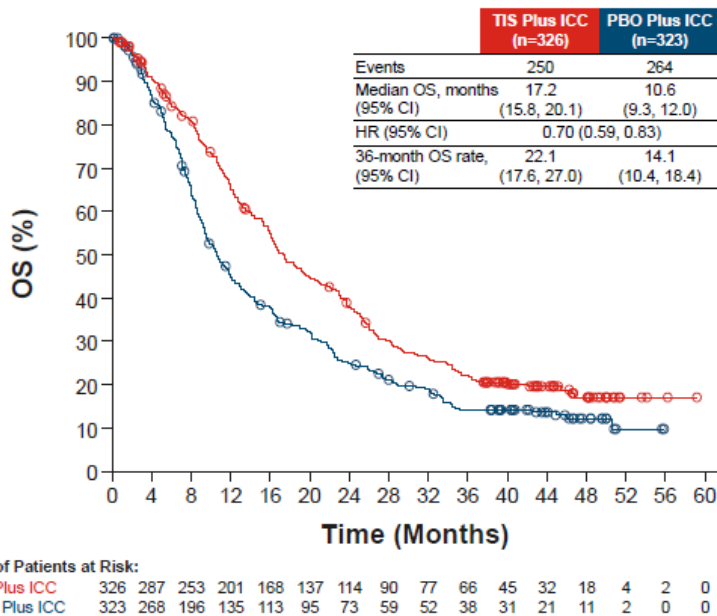
Joonis 4. OS mitte-Asia alapopulatsioonis, vaheanalüüs.



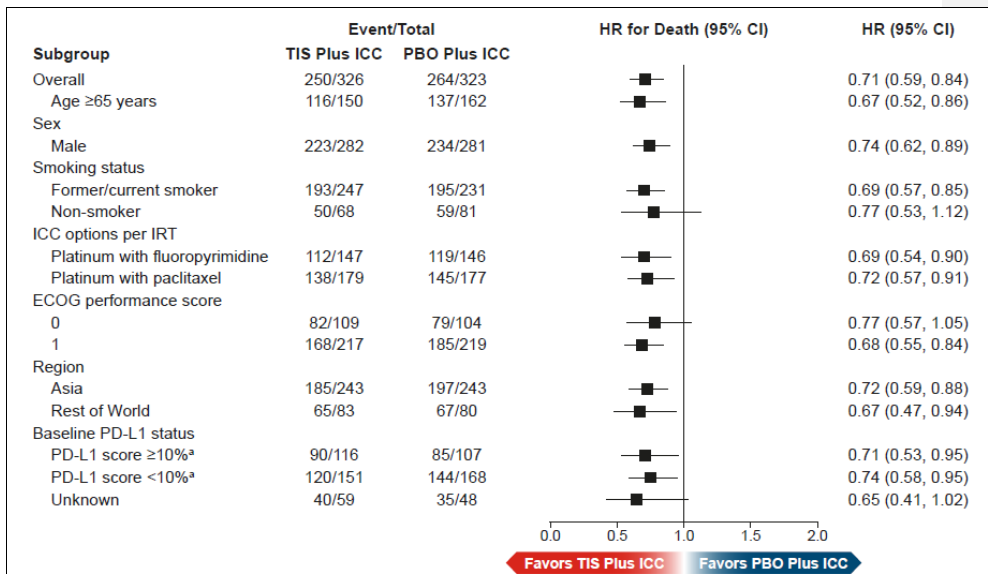
Joonis 5. OS ITT populatsioonis, 2-aasta analüüs.



Joonis 6. Ravi mõju OS-le ravipopulatsiooni alagrupid, 2-aasta analüüs. CRF, osaleja andmekartaart (case report form); ICC, uuringuarsti valitud keemiaravi



Joonis 7. OS ITT populatsioonis, 3-aasta analüüs.



Joonis 8. Raviskeemide mõju OS-le patsientide alarühmades, 3-aasta analüüs.

4.2.7 Teised tulemusnäitajad
Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

Teiseste tulemusnäitajadena arvestati

- Üldine elulemus (**OS**) **PD-L1 TAP ≥ 10%** patsientide alagrupis
- Progressioonivaba elulemus (**PFS**, *progression free survival*)
- Objektivne ravivastus (**ORR**, *objective response rate*)
- Ravivastuse kestus (**DoR**, *duration of response*)
- **Kõrvaltoimete** esinemine

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Vaheanalüüs

Üldpopulatsioon:

- **OS paranes PD-L1 TAP ≥ 10%** patsientide alagrupis tislelizumabi kasutamisel olulisel määral võrreldes keemiaraviga. Tisle+ChT rühma patsientide mediaanne OS oli **16,6 kuud** (95% CI: 15,3 – 24,4), Pl+ChT rühmas **10,0 kuud** (95% CI: 8,6 – 13,3), **HR = 0,62** (95% CI: 0,44 – 0,87), p = 0,0029. 12-kuu OS oli ravirühmades vastavalt 67,4% ja 42,9%.

Ka **PD-L1 TAP < 10%** alapopulatsioonis näitas tislelizumab olulist OS kasu keemiaravi ees, mediaanne OS oli Tisle+ChT rühmas 15,8 kuud (95% CI: 12,3 – 16,9) ja Pl+ChT rühmas 10,4 kuud (95% CI: 9,0 – 13,6), **HR = 0,77** (95% CI: 0,59 – 1,01).

OS *post hoc* interaktsioonianalüüsi tulemused näitasid samuti, et tislelizumabi raviefekt ei olnud seotud kasvaja PD-L1 staatusega.

- Tislelizumabi kasutamine **parandas PFS-i**, Tisle+ChT rühmas oli mediaanne PFS 7,3 kuud (95% CI: 6,9 – 8,3) ja Pl+ChT rühmas 5,6

kuud (95% CI: 4,9 – 6,0), **HR = 0,62** (95% CI: 0,52 – 0,75), $p < 0,0001$ (Joonis 9). **12-kuu PFS** oli ravirühmades vastavalt **30,0%** (95% CI: 24,6 – 35,6) ja **15,7%** (95% CI: 11,5 – 20,4).

Pimendatud keskse hindamiskomisjoni (BIRC) hinnatud PFS tulemused olid sarnased uurija hinnangutele.

- Tislelizumabi kasutamine **parandas ravivastust**: ORR oli Tisle+ChT rühmas 63,5% (95% CI: 58 – 68,7) ja Pl+ChT rühmas 42,4% (95% CI: 37 – 48), šansside suhe 2,38 (95% CI: 1,73 – 3,27), $p < 0,0001$. Mediaanne DoR oli ravirühmades vastavalt 7,1 kuud (95% CI: 6,1 – 8,1) ja 5,7 kuud (95% CI: 4,4 – 7,1) (Tabel 2).

Pimendatud keskse hindamiskomisjoni (BIRC) hinnatud PFS tulemused olid sarnased uurija hinnangutele.

- **Kõrvaltoimete** (TEAE, *treatment emergent adverse event*) tõttu suri 17 patsienti (5,2%) Tisle+ChT ja 17 patsienti (5,3%) Pl+ChT rühmas.
- **Raviga seotud kõrvaltoimeid** (TRAE, *treatment related adverse events*) esines peaaegu kõigil patsientidel.
 - Tisle+ChT rühmas esines vähemalt üks TRAE 97% patsientidel, Pl+ChT rühmas 96% patsientidel.
 - Raskeid kõrvaltoimeid (≥ 3 . aste) esines Tisle+ChT rühmas 67% patsientidel, Pl+ChT rühmas 64% patsientidel.
 - Kõige levinumad TRAE-d olid langenud neutrofiilide hulk (31% Tisle+ChT rühmas; 33% Pl+ChT rühmas), langenud leukotsüütide hulk (vastavalt 11% ja 16%) ning aneemia (vastavalt 15% ja 13%).
 - Ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimeid esines 29% Tisle+ChT ja 19% Pl+ChT rühma patsientidel, kõrvaltoimete tõttu suri 6 patsienti (1,9%) Tisle+ChT ja 4 patsienti (1,2%) Pl+ChT rühmas.

