

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 tiselizumabiga 2. reas, kolmenädalane ravikuur.
2.3. Taotluse eesmärk	
<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 kokkvõtlik selgitus

Taotluse eesmärk on tislelizumabi lisamine tervishoiuteenuste loetellu monoterapiana mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise söögitoru lamerakk-kartsinoomi raviks pärast eelnevat plaatinapõhist ravi.

Kolmanda faasi avatud, randomiseeritud, aktiivselt kontrollitud kliiniline uuring **RATIONALE-302** (NCT03430843) näitas, et tislelizumabi kasutamisel teise rea ravis saavutati **statistiliselt ja kliiniliselt oluline OS paranemine** võrreldes keemiaraviga, **olenemata kasvaja PD-L1 ekspressioonitasemest** [1].

- **Tislelizumab pikendas üldist elulemust (OS):**
 - **Üldpopulatsioonis** oli mediaanne OS tislelizumabi rühmas **8,6 kuud** (95% CI: 7,5 – 10,4), keemiaravi rühmas **6,3 kuud** (95% CI: 5,3 – 7,0), HR = 0,70 (95% CI: 0,57 – 0,85; p = 0,0001). 12-kuu OS määrad olid tislelizumabi rühmas 37,4% (95% CI: 31,4 – 43,4) ja keemiaravi rühmas 23,7% (95% CI: 18,5 – 29,3).
 - **Euroopa ja Põhja-Ameerika alapopulatsioonis pikenes OS** üldpopulatsioonist enamgi: Mediaanne OS tislelizumabi rühmas oli **11,2 kuud** (95% CI: 5,9 – 14,8), keemiaravi rühmas **6,3 kuud** (95% CI: 4,6 – 7,7), HR = **0,55** (95% CI: 0,35 – 0,87).
- **Tislelizumab parandas pikaajalist progressioonivaba elulemuse (PFS) määra:**
 - 6-kuu arvestuslik PFS määr **üldpopulatsioonis** on tislelizumabi ja keemiaravi rühmades vastavalt 21,7% (95% CI: 16,7% - 27,2%) ja 14,9% (95% CI: 9,9% - 20,9%), **12-kuu PFS määr** vastavalt **12,7%** (95% CI: 8,8% - 17,5%) ja **1,9%** (95% CI: 0,4% - 5,8%). Euroopa ja Põhja-Ameerika alapopulatsioonis on 12-kuu PFS määr vastavalt 5,6% ja 0,0%.
- **Tislelizumab parandas ka ravivastuse määra ning kestust:**
 - **Üldpopulatsioonis** oli mediaanne objektiivse ravivastuse määr (**ORR**) tislelizumabi ja keemiaravi rühmas vastavalt **20,3%** (95% CI: 15,6 – 25,8) ja **9,8%** (95% CI: 6,4 – 14,1), mediaanne ravivastuse kestus vastavalt **7,1 kuud** (95% CI: 4,1 – 11,3) ja **4,0 kuud** (95% CI: 2,1 – 8,2).
 - **Euroopa ja Põhja-Ameerika alapopulatsioonis** oli mediaanne objektiivse ravivastuse määr vastavalt 20,0% (95% CI: 10,4 – 33,0) ja 11,3% (95% CI: 4,3 – 23,0), mediaanne ravivastuse kestus vastavalt 5,1 kuud (95% CI: 1,6 – mittehinnatav) ja 2,1 kuud (95% CI: 1,3 – 6,3).
- **Tislelizumabi kasutamine vähendas tõsiste kõrvaltoimete esinemist**, hoolimata pikemast mediaansest ravi kestusest tislelizumabi rühmas (84,0 päeva versus 45,5 päeva): Raskusastmega ≥ 3 ravist tulenevaid kõrvaltoimeid esines tislelizumabi rühmas 46,3% patsientidel, keemiaravi rühmas 67,9% patsientidel.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Tislelizumab monoteeraapiana on näidustatud mitteresetseeritava, lokaalselt levinud või metastaatilise söögitoru lamerakk-kartsinoomi raviks täiskasvanutel pärast eelnevat plaažinapõhist keemiaravi.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C15 - Söögitoru pahaloomuline kasvaja
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus	
<p>Käesolev taotlus käsitleb söögitoru lamerakk-kartsinoomi teise rea ravi.</p> <p><u>Haiguse ülevaade</u></p> <p><i>Söögitoruvähk on maailmas esmajuhtude arvult 11. levinuim vähivorm, ligi 85% söögitoruvähi juhtudest on mittelamerakuline kartsinoom.</i></p> <p>Söögitoruvähk on maailmas esmajuhtude arvult 11. levinuim vähivorm, 2022. aastal registreeriti 511 000 uut söögitoruvähi juhtu [2], surmapõhjusena oli see 2020. aastal kõigist vähivormidest seitsmendal kohal 455 000 surmaga [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], sugudevaheline erinevus esinemissageduses ja suremuses on kahe- kuni kolmekordne .</p> <p><i>Mittemetastaatilise OSCC puhul hõlmavad praegused terapeutilised strateegiad endoskoopilist resektsiooni, ösofagotoomiat, keemiaravi, kemoradioteraapia raviskeeme ja immuunoteraapia võimalusi [5–7]. Selles staadiumis haiguse puhul on peamine eesmärk kasvaja täielik eemaldamine või hävitamine, et vältida haiguse retsidiiveerumist või edasist levikut [6]. Kirurgilised sekkumised nagu ösofagotoomia ja endoskoopiline resektsioon on eelistatud lokaliseeritud kasvajat puhul, samas kui kemoradioteraapia ja keemiaravi on sageli kasutusel 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><u>Epidemioloogia</u></p> <p><i>Üle poole söögitoruvähi juhtudest diagnoositakse kauglearenenud staadiumis.</i></p> <p>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) [11]. 2012. aastal moodustas OSCC Eestis kõigist söögitoruvähi esmajuhtudest 90,6% [12].</p> <p>Perioodil 2017-2021 oli söögitoruvähi vanuse järgi standardiseeritud ühe- ja viie-aastane suhteline elulemus vastavalt meestel 32% ja 8% ning naistel 44% ja 18% [13]. Üle poole söögitoruvähi juhtudest diagnoositakse III või IV staadiumis (Tabel 1), kus kirurgiline ravi ei ole tihti enam teostatav [13]. Progresseerunud või metastaseerunud staadiumites ei ole kuratiivne ravi üldiselt enam võimalik,</p>	

kaugelearenenud OSCC puhul on ravi eesmärgiks elulemuse pikendamine, haigussümptomite leevendamine ning elukvaliteedi parandamine [9,10]. Seega on kauglearenenud staadiumis haiguse ravi suunatud pigem haiguse progresseerumise kontrollimiseks kui tervenemise saavutamiseks.

Tabel 1. Söögitoruvähi esmajuhude jaotus leviku järgi diagnoosimisel Eestis 2021. aastal.

Esmajuhud, n	Mehed (n=71)	Naised (n=20)	Kokku (n=91)
<i>Levik diagnoosi ajal:</i>	%	%	%
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 [14]. Umbes 95% OSCC juhtumitest esineb rindkereõõnes asuvas söögitorus ja 5% kaelapiirkonna söögitorus. Varased kahjustused avalduvad sageli väikeste polüpoidsete väljaulatavate moodustistena (*polypoid excrescences*), epiteeli kadumise või naastudena. Kaugelearenenud kahjustused avalduvad tavaliselt infiltreruvate ja haavanduvate massidena. Umbes 30% patsientidel leitakse kaugmetastaase kopsus, maksas või luudes ning 40% patsientidel luuüdis [14].

