

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Kaugelearenenud söögitoru lamerakk-kartsinoomi ravi tislelizumabiga 2. reas, kolmenädalane ravikuur.
Taotluse number	1700
Kuupäev	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-302 (NCT03430843)[1] on asjakohane ning raporteeritud tulemused usaldusväärsed ehkki originaalartikli andmed baseeruvad esmase vaheanalüüsi tulemustel mediaanjälgimisperioodiga uuringuravi rühmas vaid 8,5 kuud. 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.

Uuring	RATIONALE-302 [1]	ATTRACTION-03 [2]	KEYNOTE-181 [3]
Sihtgrupp ja uuritavate arv	512 patsienti, ESCC - Lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline, mitteoperatiivne - Kasvaja progresseerumine esimese rea ravi ajal või pärast seda - ECOG PS 0 või 1 - Vähemalt üks mõõdetav kolle	419 patsienti, ESCC - Kaugelearenenud või metastaatiline - Kasvaja progresseerumine esimese ravirea ravi ajal või pärast seda - ECOG PS 0 või 1 - Vähemalt üks mõõdetav kolle RECIST v1.1 järgi	628 patsienti, ESCC ja adenokartsinoom - Kaugelearenenud või metastaatiline - Kasvaja progresseerumine esimese ravirea ravi ajal või pärast seda - ECOG PS 0 või 1 - Vähemalt üks mõõdetav kolle

	RECIST v1.1 järgi - Piisav organite funktsioon	- Piisav organite funktsioon	RECIST v1.1 järgi - Piisav organite funktsioon
Raviskeem	Tislelizumab 200 mg IV iga 3 nädala järel	Nivolumab 240 mg IV iga 2 nädala järel	Pembrolizumab 200 mg IV iga 3 nädala järel
Võrdlusravi	Keemiaravi (irinotekaan, dotsetakseel, paklitakseel)	Keemiaravi (paklitakseel, dotsetakseel)	Keemiaravi (paklitakseel, dotsetakseel, irinotekaan)
Uuringu pikkus	Mediaanne jälgimisperiood 8.5 kuud (vahemik 0.2-31.7 kuud)	Minimaalne jälgimisperiood 36 kuud	Jälgimisperiood 16 kuud pärast viimase patsiendi randomiseerimist
Esmane tulemusnäitaja	Üldine elulemus (OS): Aeg alates randomiseerimisest kuni surmani mis tahes põhjusel	Üldine elulemus (OS): Aeg alates randomiseerimisest kuni surmani mis tahes põhjusel	Üldine elulemus (OS): Aeg alates randomiseerimisest kuni surmani mis tahes põhjusel
Esmase tulemusnäitaja tulemus	Mediaan OS: 8.6 kuud, HR: 0.70, 95% CI: 0.57-0.85, P-väärtus: 0.0001 Kontrollrühm: Mediaan OS: 6.3 kuud	Mediaan OS: 10.9 kuud, HR: 0.79, 95% CI: 0.64-0.97, P-väärtus: 0.0264 Kontrollrühm: Mediaan OS: 8.5 kuud	Mediaan OS: 9.3 kuud (CPS \geq 10), HR: 0.69, 95% CI: 0.52-0.93, P-väärtus: 0.0074 Kontrollrühm: Mediaan OS: 6.7 kuud
Teised tulemusnäitajad	Progressioonivaba elulemus (PFS): Aeg alates randomiseerimisest kuni haiguse progresseerumiseni või surmani - Objektiivne ravivastus (ORR): Patsientide osakaal, kellel täheldati kas täielikku või osalist ravivastust - Ravivastuse kestus (DoR) - Elukvaliteet (HRQoL) - Ohutusprofiil: Kõrvaltoimete	Progressioonivaba elulemus (PFS): Aeg alates randomiseerimisest kuni haiguse progresseerumiseni või surmani - Objektiivne ravivastus (ORR): Patsientide osakaal, kellel täheldati kas täielikku või osalist ravivastust - Ravivastuse kestus (DoR) - Elukvaliteet (HRQoL) - Ohutusprofiil: Kõrvaltoimete	Progressioonivaba elulemus (PFS): Aeg alates randomiseerimisest kuni haiguse progresseerumiseni või surmani - Objektiivne ravivastus (ORR): Patsientide osakaal, kellel täheldati kas täielikku või osalist ravivastust - Ravivastuse kestus (DoR) - Elukvaliteet (HRQoL) - Ohutusprofiil: Kõrvaltoimete

	esinemissagedus ja raskusaste	esinemissagedus ja raskusaste	esinemissagedus ja raskusaste
Teiseste tulemusnäitajate tulemused	Mediaan PFS: 3.6 kuud, ORR: 32%, vähem \geq 3. astme kõrvaltoimeid Mediaan DoR: 6.9 kuud HRQoL: Paranenud võrreldes keemiaraviga Kontrollrühm: Mediaan PFS: 2.3 kuud, ORR: 12%	Mediaan PFS: 2.8 kuud, ORR: 19%, vähem \geq 3. astme kõrvaltoimeid Mediaan DoR: 5.2 kuud HRQoL: Paranenud võrreldes keemiaraviga Kontrollrühm: Mediaan PFS: 2.1 kuud, ORR: 11%	Mediaan PFS: 2.3 kuud, ORR: 14%, vähem \geq 3. astme kõrvaltoimeid Mediaan DoR: 4.5 kuud HRQoL: Paranenud võrreldes keemiaraviga Kontrollrühm: Mediaan PFS: 1.9 kuud, ORR: 7%