Mitte-Aasia alapopulatsioon:

- **PFS** paranes tislelizumabi kasutamisel: Tisle+ChT rühmas oli mediaanne PFS 7,7 kuud (95% CI: 5,6 – 9,5) ja Pl+ChT rühmas 5,5 kuud (95% CI: 3,1 – 6,9), **HR = 0,59** (95% CI: 0,41 – 0,83) (Joonis 10).
- **ORR** oli Tisle+ChT rühmas 61,4% (95% CI: 50,1 – 71,9) ja Pl+ChT rühmas 41,3% (95% CI: 30,4 – 52,8).
- Mediaanne **DoR** oli Tisle+ChT rühmas 7,1 kuud (95% CI: 5,6 – 9,6) ja Pl+ChT rühmas 5,7 kuud (95% CI: 3,8 – 8,3).
- Vähemalt 1 kõrvaltoime esines enamikul patsientidel (Tabel 3).
 - Ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimeid esines Tisle+ChT rühmas 42,2% patsientidel ja Pl+ChT rühmas 35,9% patsientidel.
 - Vähemalt 1 TRAE esines Tisle+ChT rühmas 94,0% ja Pl+ChT rühmas 88,5% patsientidest, raskeid kõrvaltoimeid

(tase ≥ 3 .) vastavalt 56,6% ja 52,6% patsientidest.

- TRAE tõttu suri 1 patsient (1,2%) Tisle+ChT ja 1 patsient (1,3%) Pl+ChT rühmas.

2-aasta analüüs

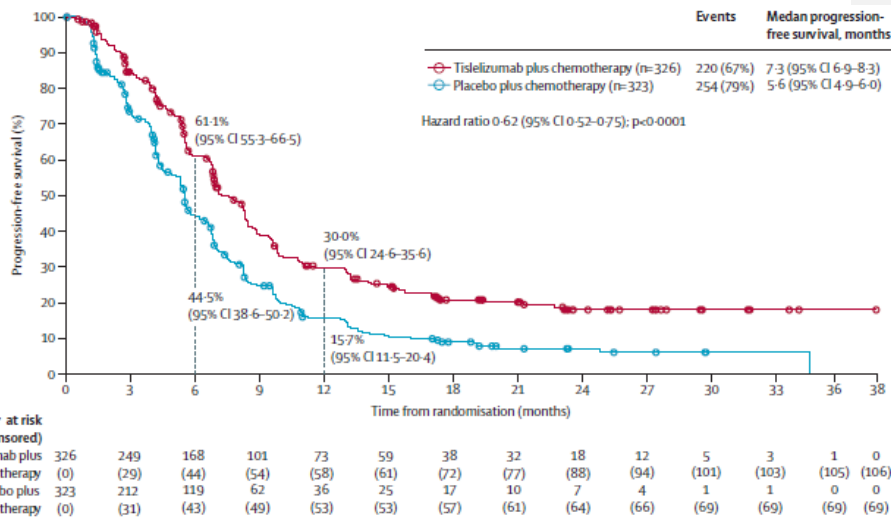
- Tislelizumabi kasutamine **parandas PFS-i**:
 - Tisle+ChT rühmas oli mediaanne PFS 7,3 kuud (95% CI: 6,9 – 8,3) ja Pl+ChT rühmas 5,6 kuud (95% CI: 4,9 – 6,0), **HR = 0,61** (95% CI: 0,51 – 0,73).
 - 24-kuu PFS määr oli ravirühmades vastavalt 18,1% (95% CI: 13,6 – 23,1) ja 7,2% (95% CI: 4,4 – 11,0) (Tabel 4).
- Tislelizumabi kasutamine **parandas ravivastust**:
 - **ORR** oli Tisle+ChT rühmas 63,5% (95% CI: 58,0 – 68,7) ja Pl+ChT rühmas 42,4% (95% CI: 37,0 – 48,0).
 - Mediaanne **DoR** oli ravirühmades vastavalt 7,1 kuud (95% CI: 6,1 – 8,1) ja 5,7 kuud (95% CI: 4,4 – 7,1) (Tabel 4).
- Vähemalt 1 kõrvaltoime esines peaaegu kõigil patsientidel (Tabel 5).
 - Ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimeid esines rohkem Tisle+ChT rühma patsientidel (31,8%) kui Pl+ChT rühma patsientidel (22,1%).
 - Vähemalt 1 TRAE esines Tisle+ChT rühmas 96,6% ja Pl+ChT rühmas 96,3% patsientidest, raskeid kõrvaltoimeid (tase ≥ 3 .) vastavalt 66,7% ja 64,5% patsientidest.
 - TRAE tõttu suri 6 patsienti (1,9%) Tisle+ChT ja 4 (1,2%) patsienti Pl+ChT rühmas.

3-aasta analüüs

- Tislelizumabi kasutamine **parandas PFS-i**:
 - Tisle+ChT rühmas oli mediaanne PFS 7,3 kuud (95% CI: 6,9 – 8,3) ja Pl+ChT rühmas 5,6 kuud (95% CI: 4,9 – 6,0), **HR = 0,60** (95% CI: 0,50 – 0,73).
 - 36-kuu PFS määr oli ravirühmades vastavalt 15,0% (95% CI: 10,8 – 19,9) ja 2,9% (95% CI: 1,1 – 6,2) ()).
- Tislelizumabi kasutamine **parandas ravivastust**:
 - **ORR** oli Tisle+ChT rühmas 63,5% (95% CI: 58,0 – 68,7) ja Pl+ChT rühmas 42,4% (95% CI: 37,0 – 48,0).
 - Mediaanne **DoR** oli ravirühmades vastavalt 7,1 kuud (95% CI: 6,1 – 8,1) ja 5,7 kuud (95% CI: 4,4 – 7,1) ()).
- Kokkupuude raviga oli Tisle+ChT rühmas pikem kui Pl+ChT rühmas (mediaanselt 6,4 kuud versus 4,9 kuud), vähemalt 1 kõrvaltoime esines peaaegu kõigil patsientidel (Tabel 7).
 - Ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimeid esines rohkem Tisle+ChT rühma patsientidel (32,1%) kui Pl+ChT rühma

patsientidel (22,1%).

- Vähemalt 1 TRAE esines Tisle+ChT rühmas 96,6% ja Pl+ChT rühmas 96,3% patsientidest, raskeid kõrvaltoimeid (tase ≥ 3 .) vastavalt 67,0% ja 64,5% patsientidest.
- TRAE tõttu suri 6 patsienti (1,9%) Tisle+ChT ja 4 (1,2%) patsienti Pl+ChT rühmas.
- Kõige levinumad ≥ 3 . raskusastmega TRAE-d olid langenud neutrofiilide hulk (30,9% Tisle+ChT rühmas ja 32,7% Pl+ChT rühmas), aneemia (14,8% ja 12,8%) ja langenud leukotsüütide hulk (10,8% ja 15,6%).



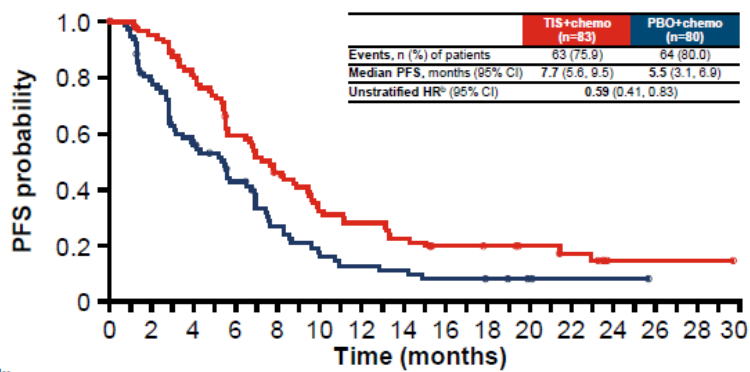
Joonis 9. PFS (uuringuarsti hinnangul) ITT populatsioonis, vaheanalüüs.

Tabel 2. Ravivastuse kokkuvõte, vaheanalüüs.