Majanduslikult arenenud riikides on OSCC kõige sagedasemad riskifaktorid suitsetamine ja liigne alkoholi tarbimine, millel on riski suurendav sünergistlik toime [15–17]. 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 atrofia, inimese papilloomiviiruse (HPV) ja inimese immuunpuudulikkuseviiruse (HIV) infektsioonid, metaboolsed ja keskkonnast tulenevad faktorid [18].

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 kauglearenenud või metastaatilises staadiumis [14]. 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 [19,20].

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 [4,9]. Selle alusel määratakse kasvajale staadium 0 kuni IV. Tislezumab on näidustatud mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise OSCC raviks peale eelnevat plaatinapõhist keemiaravi, vastates haiguse staadiumile III ja IV.

Prognoos

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

OSCC-d (söögitoru lamerakk-kartsinoomi) peetakse üheks surmavamaks seedetrakti pahaloomuliseks kasvajaks selle keerulise etioloogia ja progresseerumise tõttu [21]. Seda iseloomustab hilises staadiumis diagnoosimine, ravimiresistentsus, metastaaside esinemine ja sagedased ägenemised [21]. OSCC prognoos on väga halb, viieaastane elulemus jääb enamikus riikides vahemikku 10–30% [22] ning selle ravi on arstidele väljakutse [23], kuna tavapärased ravimeetodid ei ole piisavalt tõhusad [24]. 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 [25].

Ravimeetodid

Kauglearenenud 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 vastast ravi koos keemiaraviga.

Mitteresetseeritav, lokaalselt levinud, retsiveerunud või metastaatiline OSCC ei ole tänasel päeval ravitav, patsientidele võimaldatakse süsteemset palliativset ja parimat toetavat ravi [8,9]. Ravi eesmärgiks on kasvajast tulenevate sümptomite leevendamine ja kontrolli all hoidmine, patsientide elukvaliteedi tõstmine ja elulemuse pikendamine [10]. Individuaalselt sobivaima ravi määramisel on oluline arvestada patsiendi sooritusvõimega (ECOG skoor), eelneva raviga, histoloogiaga, sümptomitega, kaasuvate haigustega, biomarkerite analüüsides ja patsiendi eelistustega [9,26].

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 [4]. Patsientidele, keda esimeses reas raviti plaatina-fluoropürimidiin keemiaraviga, on teises reas soovitatud ravi nivolumabiga, mis on saanud tugevaima (IA) soovitusel. Patsientidele, kes esimeses reas on saanud nivolumabi või pembrolizumabi, on teises reas soovitatud keemiaravi taksaanide või irinotekaaniga [4].

Eestis on kõikidele OSCC patsientidele teises ravireas kättesaadav vaid keemiaravi, nivolumab ega teised PD-1 raja vastased antikehad teise rea raviks hetkel soodustatud ei ole [27]. Tislezumabi kättesaadavaks tegemine OSCC patsientide teise rea raviks pakub uut ravivõimalust, mis võib täita patsientide individuaalse katmata ravivajaduse ning pakkuda paremaid tulemusi võrreldes tavapärase raviga.

Katmata ravivajadus

Kuigi ravijuhistes soovitatud PD-L1 raja inhibiitorid omavad kliinilist kasu patsiendi elulemusele, ei ole Eestis OSCC patsientidele hetkel teise rea raviks saadaval ükski PD-L1 vastu suunatud immuunravim.

Tislezumab ja nivolumab on ainsad immuunravimid, mis on Euroopas lokaalselt levinud või metastaatilise OSCC teise rea raviks heaks kiidetud. Siiski ei ole nivolumab kõikides Euroopa riikides, kaasa arvatud Eestis, teise rea OSCC raviks soodustatud. Patsientidel, kes progresseeruvad

keemiaravi järgselt, ei ole Eestis võimalust immuunraviks; ainsaks kättesaadavaks ravivalikuks on keemiaravi, mis on aga vähem efektiivne ja raskete kõrvaltoimetega, sobides ainult hea sooritusvõimega patsientidele. Keemiaraviks sobimatute patsientide jaoks on ainus teise rea ravivõimalus palliatiivne või parim toetav ravi.

Kuigi keemiaravi jääb arvestatavaks ravivõimaluseks hea sooritusvõimega patsientidele, on teise rea ravi taksaanide või irinotekaaniga patsientide elulemuse oluliseks pikendamiseks ebapiisav, pakkudes vaid lühiajalist kontrolli kasvaja kasvu üle ning põhjustades sealjuures tõsiseid kõrvaltoimeid [28]. Seetõttu on äärmiselt vajalik uus, sihtmärgistatud ja keemiaravivaba ravi, mis pikendab patsientide üldist elulemust, parandades samal ajal tervisega seotud elukvaliteeti.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnadeks olid „*tislelizumab chemotherapy Esophageal Squamous Cell Carcinoma*“, valikukriteeriumiks oli teise rea ravi, III-faasi avaldatud uuring.

Otsingu tulemusel leiti 5 artiklit:

- Shen L, 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.* 2022 Sep 10;40(26):3065-3076. doi: 10.1200/JCO.21.01926 [1].
- Kim SB, et al., Tislelizumab in advanced/metastatic esophageal squamous cell carcinoma: health-related quality of life in Asian patients. *Curr Med Res Opin.* 2024 Jan;40(1):69-75. doi: 10.1080/03007995.2023.2270894 [29].
- Ajani J, et al., Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for European and North American patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a subgroup analysis of the randomized phase III RATIONALE-302 study. *ESMO Open.* 2024 Jan;9(1):102202. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.102202 [30].
- Van Cutsem E, et al., Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE 302): impact on health-related quality of life. *ESMO Open.* 2022 Aug;7(4):100517. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100517 [31].
- Hara H, et al., Second-line tislelizumab versus chemotherapy in Japanese patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: subgroup analysis from RATIONALE-302. *Esophagus.* 2024 Apr;21(2):102-110. doi: 10.1007/s10388-023-01040-w [32].

Kõik artiklid kajastavad tulemusi **RATIONALE-302** uuringust (NCT03430843), antud uuringul põhineb ka käesolev taotlus. Tulemuste sektsioonis on kajastatud tulemused kogu uuringu kohta [1,31] ning eraldi on välja toodud ka Euroopa/Põhja-Ameerika patsientide alarühma tulemused [30], kuna antud alarühm vastab kõige paremini Eesti populatsioonile.

RATIONALE-302 oli avatud, randomiseeritud, aktiivselt kontrollitud 3. faasi uuring, milles hinnati varasemalt keemiaravi saanud mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise OSCC patsientide seas teise rea ravina tislelizumabi monoterapia ohutust ja efektiivsust võrreldes keemiaraviga.

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-302** hõlmas histoloogiliselt kinnitatud söögitoru lamerakk-kartsinoomi patsiente, kelle kasvaja oli mitteresetseeritav, lokaalselt levinud või metastaasidega staadiumis ning kellel oli toimunud haiguse progressioon eelneva süsteemse ravi ajal või pärast seda. Patsiendid pidid olema ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) skooriga 0-1, mõõdetava haigusega (RECIST-i versioon 1.1 alusel) ning neil pidi olema piisav hematoloogiline-, maksa-, neeru- ja hüübivusfunktsioon; välistati patsiendid, kes olid eelnevalt saanud PD-1 raja vastu suunatud ravi, kellel olid aktiivsed metastaasid ajus, aktiivne autoimmuunhaigus või teised pahaloomulised kasvajakud, mis olid aktiivsed 2 aasta jooksul enne randomiseerimist.

Uuringusse kaasati 512 patsienti, kes said randomiseeritult kahte võimalikku ravi:

- Tislelizumab (n=256)
- Keemiaravi (n=256)
 - Paklitakseel (n=85)
 - Dotsetakseel (n=53)
 - Irinotekaan (n=118)

Randomiseerimine stratifitseeriti geograafiliste piirkondade (Aasia (v.a Jaapan) versus Jaapan versus USA/EL), ECOG skoor (0 versus 1) ja uuringuarsti valitud keemiaravimi järgi (paklitakseel versus dotsetakseel versus irinotekaan). Uuringuarst määras valitud keemiaravimi enne randomiseerimist.