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

Alternatiivsed tõenduspõhised ravid on ravijuhistes[4, 5] ära toodud. Teise rea ravi valik sõltub nii esimese rea ravi valikust kui ka üldseisundist, kasvaja PDL-1 ekspressiooni tasemest jne. Neist kõrgeima (1.) kategooriaga valikus lamerakkvähkide ravis on kolm immuunravimit (kui ei ole varem immuunravi saanud)

- 1) nivolumab
- 2) pembrolisumab (PDL-1 CPS 10 või rohkem)
- 3) tislelizumab

Lisaks ka kolm keemiaravimit (kui immuunravi varem saanud või see ei sobi mingil muul põhjusel/ pole valikus):

- 1)dotsetakseel
- 2)paklitakseel
- 3)irinotekaan

Antud juhul keemiaravimite omavahelist võrdlust välja ei too- need preparaadid on teenusesse mao- ja söögitorukasvajate kemoteraapiakuur (kood 323R) sisse arvestatud ja tabelis välja toodud uuringute kontrollrühmade tulemused peegeldavad umbkaudu selles populatsioonis ravi tulemusi.

Kirjanduses puuduvad aga andmed 2.rea immuunravi omavahelisest otsesest võrdlusest kliinilise uuringu raames. Seetõttu kõigi kolme ravimi registratsiooni ja

soovituse aluseks olevad 3. faasi uuringute tulemused tabeli kujul eelmises punktis välja toodud.

Kokkuvõtvalt võib öelda, et immuunravi võrreldes ainult keemiaraviga tagab parema toksilisuse profiili, haiguskontrolli, ravivastuse määra ja -kestuse, elukvaliteedi ning pikendab ka üldist elulemust. Tõsi, absoluutarvudes võidud ei ole väga suured, kuid see on parim, mida sellise halva prognoosiga haiguse puhul pakkuda ja saavutada saab.

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

Taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid, viidatud ravijuhendid uuenduste järel 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 koos nivolumabiga [5]. ESMO kliinilise kasu skaalal (MCBS - Magnitude of Clinical Benefit Scale, 0-5) on antud tislelizumabile hindeks 4, nivolumabile 3.

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 tizlelizumabi 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 (18,8% 3-4 raskusastmega raviga seotud kõrvaltoimeid, kõiki astmeid 73,3%), võivad nende käsitlemisega seotud kulud (sh tõsistel juhtudel hospitaliseerimine, ravi) lisanduda. Mõningatel juhtudel võib immuunseotud kõrvaltoimetega kaasneda eluaegne ravi/asenduse vajadus (endokrinoloogilised probleemid jt). Rutiinselt lisanduvad vereanalüüsid, arsti visiidid iga ravitsükliga koos, radioloogilised uuringud (KT, vajadusel MRT) ~3 kuuse intervalliga. Kõrvaltoimete profiil siiski on oluliselt parem keemiaravi omast, mis on praegune rahastatud ravi standard (teenuse kood 323R).

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule.

Teenuseid ei peaks lisanduma.

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

Jah. Osaliselt asendab 323R keemiaravi (heas üldseisundis, varem immuunravi mitte saanud, kuid seda potentsiaalselt taluvad söögitoru lamerakkvähiga patsiendid).

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

Väga väikeses mahus, kui üldse- need, kes on esimeses valikus saanud keemiaravi, kuid ei talunud seda ega oleks nõus/potentsiaalselt ei taluks ka järgmise rea keemiaraviga sealjuures üldseisund oleks sobilik immuunraviks.

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 323R koodiga keemiaravi. Immuunravi paremat kõrvaltoimete profiili arvestades tervishoiu teenuste, soodusravimite ja meditsiiniseadmete kasutuse vajadus võiks olla väiksem kui keemiaravil.

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. Parema ravi aga, tuginedes sh teenuse taotlemise aluseks oleva uuringu tulemustele, võib parandada elukvaliteeti, pikendada elu, tagada pikemaks perioodiks haiguskontrolli ja võib-olla

seeläbi suurendada ka nende patsientide hulka, kes sooviks ja suudaks samal ajal käia tööl teatud parema enesetundega 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:

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

17. Kokkuvõte

Kokkuvõttes taotletakse täiendavat ravivõimalust teise raviritta heas üldseisundis levinud lamerakulise söögitoruvähiga patsientidele, keda pole varem immuunraviga ravitud. Nimetatud raviga RATIONALE-302 uuringu tulemustele tuginedes saavutati 8,6-kuuline üldise elulemuse mediaan(OS), mis on võrreldes ainult keemiaraviga 2,3 kuud pikem aeg (HR 0,70). Progressioonivaba elulemus oli tizlelizumabi rühmas 3,6 kuud vs 2,3 kuud keemiaravi rühmas. Paranes ravivastuste ja haiguse kontrolli määr, lisaks säilis ravi ajal patsientide elukvaliteet (keemiaraviga hakkas kiirelt langema). Uuringus ilmnes tizlelizumabi rühmas küll arvestatavas hulgas (18,8%) raskema astme (3.-4. raskusaste) raviga seotud kõrvaltoimed, kuid võrreldes keemiaraviga (58%), oli neid oluliselt vähem. Taotletav teenus on seetõttu sisaldumas rahvusvahelistes ravijuhistes nimetatud näidustusel ja kõrgeima kategooria soovitusena. Teenuse kohaldamise tingimused tuleks sätestada vastavalt punktis 16 sõnastatuga.

18. Kasutatud kirjandus

1. Shen L, Kato K, Kim S-B, Ajani JA, Zhao K, He Z, et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma(RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2022;40: 3065–3076. doi:10.1200/JCO.21.01926
2. Kato, Ken et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial The Lancet Oncology, Volume 20, Issue 11, 1506 - 1517
3. Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. J Clin Oncol. 2020;38(35):4138-4148. doi:10.1200/JCO.20.01888
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
5. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and oesophagogastric 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)