	Tislelizumab + chemotherapy (n=326)	Placebo + chemotherapy (n=323)
ORR,* n	207	137
% (95% CI)†	63% (58–69)	42% (37–48)
Odds ratio for ORR,* (95% CI); CMH test p value‡	2.4 (1.7–3.3); <0.0001	
ORR difference,* % (95% CI)	21 (14–29)	
BOR, n (%)		
Complete response	15 (5%)	8 (2%)
Partial response	192 (59%)	129 (40%)
Stable disease	83 (25%)	122 (38%)
Progressive disease	13 (4%)	42 (13%)
Not evaluable§	23 (7%)	22 (7%)
DoR¶		
Median (95% CI), months	7.1 (6.1–8.1)	5.7 (4.4–7.1)
Patients with ongoing response, n (%)	40 (19%)	13 (9%)
DCR, n	290	259
% (95% CI)†	89% (85–92)	80% (75–84)
Odds ratio for DCR*, (95% CI)	2.0 (1.3–3.1)	

BOR, parim üldine ravivastus (best overall response); CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; DCR, haiguse kontrollimäär (disease control rate); DoR, ravivastuse kestus (duration of response); ICC, uuringuarsti valitud keemiaravi (investigator-chosen chemotherapy); ORR, objektiivne ravivastuse määr (objective response rate).

* - Arvutatud CMH meetodi järgi; † - kahepoolne 95% CI arvutatud Clopper-Pearsoni meetodi järgi; ‡ - CMH test oli stratifitseeritud; ¶ - mediaanne DoR hinnati Kaplan-Meieri meetodi järgi, 95% CI Brookneyer ja Crowley meetodi järgi.



No. at risk:

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
TIS+chemo	83	76	64	45	34	23	20	16	11	10	8	6	1	1	1	0
PBO+chemo	80	58	41	29	17	11	8	7	5	4	2	1	1	0	0	0

Joonis 10. PFS mitte-Aasia alapopulatsioonis, vaheanalüüs.

Tabel 3. Kõrvaltoimete kokkuvõte mitte-Aasia alapopulatsioonis, vaheanalüüs

n (%)	TIS+chemo (n=83)	PBO+chemo (n=78)
Patients with ≥1 TRAE^a	78 (94.0)	69 (88.5)
≥Grade 3	47 (56.6)	41 (52.6)
Serious	21 (25.3)	14 (17.9)
Leading to death ^b	1 (1.2)	1 (1.3)
Patients with ≥1 TEAE leading to any treatment discontinuation	35 (42.2)	28 (35.9)
Discontinuation of tislelizumab/placebo	15 (18.1)	6 (7.7)
Discontinuation of any chemotherapy	34 (41.0)	28 (35.9)

Tabel 4. PFS ja ravivastus ITT populatsioonis, 2-aasta analüüs.

	TIS Plus Chemo (n=326)	PBO Plus Chemo (n=323)
Median PFS (95% CI), months	7.3 (6.9, 8.3)	5.6 (4.9, 6.0)
HR (95% CI)	0.61 (0.51, 0.73)	
24-month PFS rate, % (95% CI)	18.1 (13.6, 23.1)	7.2 (4.4, 11.0)
ORR, % (95% CI)	63.5 (58.0, 68.7)	42.4 (37.0, 48.0)
Median DoR (95% CI), months	7.1 (6.1, 8.1)	5.7 (4.4, 7.1)
24-month DoR rate, % (95% CI)	19.6 (13.9, 25.9)	10.1 (5.0, 17.1)

Tabel 5. Kõrvaltoimete kokkuvõte, 2-aasta analüüs.

	TIS Plus Chemo (n=324)	PBO Plus Chemo (n=321)
Patients with at least one TRAE, n (%)	313 (96.6)	309 (96.3)
Grade ≥3	216 (66.7)	207 (64.5)
Serious	95 (29.3)	63 (19.6)
Leading to death	6 (1.9)	4 (1.2)
Patients with at least one TEAE leading to any treatment discontinuation, n (%)	103 (31.8)	71 (22.1)
Patients with at least one TEAE leading to any dose modification, n (%)	247 (76.2)	229 (71.3)

Tabel 6. PFS ja ravivastuse ITT populatsioonis, 3-aasta analüüs.

	TIS Plus ICC (n=326)	PBO Plus ICC (n=323)
Median PFS (95% CI), months ^a	7.3 (6.9, 8.3)	5.6 (4.9, 6.0)
HR (95% CI)	0.60 (0.50, 0.72)	
36-month PFS rate (95% CI), % ^a	15.0 (10.8, 19.9)	2.9 (1.1, 6.2)
ORR (95% CI), % ^a	63.5 (58.0, 68.7)	42.4 (37.0, 48.0)
Median DoR (95% CI), months ^a	7.1 (6.1, 8.1)	5.7 (4.4, 7.1)
36-month DoR rate (95% CI), % ^{ab}	17.7 (12.3, 24.0)	5.0 (1.5, 11.8)

Tabel 7. Kõrvaltoimete kokkuvõte, 3-aasta analüüs.

	TIS Plus ICC (n=324)	PBO Plus ICC (n=321)
Patients with ≥ 1 TRAE, n (%)	313 (96.6)	309 (96.3)
Grade ≥ 3	217 (67.0)	207 (64.5)
Serious	97 (29.9)	63 (19.6)
Leading to death	6 (1.9)	4 (1.2)
Patients with ≥ 1 TEAE leading to any treatment discontinuation, n (%)	104 (32.1)	71 (22.1)
Patients with ≥ 1 TEAE leading to any dose modification, n (%)	247 (76.2)	229 (71.3)

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Pneumoonia, aneemia, trombotsütopeenia, neutropeenia, lümfopeenia, hüpotüreos, hüpertüreos, hüperglükeemia, hüponatreemia, hüpokaleemia, köha, düspnoe, pneumoniit, iiveldus, kõhulahtisus, lööve, artralgia, väsimus, isu langus, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, bilirubiinisalduse suurenemine veres, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres, kreatiniini sisalduse suurenemine veres.
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Suhkurtõbi, müokardiit, hüpertensioon, stomatiit, koliit, hepatiit, sügelus, müalgia, artriit, infusiooniga seotud reaktsioonid.
Rasked kõrvaltoimed	Tislelizumabi saavatel patsientidel on teatatud rasketest

<p>Võimalikud tüsistused</p>	<p>nahakõrvaltoimetest, sealhulgas multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN); 1. tüüpi suhkurtõvest, sealhulgas diabeetilisest ketoatsidoos; rasketest (3. või kõrgem raskusaste) infusiooniga seotud reaktsioonidest.</p> <p>Uuringus RATIONALE-306 [1] olid sagedased 3. või 4. astme raviga seotud kõrvaltoimed vähenenud neutrofiilide hulk (30,6%), aneemia (14,5%), langenud leukotsüütide hulk (10,8%), neutropeenia (7,1%), hüponatreemia (6,8%), hüpokaleemia (5,6%), stomatiit (4,0%), kurnatus (4,0%), perifeerne sensoorne neuropaatia (3,1%), vähenenud trombotsüütide hulk (2,8%), isutus (2,8%), kõhulahtisus (2,8%), iiveldus (2,5%), haiglane olek (1,9%), kõrgeenenud aparaat-aminotransferaasi tase (1,5%), kõrgeenenudalaniin-aminotransferaas (1,5%), oksendamine (1,2%), asteenia (1,2%).</p> <p>Tislelizumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi ajal on täheldatud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, sh:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immuunsusega seotud pneumoniit • Immuunsusega seotud hepatiit • Immuunsusega seotud nahareaktsioonid • Immuunsusega seotud koliit • Immuunsusega seotud endokrinopaatiad <ul style="list-style-type: none"> ○ Kilpnäärmehäired ○ Neerupealiste puudulikkus ○ Hüpopüüsiit ○ 1. tüüpi suhkurtõbi • Kaasuva neerufunktsiooni häirega immuunsusega seotud nefriit
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p>	<p>Tislelizumabi ravi sagedasemad kõrvaltoimed on ära toodud ravimiomaduste kokkuvõttes [36].</p> <p>Ravi ajal tislelizumabiga on teatatud immuunsusega seotud kõrvaltoimetest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Immuunsusega seotud kõrvaltoimetest on teatatud ka pärast tislelizumabi viimast annust. Immuunsusega seotud kõrvaltoimed võivad tekkida korraga rohkem kui ühes organsüsteemis.</p> <p>Immuunsusega seotud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb etioloogia kinnitamiseks või muude etioloogiliste põhjuste, sealhulgas infektsiooni välistamiseks tagada piisav hindamine. Sõltuvalt kõrvaltoime raskusest tuleb tislelizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide vastavalt tislelizumabi SPC soovitusetele. Kliinilistest uuringutest saadud piiratud andmete alusel võib patsientidel, kellel ei saada immuunsusega seotud kõrvaltoimeid kortikosteroididega kontrolli alla, kaaluda muude süsteemsete immunosuppressantide manustamist. Kui kõrvaltoime raskusaste jõuab raskusastmeni ≤ 1, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist (vähemalt 1 kuu kestvat) vähendamist.</p>

Pneumoniit - Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes. Kahtlustatava pneumoniidiga patsientidele tuleb teha radioloogiline uuring ja välistada nakkuslik või põhihaigusega seotud etioloogia. Immuunsusega seotud pneumoniidiga patsientide korral manustada kortikosteroidide vastavalt SPC soovitusetele.