17 patsienti (1 tislelizumabi ja 16 keemiaravi rühmas) olid randomiseeritud, kuid ei saanud uuringu ravi. Need patsiendid kaasati ITT (*intention to treat*, ravikavatsuslikud) populatsiooni kuid jäeti välja ohutusanalüüsi rühmast.

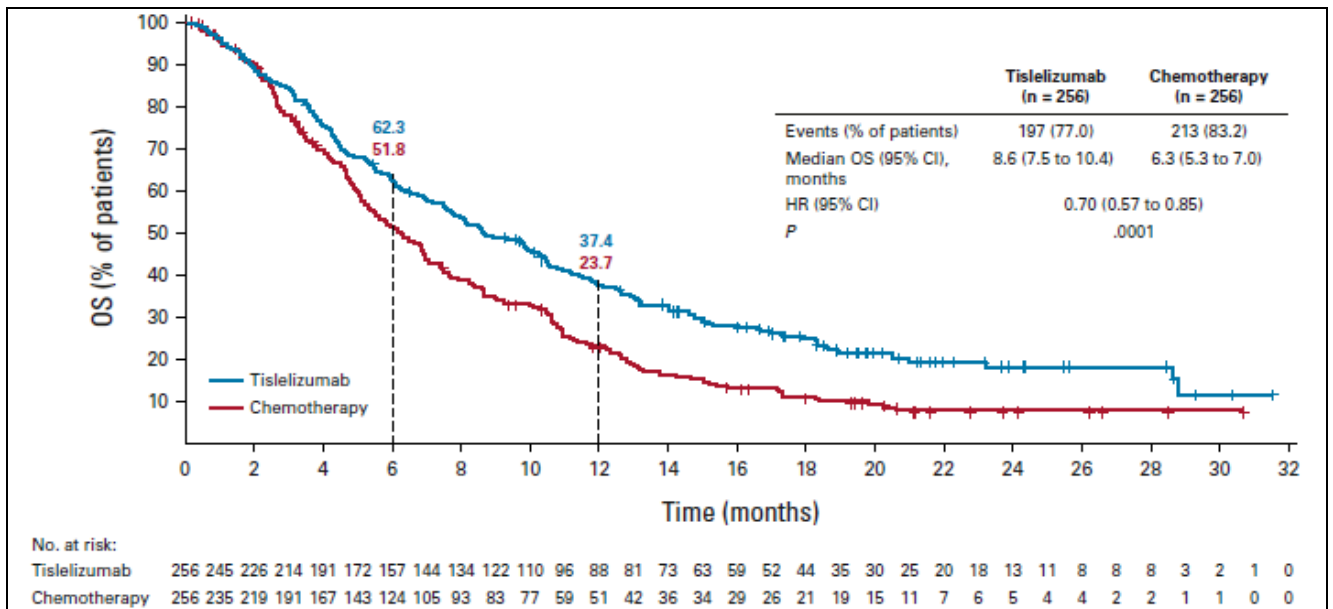
Patsientide keskmised ravieelsed näitajad olid **ravikavatsuslikus populatsioonis** ravirühmade vahel üldiselt tasakaalus.

- Vanuse mediaan oli 62 aastat.
- 84,4% patsientidest olid mehed, 15,6% naised.
- 79,7% patsientidest olid Aasia päritolu, 18,9% olid valgenahalised, 1,4% muud või märkimata päritolu.
- Ravieelne ECOG staatus oli 24,6% osalejatest 0 ja 75,4% osalejatest 1.
- 4,9% patsientidest oli haigus lokaalselt levinud staadiumis, 95,1% juhtudel oli tegu metastaasidega haigusega.
- PD-L1 ekspressioon oli 30,7% patsientidel TAP \geq 10% (*tumor area positivity*; loetakse positiivseks PD-L1 ekspressiooniks), 50,5% patsientidel TAP < 10% ning 19,3% patsientidel teadmata.

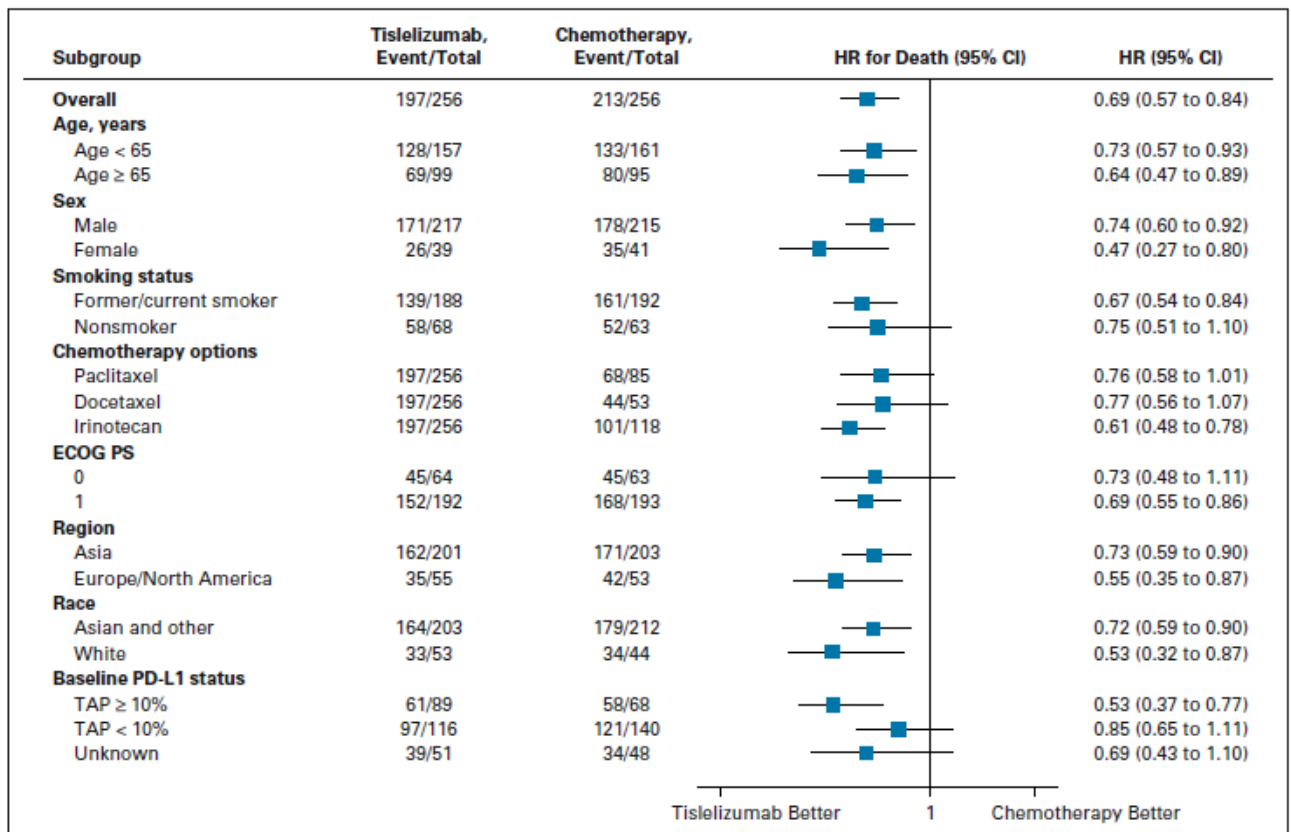
	<ul style="list-style-type: none"> • 25,6% patsientidest polnud kunagi suitsetanud, 74,2% olid endised või praegused suitsetajad, 0,2% teadmata. • Varasemalt saadud ravi: <ul style="list-style-type: none"> ○ 37,7% patsientidel kirurgiline ravi ○ 64,8% patsientidel kiiritusravi ○ 97,9% patsientidel platinapõhine keemiaravi <p>Euroopa ja Põhja-Ameerika alapopulatsiooni (n=108, 21,1% kogu uuringupopulatsioonist) moodustasid vastavatest regioonidest pärinevad patsiendid, kelle jaotus raviskeemide vahel oli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tislezumab n=55 • Keemiaravi n=53 <p>Patsientide keskmised ravieelsed näitajad olid üldiselt ravigruppide vahel tasakaalus, erinevusi leidis ECOG skoori ja PD-L1 ekspressiooni jaotumises. Ravieelsed näitajad selles alagrupis olid mõnevõrra erinevad üldpopulatsioonist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vanuse mediaan oli 65 aastat. • 67,6% patsientidest olid mehed, 32,4% naised. • 89,8% patsientidest olid valgenahalised, 10,2% muud või märkimata päritolu. • Ravieelne ECOG staatus oli tislelizumabi rühmas 41,8% osalejatest 0 ja 58,2% osalejatest 1, keemiaravi rühmas 34,0% osalejatest 0 ja 66,0% osalejatest 1. • 7,4% patsientidel oli haigus lokaalselt levinud staadiumis, 92,6% juhtudel oli tegu metastaasidega haigusega. • PD-L1 ekspressioon oli tislelizumabi rühmas 40,0% patsientidel TAP \geq 10%, 45,5% patsientidel TAP $<$ 10% ning 14,5% patsientidel teadmata; keemiaravi rühmas 17,0% TAP \geq 10%, 66,0% TAP $<$ 10% ja 17,0% teadmata. • 25,9% patsientidest polnud kunagi suitsetanud, 74,1% olid endised või praegused suitsetajad. • Varasemalt saadud ravi: <ul style="list-style-type: none"> ○ 17,6% patsientidel kirurgiline ravi ○ 63,0% patsientidel kiiritusravi ○ 99,1% patsientidel platinapõhine keemiaravi
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>Tislelizumabi rühma patsientidele manustati tislelizumabi intravenoosselt 200mg iga kolme nädala tagant.</p> <p>Tislelizumabi 3-nädalasi ravitsükleid korrati kuni haiguse progresseerumiseni, talumatu toksilisuse tekkeni või mõnel muul põhjusel katkestamiseni. Vajadusel võis patsient saada edaspidi keemiaravi.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Keemiaravi rühma patsiendid said ühte kolmest keemiaravi toimeainest monoravina, vastavalt uuringuarsti otsusele:

	<ul style="list-style-type: none"> • Paklitakseel 135-175mg/m² intravenoosselt iga 3 nädala tagant (Jaapanis 100mg/m² kord nädalas 6 nädala jooksul, järgnes nädal puhkust). • Dotsetakseel 75mg/m² intravenoosselt iga 3 nädala tagant (Jaapanis 70mg/m² kord 3 nädala jooksul). • Irinotekaan 125mg/m² intravenoosselt 21-päevase ravitsükli 1. ja 8. päeval. <p>3-nädalasi ravitsükleid korrati kuni kliinilise kasu kadumiseni, talumatu toksilisuse tekkeni või mõnel muul põhjusel katkestamiseni.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Mediaanne jälgimisaeg <u>kogupopulatsioonis</u> oli tislelizumabi ravirühmas 8,5 kuud (vahemik 0,2 - 31,7 kuud) ning keemiaravi rühmas 5,8 kuud (vahemik 0,0 - 30,8 kuud). Mediaanne ravi kestus oli 84,0 päeva (vahemik 7 – 862 päeva) tislelizumabiga ja 45,5 päeva (vahemik 7 – 584 päeva) keemiaraviga.</p> <p><u>Euroopa ja Põhja-Ameerika alapopulatsioonis</u> oli mediaanne jälgimisaeg tislelizumabi ravirühmas 9,26 kuud (vahemik 0,6 – 21,4 kuud) ning keemiaravi rühmas 5,82 kuud (vahemik 0,2 – 21,6 kuud). Mediaanne ravi kestus oli 2,8 kuud (vahemik 0,6 – 14,3 kuud) tislelizumabiga ja 2,0 kuud (vahemik 0,2 – 10,1 kuud) keemiaraviga.</p> <p>Kasvajad hinnati kompuutertomograafia või magnetresonantstomograafia abil iga 6 nädala tagant esimese 6 kuu jooksul, seejärel iga 9 nädala järel.</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS, overall survival) kogu ravipopulatsioonis (ITT, <i>intention to treat</i>).</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><u>Kogu uuringupopulatsiooni tulemused</u></p> <p>OS oli oluliselt paranenud tislelizumabi ravirühma patsientidel võrreldes keemiaravi saanud patsientidega.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediaanne OS tislelizumabi rühmas oli 8,6 kuud (95% CI: 7,5 – 10,4), keemiaravi rühmas 6,3 kuud (95% CI: 5,3 – 7,0), HR = 0,70 (95% CI: 0,57 – 0,85), p = 0,0001 (Joonis 1). • 12-kuuline elulemuse määr oli tislelizumabi rühmas 37,4% (95% CI: 31,4 – 43,4) ja keemiaravi rühmas 23,7% (95% CI: 18,5 – 29,3). • Tislelizumabi põhjustatud elulemuse paranemist võrreldes keemiaraviga täheldati kõigis uuringu alagruppides, kaasa arvatud PD-L1 ekspressioonitaseme, piirkonna ja rassi põhjal määratletud rühmades (Joonis 2). <p><u>Euroopa/Põhja-Ameerika alapopulatsiooni tulemused</u></p> <p>OS oli oluliselt paranenud tislelizumabi ravirühma patsientidel võrreldes keemiaravi saanud patsientidega.</p>

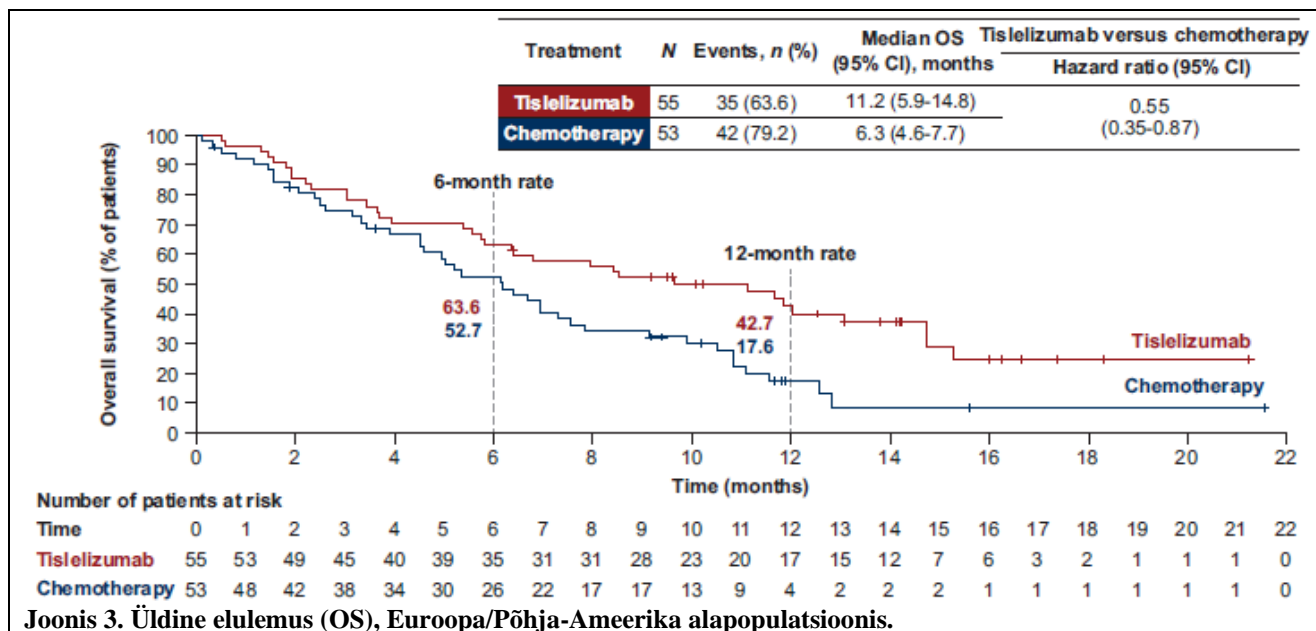
	<ul style="list-style-type: none">• Mediaanne OS tislelizumabi rühmas oli 11,2 kuud (95% CI: 5,9 – 14,8), keemiaravi rühmas 6,3 kuud (95% CI: 4,6 – 7,7), HR = 0,55 (95% CI: 0,35 – 0,87) (Joonis 3).• <i>Post hoc</i> tundlikkuse analüüsid, mis kohandasid lähtetaseme ECOG skoori ja PD-L1 ekspressiooni staatuse järgi, kinnitasid, et nende parameetrite tasakaalustamatus ravirühmade vahel ei mõjutanud oluliselt raviefekti hinnangut üldisele elulemusele (OS).<ul style="list-style-type: none">○ Lähtetaseme PD-L1 ekspressiooniga kohandatud analüüsi HR = 0,54 (95% CI 0,33-0,87);○ Lähtetaseme ECOG skooriga kohandatud analüüsi HR = 0,51 (95% CI 0,32-0,82).
--	---