Immuunsusega seotud hepatiit - Patsiente tuleb jälgida hepatiidi ja maksafunktsiooni muutustele viitavate nähtude ning sümptomite suhtes. Enne ravi algust ja perioodiliselt ravi ajal tuleb teha maksafunktsiooni analüüsid.

Immuunsusega seotud endokrinopaatiad - võib osutada vajalikuks pikaajaline hormoonasendusravi (HAR).

Kilpnäärmehäired - Patsientidel tuleb kontrollida kilpnäärmefunktsiooni (ravi alustades, regulaarselt ravi ajal ja kliinilise hindamise alusel olenevalt näidustusest) ning jälgida neid kilpnäärmehaiguste kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Hüpotüreooosi korral võib kasutada hormoonasendusravi (HAR) ilma ravi katkestamata ja kortikosteroidide manustamata. Hüpertüreooosi korral võib kasutada sümptomaatilist ravi.

Neerupealiste puudulikkus - Patsiente tuleb jälgida neerupealiste puudulikkuse nähtude ja sümptomite suhtes. Kaaluda tuleb neerupealiste funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist. Kliinilise näidustuse korral tuleb manustada kortikosteroidide ja HAR-i.

Hüpfüüsiit - Patsiente tuleb jälgida hüpfüüsiidi/hüpopituitarismi nähtude ja sümptomite suhtes. Kaaluda tuleb hüpfüüsi funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist. Kliinilise näidustuse korral tuleb manustada kortikosteroidide ja HAR-i.

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

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

Infusiooniga seotud reaktsioonid - Patsiente tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes. 1. raskusastme puhul kaaluda infusioonijärgsete reaktsioonide profülaktikaks premedikatsiooni kasutamist, vähendada infusioonikiirust 50% võrra. 2. raskusastme korral katkestada infusioon, pärast reaktsiooni möödumist või vähenemist 1. raskusastmeni jätkata infusiooni ja vähendada infusioonikiirust 50% võrra. ≥ 3 . raskusastme puhul tuleb ravi tislelizumabiga lõplikult katkestada.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

-

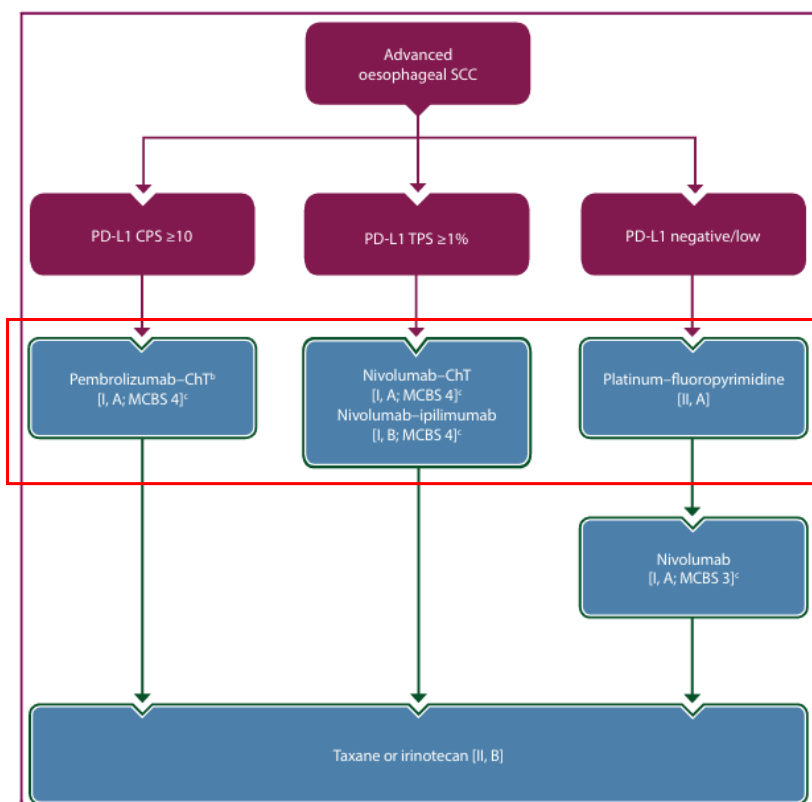
5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
-------------------	-------------	-------------------------

1. Tervishoiuteenus	323R - Mao- ja söögitoruvähi kemoterapiakuur	Erinevad kemoterapia kombinatsioonid lamerakulise söögitoruvähi raviks (1. reas kaugelearenenud haiguse puhul: FUP (tsisplatiin + fluorouratsiil), DCF (dotsetakseel + tsisplatiin + fluorouratsiil + deksametasoon), trastuzumabravi (HER2-positiivsel kasvajal).	
2. Tervishoiuteenus	411R - Söögitoruvähi ravi nivolumabiga kombinatsioonis platiinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoterapiaga, kahenädalane ravikuur	Kasvaja PD-L1 \geq 1%, kuni haiguse progresseerumiseni või progressiooni puudumise korral maksimaalselt kaks aastat	
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		Soovitused taotletava teenuse osas Soovitused alternatiivse raviviisi osas	
1. ESMO [13]	2022	Tislelizumab ei sisaldu veel ravijuhistes, sest juhised on avaldatud enne tislelizumabi heakskiitmist OSCC esimese rea raviks Euroopa Ravimiameti poolt.	
		PD-L1 ekspressiooni korral soovitatakse kõigile patsientidele ravi PD-1 raja vastase antikehaga.	
		Kaugelearenenud ja metastaatiline OSCC, esimese rea ravi	
		<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab + keemiaravi (PD-L1 CPS \geq10) • Nivolumab + keemiaravi (PD-L1 TPS \geq1%) • Nivolumab + ipilimumab (PD-L1 TPS \geq1%) • Platiin + fluoropürimidiin (PD-L1 negatiivne / madal) 	I,A; MCBS 4 I,A; MCBS 4 I,B; MCBS 4 II,A
2. NCCN [9]	2024	Tislelizumab ei sisaldu veel ravijuhistes, sest juhised on avaldatud enne tislelizumabi heakskiitmist OSCC esimese rea raviks FDA poolt.	
		Kaugelearenenud ja metastaatiline OSCC, esimese rea ravi <u>Eelistatud raviskeemid:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Fluoropürimidiin (fluorouratsiil või 	Kategooria 1

	<p>kapetsitabiin) + oksaliplatiin + nivolumab*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluoropürimidiin + oksaliplatiin + pembrolizumab* • Fluoropürimidiin + oksaliplatiin • Fluoropürimidiin + tsisplatiin + nivolumab* • Fluoropürimidiin + tsisplatiin + pembrolizumabi* • Fluoropürimidiin + tsisplatiin • Nivolumab + ipilimumab* • MSI-H/dMMR kasvajakasvajad (sõltumata PD-L1 tasemest): <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab* - Dostarlimab-gxly* - Nivolumab + ipilimumab* - Fluoropürimidiin + oksaliplatiin + nivolumab* - Fluoropürimidiin + oksaliplatiin + pembrolizumab* <p><u>Lisaks soovitatud:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluorouratsiil + irinotekaan • Paklitakseel +/- karboplatiin või tsisplatiin • Dotsetakseel +/- tsisplatiin • Fluoropürimidiin • Dotsetakseel + tsisplatiin või oksaliplatiin + fluorouratsiil 	<p>Kategooria 2A (PD-L1 CPS \geq 10) või Kategooria 2B (PD-L1 CPS < 10) Kategooria 2A Kategooria 1</p> <p>Kategooria 1 (PD-L1 CPS \geq 10) või Kategooria 2B (PD-L1 CPS < 10) Kategooria 2A Kategooria 2A</p> <p>Kategooria 2A Kategooria 2A Kategooria 2A Kategooria 2A Kategooria 2A</p> <p>Kõigi puhul Kategooria 2A</p>
<p>* PD-(L)1 antikehad kasutusel, kui ei ole toimunud progressiooni varasema PD-1 ravi ajal. dMMR - valepaardumisreparatsiooni geeni defekt (<i>deficient mismatch repair</i>); MSI-H - mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsus (<i>microsatellite instability-high</i>).</p>		



Joonis 11. ESMO ravialgoritm- kauglearenenud OSCC [13].

ChT, keemiaravi; CPS, kombineeritud positiivsuse määr, MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Score, TPS, kasvaja proportsioonimäär

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Lokaalselt levinud või metastaatiline mitteresetseeritav söögitoruvähk on sümptomaatiline, ravimatu ja surmav haigus, surmapõhjusena oli ta 2020. aastal kõigist vähivormidest maailmas kuuendal kohal [4]. Suurem ravivõimaluste valik on oluline, et veelgi enam optimeerida individuaalset patsiendihooldust ning võimaldada patsientidele parimat võimalikku elukvaliteeti ning pikendada elulemust.

Tislelizumab

Tislelizumab on monoklaalne antikeha, mis seondub kõrge spetsiifisuse ja afiinsusega PD-1 retseptorile

Tislelizumab on inimese immuunglobuliin G4 (IgG4) tüüpi monoklaalne antikeha, mis seondub inimese PD-1 (*programmed cell death-1*, programmeeritud rakusurm-1) retseptorile [37], blokeerides seeläbi retseptori seondumise PD-L1 ja PD-L2-ga (PD-1/2 ligand), pärssides PD-1 vahendatud negatiivset signaalirada ja suurendades T-rakkude aktiivsust kasvajakude ründamisel.

Erinevalt varasematest PD-1 vastastest antikehadest seondub tislelizumab PD-1 CC'-silmsuse

regiooniga (võrdluseks, pembrolizumab seondub C²D-silmusega ja nivolumab N-silmusega), võimaldades seeläbi seondumise kõrge spetsiifilisuse ja afiinsusega. Võrreldes teiste PD-1 antikehadega seondub tislelizumab suuremale PD-1 osale, blokeerides sellega PD-1 aktiivsuse täielikult ja parandades tõenäoliselt kasvajakavast efektiivsust. Lisaks on tislelizumabi puhul näidatud aeglasemat dissotsieerumist PD-1-st ning pikemat poolestusaega, mis võib viia pikema ravivastuse kestuseni [37,38].

Tabel 8. PD-1 raja vastaste antikehade dissotsiatsiooni kiirused ja poolestusajad [38].

	Dissotsiatsiooni kiirus (s ⁻¹)	Poolestusaeg (min)
Tislelizumab Fab	4.82 ± 0.66 * 10 ³	248 ± 32
Pembrolizumab Fab	3.88 ± 0.29 * 10 ³	3.0 ± 0.23
Nivolumab Fab	1.57 ± 0.005 * 10 ³	7.3 ± 0.02

Lisaks on tislelizumab disainitud nii, et ei seonu makrofaagide Fc-gamma retseptoritele ega komplemendi komponendile Iq, vähendades oluliselt antikehast-tulenevat rakulist toksilisust, antikehast tulenevat rakkude lüüsumist ning komplemendist-tulenevat tsütotoksilisust [38].

Ravi tõhusus

Tislelizumab kombinatsioonis keemiaraviga näitab olulist üldise elulemuse paranemist võrreldes keemiaraviga, kaudne võrdlus näitab, et üldise elulemuse ja ravivastuse osas on tislelizumab teiste PD-1 raja vastaste antikehadega võrreldav, progressioonivaba elulemuse osas aga omab eelist võrreldes Eestis kasutuseloleva nivolumabiga.

Tislelizumab kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga on näidustatud esmavaliku raviks täiskasvanutele, kellel on lokaalselt levinud või metastaatiline mitteresetseeritav söögitoru lamerakuline kartsinoom ning kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvajapiirkonna positiivsuse skooriga (TAP) ≥ 5%. Kolmanda faasi topelt-pime, randomiseeritud, platseebo-kontrollitud kliiniline uuring **RATIONALE-306** (NCT03783442) näitas, et **tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni kasutamisel saavutati statistiliselt ja kliiniliselt oluline OS paranemine** võrreldes platseebo ja keemiaravi kombinatsiooniga, olenemata kasvaja PD-L1 ekspressioonitasemest.

- **Tislelizumab pikendas üldist elulemust (OS).**

- **ITT populatsioonis** oli mediaanne OS Tisle+ChT rühmas **17,2 kuud** (95% CI: 15,8 – 20,1), Pl+ChT rühmas **10,6 kuud** (95% CI: 9,3 – 12,1), **HR = 0,66** (95% CI: 0,54 – 0,80), p < 0,0001.
 - **12-kuu OS** oli Tisle+ChT rühmas **65,0%** (95% CI: 59,4 – 70,0) ja Pl+ChT rühmas **44,9%** (95% CI: 39,2 – 50,3),
 - 24-kuu OS vastavalt 37,9% (95% CI: 59,4 – 70,0) ja 25,0% (95% CI: 39,2 – 50,3)
 - 36-kuu OS vastavalt 22,1% (95% CI: 17,6 – 27,0) ja 14,12% (95% CI: 10,4 – 18,4).
- **Mitte-Aasia alapopulatsioonis** oli mediaanne OS Tisle+ChT rühmas oli **16,3 kuud** (95% CI: 11,1 – 20,8), Pl+ChT rühmas **9,0 kuud** (95% CI: 6,9 – 11,1), **HR = 0,66** (95% CI: 0,45 – 0,96).

- **Tislelizumabi kasutamine parandas PFS-i.**

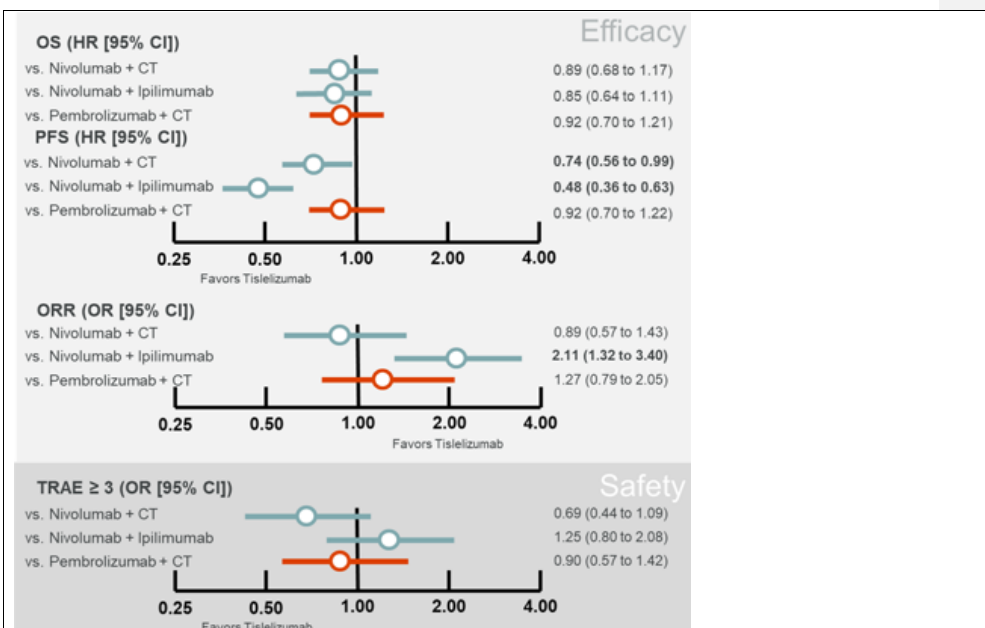
- **Üldpopulatsioonis** oli Tisle+ChT rühmas mediaanne PFS **7,3 kuud** (95% CI: 6,9 – 8,3) ja Pl+ChT rühmas **5,6 kuud** (95% CI: 4,9 – 6,0), vaheanalüüsil **HR = 0,62** (95% CI: 0,52 – 0,75), p < 0,0001; 3-aasta analüüsil **HR = 0,60**.