Joonis 1. Üldine elulemus (OS) kogu uuringupopulatsiooni seas.



Joonis 2. OS eri ravipopulatsiooni alarühmades, kogu uuringupopulatsiooni seas.



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

Teiseste tulemusnäitajatenä arvestati

- Üldine elulemus (OS) PD-L1 TAP $\geq 10\%$ patsientide alagrupis.
- Progressioonivaba elulemus (PFS, *progression free survival*)
- Objektiivne ravivastus (ORR, *objective response rate*)
- Ravivastuse kestus (DoR, *duration of response*)
- Kõrvaltoimete esinemine
- Terviseiga seotud elukvaliteet

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Kogu uuringupopulatsiooni tulemused

- OS paranes PD-L1 TAP $\geq 10\%$ patsientide alagrupis tislelizumabi kasutamisel olulisel määral võrreldes keemiaraviga. Tislelizumabi rühma patsientide mediaanne OS oli **10,3 kuud** (95% CI: 8,5 – 16,1), keemiaravi rühmas **6,8 kuud** (95% CI: 4,1 – 8,3), HR = **0,54** (95% CI: 0,36 – 0,79), p = 0,0006 (Joonis 4).
- Ka TAP < 10% alapopulatsioonis näitas tislelizumab kasu keemiaravi ees, mediaanne OS oli tislelizumabi rühmas 6,9 kuud (95% CI: 5,3 – 8,7) ja keemiaravi rühmas 5,8 kuud (95% CI: 4,9 – 6,9), HR = 0,82 (95% CI: 0,62 – 1,09) (Joonis 5).
 - *Post hoc* analüüsi tulemused näitasid samuti, et tislelizumabi raviefekt ei olnud seotud PD-L1 staatusega (p $\geq 0,15$).
- Mediaanne PFS oli tislelizumabi rühmas 1,6 kuud (95% CI: 1,4 - 2,7) ja keemiaravi rühmas 2,1 kuud (95% CI: 1,5 - 2,7), HR = 0,83 (95% CI: 0,67 - 1,01) (Joonis 6).
- PFS Kaplan-Meieri kõverad hakkavad eralduma umbes 3 kuu pealt tislelizumabi kasuks (Joonis 6). 6-kuu arvestuslik PFS määr

on tislelizumabi ja keemiaravi rühmades vastavalt 21,7% ja 14,9%, **12-kuu PFS määr vastavalt 12,7% ja 1,9%**.

- **ORR oli kõrgem tislelizumabi ravirühmas**, kus mediaanne ORR oli 20,3% (95% CI: 15,6 – 25,8), keemiaravi rühmas 9,8% (95% CI: 6,4 – 14,1) (Tabel 2).
- **Ravivastuse kestus oli pikem tislelizumabi rühmas**, kus mediaanne DoR oli 7,1 kuud (95% CI: 4,1 – 11,3), keemiaravi rühmas 4,0 kuud (95% CI: 2,1 – 8,2) (Tabel 2).
- **Ravist tulenevaid kõrvaltoimeid** (TEAE, *treatment emergent adverse event*) **raskusastmega ≥ 3 esines tislelizumabi rühmas vähem** võrreldes keemiaravi rühmaga (Tabel 3).
 - Tislelizumabi rühmas esines vähemalt üks TEAE 95,7% patsientidel, keemiaravi rühmas 98,3% patsientidel.
 - Raskeid kõrvaltoimeid (≥ 3 aste) esines tislelizumabi rühmas 46,3% patsientidel, keemiaravi rühmas 67,9% patsientidel.
 - Ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimeid esines tislelizumabi rühmas vähem kui keemiaravi rühmas (19,2% versus 26,7%), kõrvaltoimete tõttu suri 35 patsienti (13,7%) tislelizumabi ja 28 patsienti (11,7%) keemiaravi rühmas.
- **Raviga seotud kõrvaltoimeid** (TRAE, *treatment related adverse events*) esines **tislelizumabi rühmas vähem** võrreldes keemiaravi rühmaga (Tabel 3).
 - Tislelizumabi rühmas esines TRAE-sid 73,3% patsientidel, neist levinuimad olid tõusnud aspartaadi aminotransferaasi tase (11,4%), aneemia (11,0%) ja hüpotüreooos (10,2%).
 - Keemiaravi rühmas esines TRAE-sid 93,8% patsientidel, neist levinuimad olid vähenenud leukotsüütide arv (40,8%), vähenenud neutrofiilide arv (39,2%) ja aneemia (34,6%).
 - Raskeid kõrvaltoimeid (≥ 3 aste) esines tislelizumabi rühmas 18,8% patsientidel, keemiaravi rühmas 55,8% patsientidel.
 - Ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimeid esines 6,7% tislelizumabi ja 13,8% keemiaravi rühma patsientidel, kõrvaltoimete tõttu suri 2,7% (n=7) tislelizumabi ja 3,3% (n=8) keemiaravi patsientidest.
- Tislelizumabi kasutamine aitab kaasa terviseiga seotud elukvaliteedi säilitamisele.
 - EORTC QLQ-30 (*the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items*) küsimustiku tulemuste järgi säilitas tislelizumab üldise elukvaliteedi nii 12. nädala kui