- **12-kuu PFS** oli ravirühmades vastavalt **30,0%** (95% CI: 24,6 – 35,6) ja **15,7%** (95% CI: 11,5 – 20,4).
- **24-kuu PFS** oli ravirühmades vastavalt **18,1%** (95% CI: 13,6 – 23,1) ja **7,2%** (95% CI: 4,4 – 11,0).
- **36-kuu PFS** oli ravirühmades vastavalt **15,0%** (95% CI: 10,8 – 19,9) ja **2,9%** (95% CI: 1,1 – 6,2).
- **Mitte-Aasia alapopulatsioonis** oli mediaanne PFS vastavalt 7,7 kuud (95% CI: 5,6 – 9,5) ja 5,5 kuud (95% CI: 3,1 – 6,9), **HR = 0,59** (95% CI: 0,41 – 0,83).
- **Tislezumabi kasutamine parandas ravivastuse määra (ORR) ja kestust:**
 - **Üldpopulatsioonis** oli ORR Tisle+ChT rühmas 63,5% (95% CI: 58,0 – 68,7) ja Pl+ChT rühmas 42,4% (95% CI: 37,0 – 48,0). Mediaanne **DoR** oli ravirühmades vastavalt 7,1 kuud (95% CI: 6,1 – 8,1) ja 5,7 kuud (95% CI: 4,4 – 7,1). Tulemused olid samad nii vaheanalüüsis kui ka 3-aasta analüüsis.
 - **Mitte-Aasia populatsioonis** oli vaheanalüüsil ORR Tisle+ChT rühmas 61,4% (95% CI: 50,1 – 71,9) ja Pl+ChT rühmas 41,3% (95% CI: 30,4 – 52,8). Mediaanne **DoR** oli ravirühmades vastavalt 7,1 kuud (95% CI: 5,6 – 9,6) ja 5,7 kuud (95% CI: 3,8 – 8,3).

Eestis ja Euroopas üldiselt kasutuselolevad ravijuhised soovivad kaugelearenenud OSCC patsientidele esimeses reas ravi PD-1 raja vastu suunatud antiikehadega, Eestis on soodustatud nivolumab koos keemiaraviga, Euroopa ravijuhised soovivad lisaks nivolumabile ka pembrolizumabi. **Tislezumabi efektiivsuse ja ohutuse võrdlemiseks teiste PD-1/PD-L1 antiikehadega teostati kaudsed ravivõrdlused** (*indirect treatment comparisons*, ITC) [14]. Võrgustik meta-analüüs viidi läbi vastavalt NICE DSU (*National Institute for Health and Care Excellence, Decision Support Unit*) juhistele [39], kasutades koondandmeid RATIONALE-306 [1] uuringust ja võrdlusravide publikatsioonidest.

Nivolumabi ja keemiaravi kombinatsiooni andmetena kasutati CheckMate 648 [40] uuringu tulemusi, pembrolizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni andmetena KEYNOTE-590 [41] tulemusi. Enamike tõhususe näitajate puhul oli tislelizumab numbriliselt eelistatud, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline (Joonis 12).

- **Üldise elulemuse (OS) tulemused olid ravide vahel võrreldavad** (statistiline erinevus mitteoluline): tislelizumab + keemiaravi võrreldes nivolumab + keemiaraviga HR = 0,89 (95% CI: 0,68 – 1,17) ning võrreldes pembrolizumab + keemiaraviga HR = 0,92 (95% CI: 0,70 – 1,21). Erinevused olid mitteolulised ka PD-L1 ekspressiooni alagruppides.
- **Progressioonivaba elulemus (PFS) paranes oluliselt tislelizumab + keemiaravi korral** võrreldes nivolumab + keemiaraviga, **HR = 0,74** (95% CI: 0,56 – 0,99), $p < 0,05$; pembrolizumabi + keemiaraviga võrreldes oli erinevus mitteoluline (HR = 0,92 (95% CI: 0,70 – 1,22)).
- **Objektiivne ravivastus (ORR) oli raviskeemide vahel võrreldav**, tislelizumab + keemiaravi võrreldes nivolumab + keemiaraviga OR = 0,89 (95% CI: 0,57 – 1,43) ning võrreldes pembrolizumab + keemiaraviga OR = 1,27 (95% CI: 0,90 – 2,05).
- **Kõrvaltoimete osas** olid erinevused statistiliselt mitteolulised: tislelizumab + keemiaravi võrreldes nivolumab + keemiaraviga OR = 0,69 (95% CI: 0,44 – 1,09) ning võrreldes pembrolizumab + keemiaraviga OR = 0,90 (95% CI: 0,57 – 1,42).



Joonis 12. Kaudse ravivõrdluse tulemuste kokkuvõte. Paksus kirjas tulemused olid statistiliselt olulised.
 CT, keemiaravi; HR, riskimäärade suhe; OR, šansside suhe; ORR, objektiivne ravivastus; OS, üldine elulemus; TRAE, raviga seotud kõrvaltoime.

Kokkuvõte

Tislelizumabi lisamine tervishoiuteenuste loetellu parandaks patsientide individuaalseid ravivõimalusi ja aitaks kaasa patsientide elulemuse pikendamisele. Võrreldes teiste PD-L1 vastaste ravimitega oli tislelizumab efektiivsusnäitajatelt võrreldav, kuid erinevalt teistest on tema efektiivsust näidatud kombinatsioonis erinevate keemiaravi võimalustega (tsisplatiin või oksaliplatiin + 5-fluorouratsiil, kapetsitabiin või paklitaksel), pakkudes suuremat valikut keemiaravi skeemide sobitamiseks patsiendi individuaalsete vajadustega. Lisanduvate PD-1 raja vastaste ravimite kättesaadavaks tegemine kompenseeritavate ravivõimaluste hulgas võimaldab arstidele ja patsientidele suuremat paindlikkust individualiseeritud ravivalikute tegemisel.

Söögitoruvähk on maailmas esmajuhtude arvult kaheksas levinuim vähivorm [3], mis avastatakse tavaliselt alles kaugelearenenud või metastaatilises staadiumis [18]. Hiline avastamine, ravimiresistentsus, sagedane metastaaside esinemine ja ägenemine põhjustavad selle, et söögitoruvähk on üheks surmavamaks seedetrakti kasvajakas [25], viieaastane elulemus jääb enamikus riikides vahemikku 10–30% [26].

Mitteresetseeritav, lokaalselt levinud, retsiveerunud või metastaatiline OSCC ei ole tänasel päeval ravitav, ravi eesmärgiks on kasvajast tulenevate sümptomite leevendamine ja kontrolli all hoidmine, patsientide elukvaliteedi tõstmine ja elulemuse pikendamine [8–10]. Eestis on OSCC patsientidele esimeses ravireas ainsa immuunravina kättesaadav nivolumab kombinatsioonis platiinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoterapiaga juhul kui kasvaja ekspresseerib PD-L1 ≥ 1%, lisaks on kõigile patsientidele kättesaadav keemiaravi [30].

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus	
6.1 Teenuse osutamise kirjeldus	
<p>Mitteresetseeritava, lokaalselt levinud või metastaatilise söögitoru lamerakk-kartsinoomi esimese rea raviks on tislelizumab näidustatud kombinatsioonis keemiaraviga.</p> <p>Tislelizumabi soovitatav annus on 200 mg, mida manustatakse intravenoosse infusioonina üks kord 3 nädala järel koos keemiaraviga. Kui tislelizumab ja keemiaravi manustatakse samal päeval, tuleb tislelizumab manustada enne keemiaravi. Annustamise osas tuleb lugeda keemiaravi ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet, samuti soovitusi kortikosteroidide kasutamise kohta eelravimina, et vältida keemiaraviga seotud kõrvaltoimeid.</p> <p>Ravi tislelizumabiga peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst. Tislelizumabi annuse vähendamine ei ole soovitatav, vajadusel tuleb ravi katkestada.</p> <p>Infusioonilahuse ühe annuse ettevalmistamiseks on vaja kahte 100mg viaali. Viaalid võtta külmkapist, hoidudes hoolikalt neid loksutamast. Enne manustamist tuleb hoolikalt kontrollida iga viaali nähtavate osakeste ja värvuse muutuste suhtes. Tõmmake lahus mõlemast viaalst süstlasse (kokku 200 mg 20 ml-s) ja lisage see intravenoosse infusioonilahuse kotti, mis sisaldab 0,9% naatriumkloriidi (9 mg/ml) süstelahust, et saada lahjendatud lahus, mille lõplik kontsentratsioon on vahemikus 2...5 mg/ml. Segage lahjendatud lahust kotti õrnalt pöörates, et vältida lahuse vahuleajamist või ülemäärast liikumist.</p> <p>Ravimi peab ette valmistama vastava väljaõppe saanud personal kooskõlas heade tavadega, pöörates erilist tähelepanu aseptika nõuetele. Esimene infusioon peab kestma 60 minutit. Kui see on hästi talutav, võib järgmised infusioonid manustada 30 minutiga. Intravenoosseks infusiooniks tuleb kasutada infusioonisüsteemi, mille juurde kuulub või millele on lisatud steriilne, mittepürogeenne, valke vähesisiduv 0,2- või 0,22-mikroniline filter. Infusiooni lõppedes tuleb infusioonisüsteem läbi loputada. Sama infusioonisüsteemi kaudu ei tohi samal ajal manustada teisi ravimeid.</p>	
7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks	
7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla, kellel on varasem kogemus kopsuvähi ravis.
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Teenust osutatakse eelistatult ambulatoorselt.
7.3 Raviarve eriala	Onkoloogiline raviteenus.
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Ei ole kohaldatav.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Teenuseosutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks.	

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

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

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Ühele raviarvele märgitakse 1 ravijuht (1 manustamiskord).	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	20	11	165
2. aasta	24	11	253
3. aasta	30	11	314
4. aasta	30	11	330

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Tervise Arengu Instituudi andmetel on 5-aasta (2017-2021) keskmine söögitoruvähi (C15) esinemisjuhtumite arv Eestis 89 patsienti aastas [15]. Vähiregistri andmete järgi oli diagnoosimisel III-IV staadiumi patsientide osakaal 2021. aastal 56,8% [17] (kui arvestada vaid patsiente, kelle haigusstaadiumi diagnoosi ajal on teada) ehk kokku diagnoostakse Eestis söögitoruvähk III-IV staadiumis umbes 51 patsiendil aastas. Eestis moodustas OSCC 2012. aastal kõigest söögitoruvähi esmajuhitudest 90,6% [16].

Nende andmete kohaselt on Eestis aastas umbes 46 patsienti, kes võiksid kaugelearenenud OSCC esimese rea raviks saada ravi anti-PD-(L)1 antikehadega.

Tabel 9. Tisellelizumabi potentsiaalne sihtrühm Eestis.

Tisellelizumabi sihtgrupp Eestis	Osakaal	Patsientide arv	Allikas
Söögitoruvähi esinemissagedus	100%	89	Tervise Arengu Instituut, keskmine C15 haigusjuhtude arv eelneva 5 aasta jooksul (2017-2021) [15].
Diagnoosimisel naaberelundite haaratusega (III) või kaugmetastaasidega (IV) staadiumis	56,8%	51	Piirkondlike lümfisõlmede või naaberelundite haaratus diagnoosil, C15, 2021. aasta haigestumus. Täpsustamata haaratus arvestatud välja [17].
OSCC kõigest söögitoruvähi diagnoosidest	90,6%	46	2012. aasta statistika Eesti söögitoruvähi juhtude kohta [16].

Esimese rea ravidest on Eestis soodustatud keemiaravi ja immuunravi nivolumabiga patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 1\%$, 2023. aastal sai kaugelearenenud OSCC vastu nivolumabiga ravi 17 patsienti [42].

- Eeldame, et neist patsientidest saab tislelizumabi sisaldavat ravi esimesel aastal 15% (n = 3), teisel aastal 25% (n = 4) ja alates kolmandast aastast 40% (n = 7) patsienti.
- Ülejäänud patsientide (n = 29) puhul eeldame, et esimesel aastal saaks tislelizumabiga ravi 60% (n = 17), teisel aastal 70% (n = 20) ja alates kolmandast aastast 80% (n = 23) patsienti.

Seega kokku on patsientide hulgaks arvestatud esimesel aastal 20 patsienti, teisel aastal 24 patsienti ja alates kolmandast aastast 30 patsienti aastas.

Soovitav raviannus on 200mg tislelizumabi koos keemiaraviga intravenoosselt iga 3 nädala järel kuni kliinilise kasu kadumiseni või toksilisuse tekkeni. RATIONALE-306 uuringus oli mediaanne progressioonivaba elumus tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsiooniga 7,3 kuud ehk umbes 11 ravitsükli, mis on ka prognoosis arvesse võetud tsükli arv.

Arvutustes on võetud arvesse, et igal aastal võiks pooled patsiendid saada kõik 11 ravitsükli, pooled patsiendid 5,5 ravitsükli diagnoosimise aastal ja jätkavad ravi (5,5 tsükli) järgneval aastal.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

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

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

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.	Kood 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.	Kood 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi.
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning	Jah, patsiente ravitakse täna PD-1 rada blokeerivate antikehadega: tervishoiuteenus 411R (Söögitoruvähi ravi nivolumabiga kombinatsioonis plaatinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoteeraapiaga,

<p>selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</p>	<p>kahenädalane ravikuur), kui kasvaja ekspresseerib PD-L1 \geq 1%. PD-L1 negatiivse kasvaja puhul ravitakse patsiente keemiaraviga (323R - Mao- ja söögitorukasvajate kemoteeraapiakuur). Nende skeemide kasutus väheneb vastavalt punkt 9.3 all kirjeldatud prognoosile.</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</p>	<p>Uusi ravijuhte ei teki, kõik sihtrühma patsiendid saavad täna vastavalt kasvaja histoloogiale ja patsiendi seisundile kas nivolumabi ja keemiaravi kombinatsioonravi või keemiaravi. Tiselizumab on 1. rea OSCC ravis alternatiiviks nivolumabi ja keemiaravi kombinatsioonile.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusena kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal. Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</p>	<p>Ravi hõlmab arstivisiite ja radioloogilisi uuringuid (KT või MRT).</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal. Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</p>	<p>Ravi hõlmab arstivisiite ja radioloogilisi uuringuid (KT või MRT).</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuslehest kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? Kas töövõimetuslehest kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</p>	<p>Ei ole teada.</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>-</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus		
Esitatakse eraldi.		
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte		
Esitatakse eraldi.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
Taotlejale teadaolevalt ei ole kulutõhususe hinnanguid veel avaldatud.		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Teenuse osutamisel ei ole reaalne eeldada patsiendilt omaosalust.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused		
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Ravimit manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelevalve all, seega on ravimi väärkasutamine vähetõenäoline.	
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Ravimit manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelevalve all, seega on ravimi liigkasutamine vähetõenäoline.	
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	Ei ole teada	
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah	
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused		
Taotletud teenust osutab raviasutus, millel on olemas tegevusluba onkoloogiliste haigete tervishoiuteenuste osutamiseks. Ravi peab alustama ja juhtima vähiravi kogemusega arst.		
Ravi teostamise tingimusteks on:		
Tislelizumab kombinatsioonis plaaatinapõhise keemiaraviga on näidustatud esmavaliku raviks täiskasvanutele, kellel on lokaalselt levinud või metastaatiline mitteresetseeritav söögitoru lamerakuline kartsinoom, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvajapiirkonna positiivsuse skooriga (TAP) $\geq 5\%$.		
Tislelizumabi kombinatsioonis keemiaraviga manustatakse intravenoosselt iga 3 nädala tagant.		