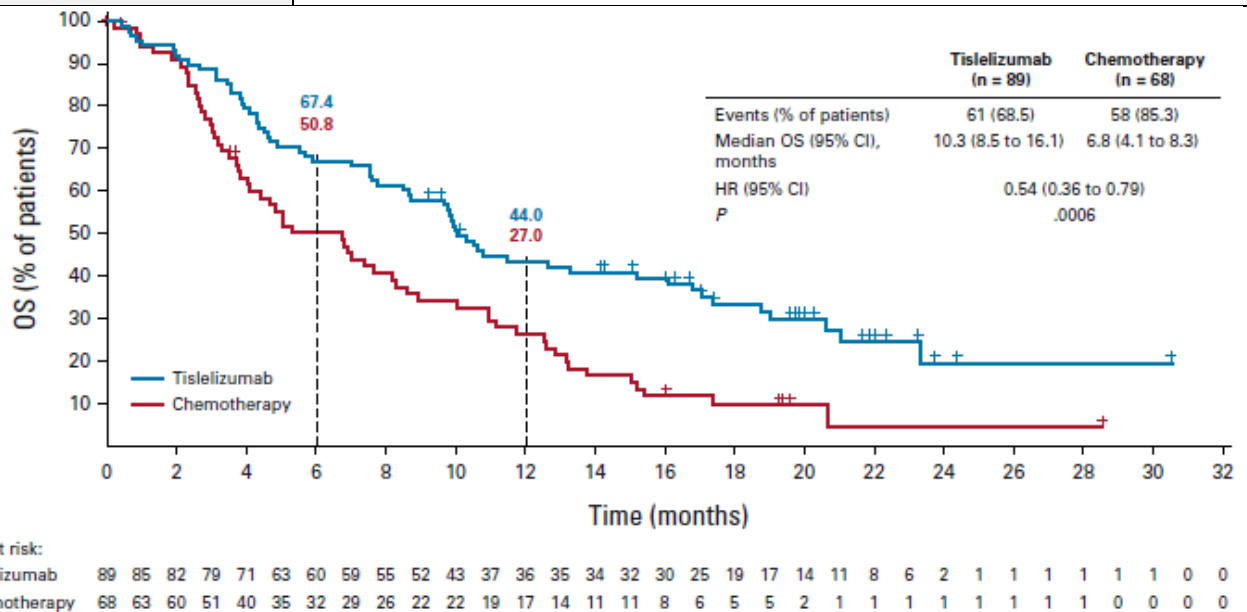
18. nädala ajapunktis, LS (vähimruutude meetodi, *least square*) keskmine muutus vastavalt 0,0 (95% CI: -2,5 – 2,4) ja -0,8 (95% CI: -3,5 – 2,0), keemiaravi rühmas toimus aga elukvaliteedi langus, 12. ja 18. nädalal LS keskmine muutus vastavalt -5,8 (95% CI: -8,8 – -2,8) ja -8,9 (95% CI: -12,8 – -4,9) (Joonis 7).

- Tislezumabi rühma patsientidel oli väiksem halvenemine võrreldes keemiaravi patsientidega EORTC QLQ-30 füüsilise funktsioneerimise (18. nädalal LS keskmise muutuse erinevus ravirühmade vahel 4,2 (95% CI: 0,4 – 8,1), $p = 0,0327$) ja väsimuse (12. nädalal LS keskmise muutuse erinevus -7,8 (95% CI: -12,6 – -3,1)) kategoorias, refluksi sümptomid tislelizumabi rühmas paranesid samal ajal kui keemiaravi rühmas halvenesid (12. nädala erinevus -4,1 (95% CI: -7,6 – -0,6)).

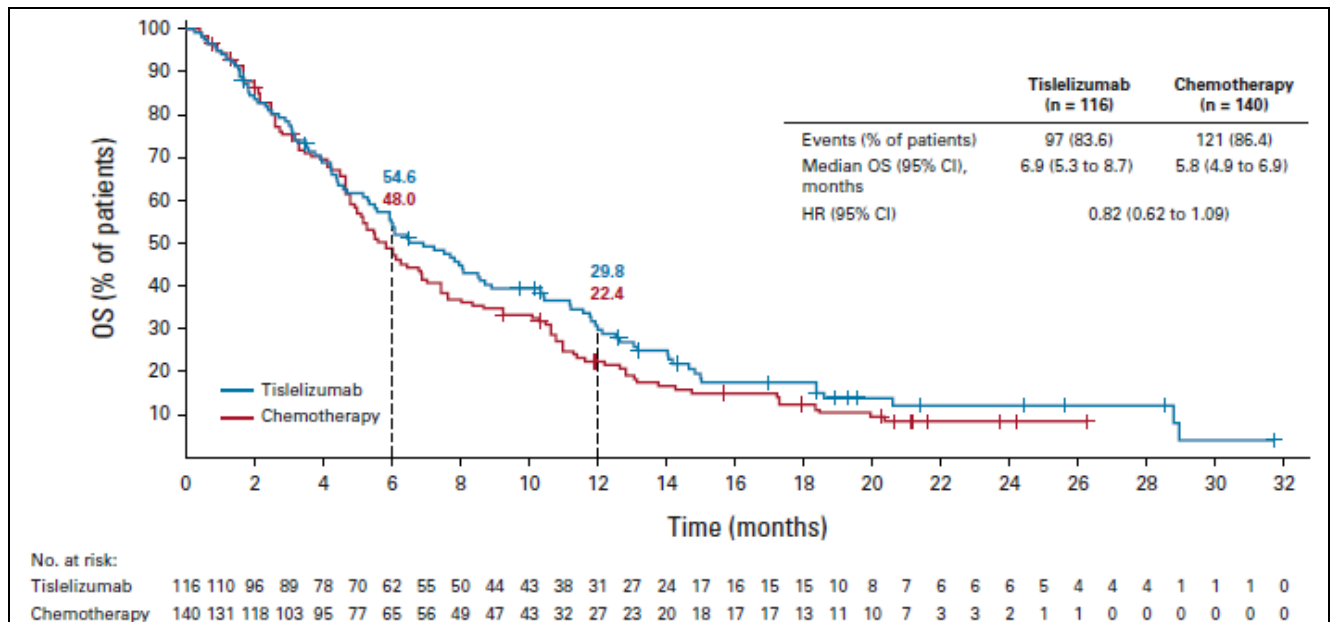
Euroopa/Põhja-Ameerika alapopulatsiooni tulemused

- **OS PD-L1 TAP $\geq 10\%$** patsientide alagrupis oli tislelizumabi ja keemiaravi grupi vaheline **HR 0,47** (95% CI: 0,18 – 1,21) (Tabel 4).
- Mediaanne **PFS** oli tislelizumabi rühmas 2,3 kuud (95% CI: 1,5 – 2,8) ja keemiaravi rühmas 2,7 kuud (95% CI: 1,4 – 3,9), **HR = 0,97** (95% CI: 0,64 – 1,47) (Joonis 8), 12-kuu elulemuse määr vastavalt 5,6% ja 0,0%.
- **ORR oli kõrgem tislelizumabi ravirühmas**, kus mediaanne ORR oli 20,0% (95% CI: 10,4 – 33,0), keemiaravi rühmas 11,3% (95% CI: 4,3 – 23,0) (Tabel 5).
- **Ravivastuse kestus oli pikem tislelizumabi rühmas**, kus mediaanne DoR oli 5,1 kuud (95% CI: 1,6 – mittehinnatav), keemiaravi rühmas 2,1 kuud (95% CI: 1,3 – 6,3) (Tabel 5).
- Ravist tulenevaid kõrvaltoimeid (TEAE, *treatment emergent adverse event*) raskusastmega ≥ 3 esines tislelizumabi rühmas vähem võrreldes keemiaravi rühmaga (Tabel 3).
 - Tislelizumabi rühmas esines TEAE-sid 96,3% patsientidel, keemiaravi rühmas 95,9% patsientidel.
 - Raskeid kõrvaltoimeid (tase ≥ 3) esines tislelizumabi rühmas 55,6% patsientidel, keemiaravi rühmas esines 71,4% patsientidel.
 - Ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimeid esines tislelizumabi rühmas vähem kui keemiaravi rühmas (14,8% versus 30,6%), kõrvaltoimete tõttu suri 3 patsienti (5,6%) tislelizumabi ja 5 patsienti (10,2%) keemiaravi rühmas.
- Raviga seotud kõrvaltoimeid (TRAЕ, *treatment related adverse events*) esines tislelizumabi rühmas vähem võrreldes keemiaravi rühmaga (Tabel 6).