13. Kasutatud kirjandus		
1. Xu J, Kato K, Raymond E, Hubner RA, Shu Y, Pan Y, 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;24: 483–495. doi:10.1016/S1470-2045(23)00108-0
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, 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: 229–263. doi:10.3322/caac.21834
 3. Morgan E, Soerjomataram I, Runggay H, Coleman H, Thrift A, J V, et al. The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates From GLOBOCAN 2020. *Gastroenterology.* 2022;163. doi:10.1053/j.gastro.2022.05.054
 4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71: 209–249. doi:10.3322/caac.21660
 5. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2016;27: v50–v57. doi:10.1093/annonc/mdw329
 6. Ajani JA, Barthel JS, Bentrem DJ, D’Amico TA, Das P, Denlinger CS, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 4.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;9: 830–887. doi:10.6004/jnccn.2011.0072
 7. Overview | Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults | Guidance | NICE. NICE; 24 Jan 2018 [cited 25 Nov 2024]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83>
 8. Overview | Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults | Guidance | NICE. NICE; 24 Jan 2018 [cited 14 Oct 2024]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83>
 9. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 4.2024 — July 30, 2024. [cited 22 Oct 2024]. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
 10. Rocha-Filho DR, Peixoto RD, Weschenfelder RF, Rego JFM, Riechelmann R, Coutinho AK, et al. Brazilian Group of Gastrointestinal Tumours’ consensus guidelines for the management of oesophageal cancer. *Ecancermedicalscience.* 2021;15: 1195. doi:10.3332/ecancer.2021.1195
 11. European Medicines Agency. Keytruda: EPAR - Product Information. 2024. Available: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf
 12. European Medicines Agency. Opdivo: EPAR - Product information. 2024.
 13. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33: 992–1004. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.003
 14. EVERSANA. A Network Meta-Analysis of Treatments for Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma in the First Line Setting. 2024.
 15. PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. In:

Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas [Internet]. [cited 9 Oct 2024]. Available: http://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/

16. Wong MCS, Hamilton W, Whiteman DC, Jiang JY, Qiao Y, Fung FDH, et al. Global Incidence and mortality of oesophageal cancer and their correlation with socioeconomic indicators temporal patterns and trends in 41 countries. *Sci Rep.* 2018;8: 4522. doi:10.1038/s41598-018-19819-8
17. Zimmermann M-L, Innos K, Härmaorg P, Leif E, Mändla T, Mägi M. Vähk Eestis: haigestumus 2021, elulemus 2017–2021 ja sõeluuringul avastatud vähijuhud. Available: <https://www.tai.ee/et/valjaanded/vahk-eestis-haigestumus-2021-elulemus-2017-2021-ja-soeluuringul-avastatud-vahijuhud>
18. Kurtom S, Kaplan BJ. Esophagus and Gastrointestinal Junction Tumors. *Surg Clin North Am.* 2020;100: 507–521. doi:10.1016/j.suc.2020.02.003
19. Abnet C, Arnold M, Wei W. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology.* 2018;154. doi:10.1053/j.gastro.2017.08.023
20. Ohashi S, Miyamoto S, Kikuchi O, Goto T, Amanuma Y, Muto M. Recent Advances From Basic and Clinical Studies of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology.* 2015;149: 1700–1715. doi:10.1053/j.gastro.2015.08.054
21. Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol.* 2014;6: 112–120. doi:10.4251/wjgo.v6.i5.112
22. Tarazi M, Chidambaram S, Markar SR. Risk Factors of Esophageal Squamous Cell Carcinoma beyond Alcohol and Smoking. *Cancers.* 2021;13: 1009. doi:10.3390/cancers13051009
23. Harris C, Croce B, Munkholm-Larsen S. Esophageal cancer. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6: 190. doi:10.21037/acs.2017.03.01
24. Signs and Symptoms of End Stage Esophageal Cancer. In: Healthline [Internet]. 27 Mar 2020 [cited 14 Oct 2024]. Available: <https://www.healthline.com/health/signs-of-dying-from-esophageal-cancer>
25. Reichenbach ZW, Murray MG, Saxena R, Farkas D, Karassik EG, Klochkova A, et al. Clinical and translational advances in esophageal squamous cell carcinoma. *Adv Cancer Res.* 2019;144: 95–135. doi:10.1016/bs.acr.2019.05.004
26. Allemani C, Matsuda T, Carlo VD, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet.* 2018;391: 1023–1075. doi:10.1016/S0140-6736(17)33326-3
27. Lopes A, Fagundes R. Esophageal squamous cell carcinoma - precursor lesions and early diagnosis. *World J Gastrointest Endosc.* 2012;4. doi:10.4253/wjge.v4.i1.9
28. Pühr HC, Preusser M, Ilhan-Mutlu A. Immunotherapy for Esophageal Cancers: What Is Practice

Changing in 2021? *Cancers*. 2021;13: 4632. doi:10.3390/cancers13184632

29. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2021;157: 308–347. doi:10.1016/j.ejca.2021.07.039
30. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu–Riigi Teataja. [cited 14 Oct 2024]. Available: <https://www.riigiteataja.ee/akt/101102024004>
31. BeiGene. Clinical Study Report: RATIONALE-306.A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) in Combination With Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients With Unresectable, Locally Advanced Recurrent or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Data Cutoff Date: February 28, 2022. Report Date: August 8, 2022.
32. Novartis. SCE Addendum Appendix - (Updated Overall Survival data from study BGB-A317-306). 2023.
33. Hubner R. 1514P - Randomized, global, phase III study of tislelizumab (TIS) + chemotherapy (chemo) vs placebo (PBO) + chemo as first-line (1L) treatment for advanced/metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): RATIONALE-306 update. 2023 Oct 21; ESMO Congress, Madrid, Spain. Available: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2023/randomized-global-phase-iii-study-of-tislelizumab-tis-chemotherapy-chemo-vs-placebo-pbo-chemo-as-first-line-1l-treatment-for-advanced>
34. Yoon HH, Kato K, Raymond E, Hubner R, Shu Y, Pan Y, et al. Global, randomized, phase III study of tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced/metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306 update): Minimum 3-year survival follow-up. *J Clin Oncol*. 2024;42: 4032–4032. doi:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4032
35. Raymond E, Hubner R, Gotovkin E, Wyrwicz L, Van Cutsem E, Jimenez-Fonseca P, et al. Randomized, global, phase 3 study of tislelizumab (TIS) + chemotherapy (chemo) versus placebo (PBO) + chemo as first-line (1L) treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) (RATIONALE-306): Non-Asia subgroup. *J Clin Oncol*. 2023;41: 340–340. doi:10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.340
36. Tevimbra (tislelizumab) - Ravimi omaduste kokkuvõte. [cited 19 Sep 2024]. Available: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_et.pdf
37. Feng Y, Hong Y, Hanzi S, Zhang B, Wu H, Li K, et al. Abstract 2383: The molecular binding mechanism of tislelizumab, an investigational anti-PD-1 antibody, is differentiated from pembrolizumab and nivolumab. 2019. pp. 2383–2383. doi:10.1158/1538-7445.AM2019-2383
38. Hong Y, Feng Y, Sun H, Zhang B, Wu H, Zhu Q, et al. Tislelizumab uniquely binds to the CC' loop of PD-1 with slow-dissociated rate and complete PD-L1 blockage. *FEBS Open Bio*. 2021;11: 782–792. doi:10.1002/2211-5463.13102
39. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of

Randomised Controlled Trials.

40. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2022;386: 449–462. doi:10.1056/NEJMoa2111380
41. Sun J-M, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, 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. *Lancet Lond Engl.* 2021;398: 759–771. doi:10.1016/S0140-6736(21)01234-4
42. Kõik teenused | Tervisekassa. 19 Apr 2022 [cited 17 Oct 2024]. Available: <https://www.tervisekassa.ee/koik-teenused>

Taotluse esitamise kuupäev	
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	<i>Sebastian Bojków</i> (allkirjastatud digitaalselt)
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	