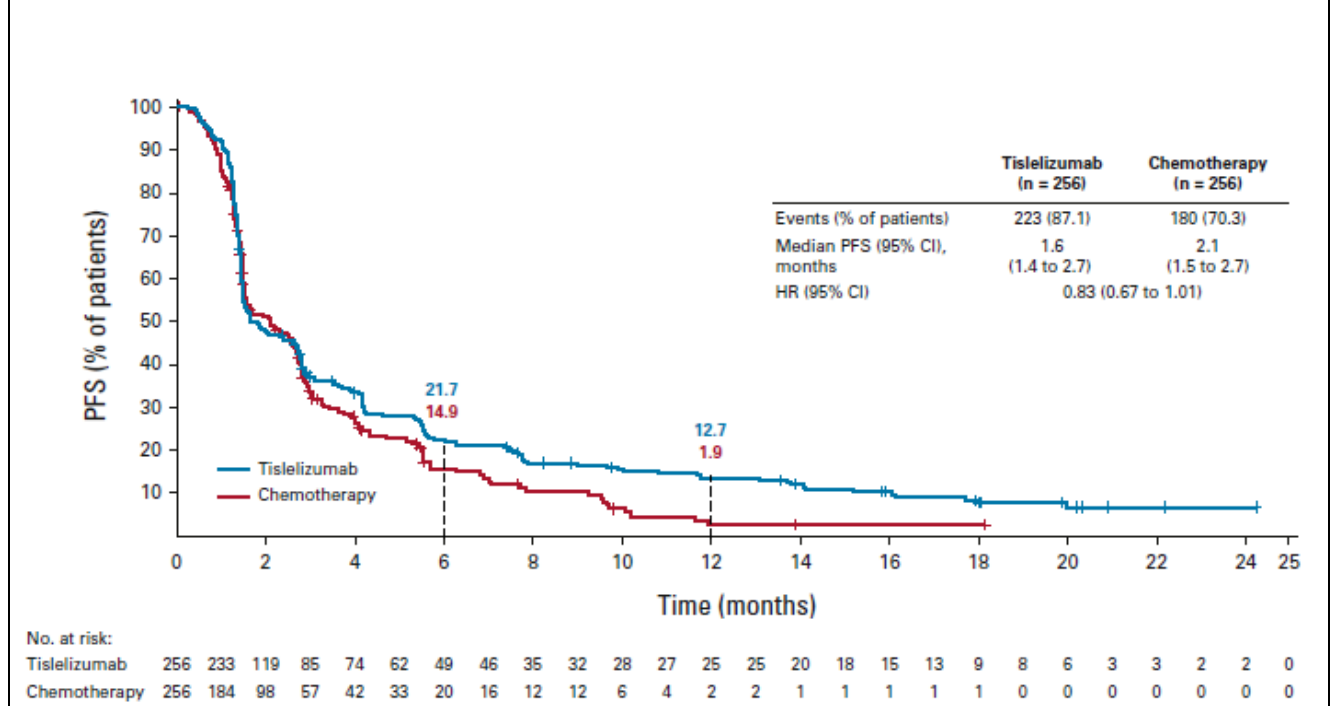
- Tislelizumabi rühmas esines TRAE-sid 70,4% patsientidel, neist levinuimad olid asteenia (16,7%), väsimus (16,7%), kõhulahtisus (13,0%), isutus (9,3%), liigesevalu (9,3%) ja hüpotüreos (9,3%).
- Keemiaravi rühmas esines TRAE-sid 87,8% patsientidel, neist levinuimad olid vähenenud kõhulahtisus (32,7%), aneemia (26,5%), isutus (24,5%), iiveldus (24,5%) ja neutropeenia (24,5%).
- Tislelizumabi rühma patsiendid täheldasid vähem üldise tervisliku seisundi/elukvaliteedi halvenemist võrreldes keemiaravi patsientidega, 12. nädala ajapunktis teatati väiksemat halvenemist EORTC QLQ-30 väsimuse (LS keskmise muutuse erinevus -11,6 (95% CI: -25,8 – 2,6)), EORTC QLQ-OES18 valu (-7,5 (95% CI: -16,9 – 2,0)), indeks-skoori (-5,3 (95% CI: -13,3 – 2,7)) ja söömise (-3,3 (95% CI: -18,6 – 12,0)) kategoorias.



Joonis 4. OS PD-L1 TAP \geq 10% alarühmas, kogu uuringupopulatsioonist.



Joonis 5. OS PD-L1 TAP < 10% alarühmas, kogu uuringupopulatsioonist.



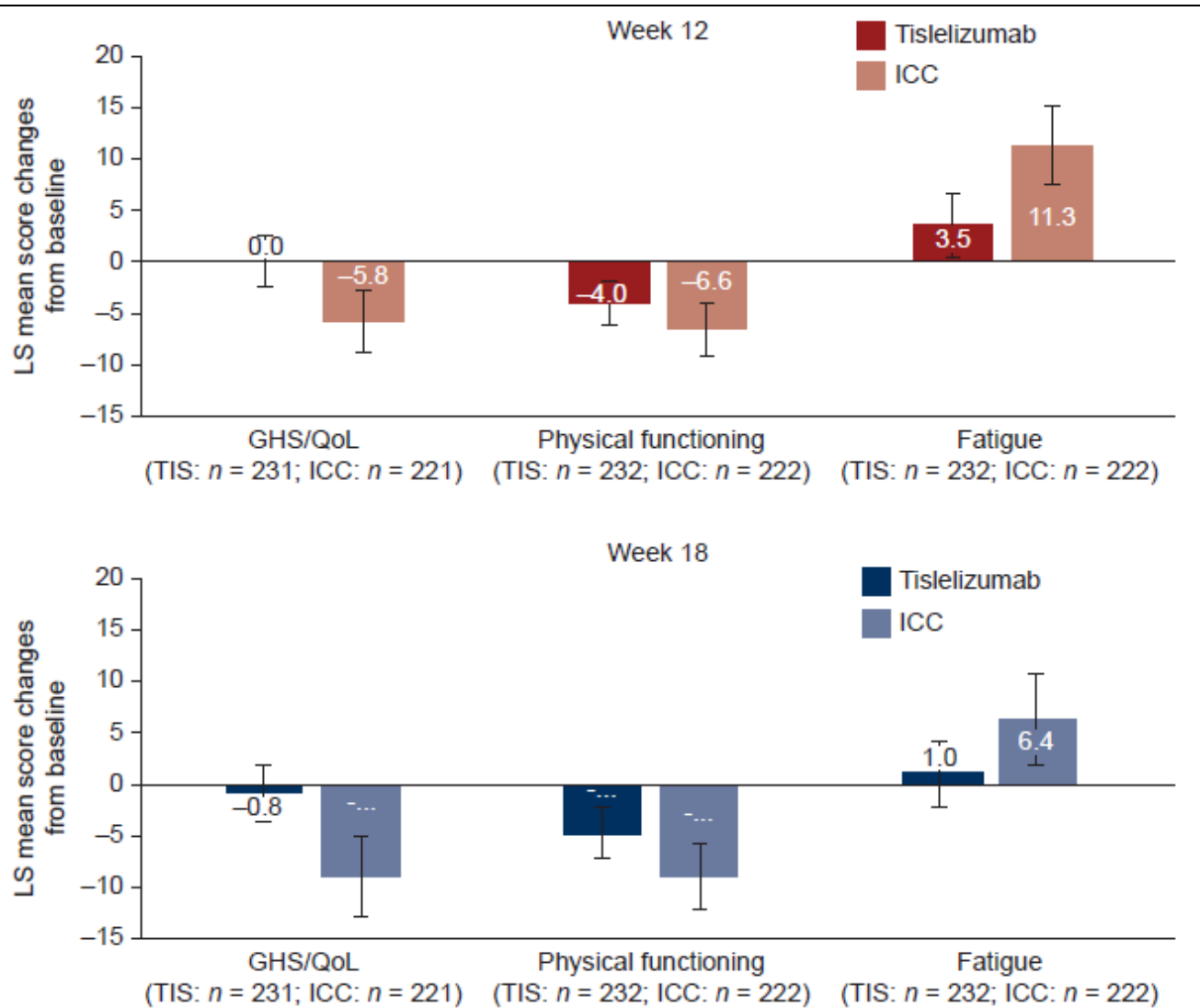
Joonis 6. PFS kogu uuringupopulatsiooni seas.

Tabel 2. Ravivastuse kokkuvõte, kogu uuringupopulatsioon.

Antitumor Response	Tislelizumab (n = 256)	Chemotherapy (n = 256)
ORR, No. (%) [95% CI] ^a	52 (20.3) [15.6 to 25.8]	25 (9.8) [6.4 to 14.1]
Odds ratio for ORR (95% CI)	2.39 (1.42 to 4.01)	
Best overall response, No. (%)		
Complete response	5 (2.0)	1 (0.4)
Partial response	47 (18.4)	24 (9.4)
Stable disease	68 (26.6)	82 (32.0)
Progressive disease	116 (45.3)	86 (33.6)
Not evaluable ^b	1 (0.4)	3 (1.2)
Not assessable ^c	19 (7.4)	60 (23.4)
DoR, months, median (95% CI) ^a	7.1 (4.1 to 11.3)	4.0 (2.1 to 8.2)
Patients with ongoing response, No./n (%)	10/52 (19.2)	0/25 (0.0)

Tabel 3. Kõrvaltoimete kokkuvõte, kogu uuringupopulatsioon.

Adverse Event	Tislelizumab (n = 255)	Chemotherapy (n = 240)
Patients with at least one TEAE, No. (%)	244 (95.7)	236 (98.3)
≥ Grade 3 TEAE	118 (46.3)	163 (67.9)
Serious TEAE	105 (41.2)	105 (43.8)
TEAE leading to treatment discontinuation	49 (19.2)	64 (26.7)
TEAE leading to death ^a	35 (13.7)	28 (11.7)
Patients with at least one TRAE, No. (%)	187 (73.3)	225 (93.8)
≥ Grade 3 TRAE	48 (18.8)	134 (55.8)
Serious TRAE	36 (14.1)	47 (19.6)
TRAE leading to treatment discontinuation	17 (6.7)	33 (13.8)
TRAE leading to death ^a	7 (2.7)	8 (3.3)

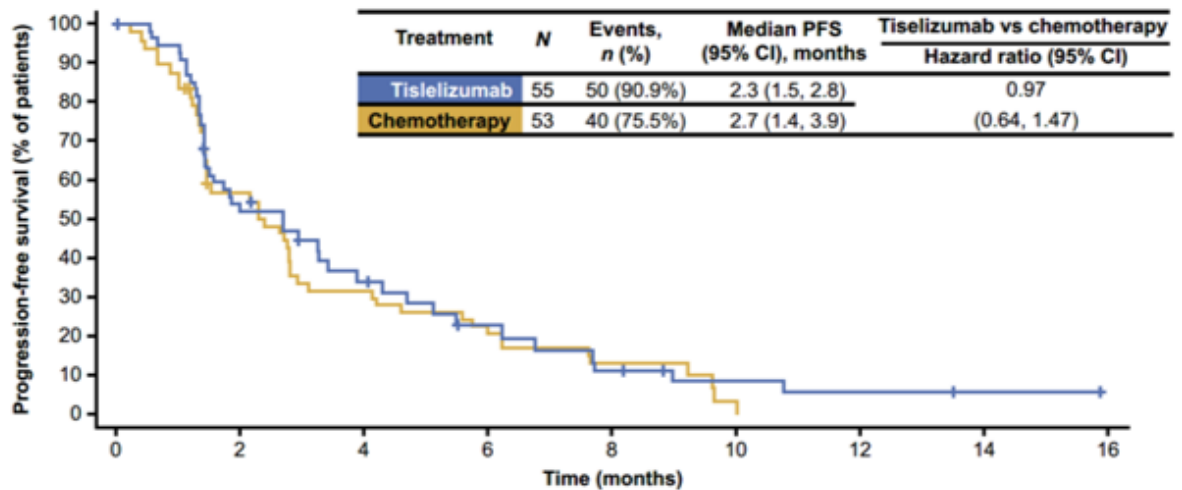


Joonis 7. Elukvaliteedi muutus võrreldes algtasemega, EORTC QLQ-30 skoorid, kogu uuringupopulatsioon. ICC, uuringuarsti valitud keemiaravi (investigator chosen chemotherapy); LS, vähimruutude meetod (least square); TIS, tislelizumab.

Tabel 4. OS valitud alagruppides Põhja-Ameerika ja Euroopa populatsioonis.

	Tislelizumab		Chemotherapy		Median OS, months (95% CI)		Hazard ratio (95% CI)
	N	Events, n (%)	N	Events, n (%)	Tislelizumab	Chemotherapy	Tislelizumab versus chemotherapy
By ICC option for the chemotherapy arm							
Paclitaxel	55	35 (63.6)	28	22 (78.6)	11.2 (5.9, 14.8)	7.0 (4.0, 10.6)	0.60 (0.35, 1.03)
Docetaxel			5	4 (80.0)		7.8 (6.2, NE)	0.63 (0.22, 1.80)
Irinotecan			20	16 (80.0)		4.6 (1.7, 7.9)	0.48 (0.27, 0.88)
By baseline PD-L1 score ^a							
≥10%	22	12 (54.5)	9	7 (77.8)	9.2 (3.1, NE)	5.1 (0.2, 7.0)	0.47 (0.18, 1.21)
<10%	25	17 (68.0)	35	29 (82.9)	11.2 (5.9, 13.1)	5.3 (2.6, 7.9)	0.55 (0.30, 1.01)
Unknown	8	6 (75.0)	9	6 (66.7)	13.5 (2.0, NE)	10.6 (3.3, NE)	0.55 (0.15, 2.11)

ICC, uuringuarsti valitud keemiaravi.



Number of patients at risk:

Time:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Tislelizumab	55	51	29	18	17	14	12	9	6	3	3	2	2	2	1	1	0
Chemotherapy	53	42	24	17	13	10	7	5	4	4	1	0	0	0	0	0	0

Joonis 8. PFS Põhja-Ameerika ja Euroopa alapopulatsioonis.

Table 5. Ravivastuse kokkuvõte, Euroopa/Põhja-Ameerika alapopulatsioon.

	Tislelizumab (n = 55)	Chemotherapy (n = 53)
ORR, n (%)	11 (20.0)	6 (11.3)
95% CI	10.4-33.0	4.3-23.0
Odds ratio for ORR (95% CI)	1.96 (0.67-5.75)	
Best overall response, n (%)		
Complete response	2 (3.6)	0 (0.0)
Partial response	9 (16.4)	6 (11.3)
Stable disease	17 (30.9)	20 (37.7)
Progressive disease	23 (41.8)	16 (30.2)
Not evaluable ^a	0 (0.0)	2 (3.8)
Not assessable ^b	4 (7.3)	9 (17.0)
Median duration of response, months (95% CI)	5.1 (1.6-NE)	2.1 (1.3-6.3)
Patients with ongoing response, n/N (%)	4/11 (36.4)	0/6 (0.0)

Tabel 6. Kõrvaltoimete kokkuvõte Põhja-Ameerika ja Euroopa alapopulatsioonis.

	Tislelizumab (N = 54) n (%)	Chemotherapy (N = 49) n (%)
Any TEAE	52 (96.3)	47 (95.9)
Treatment-related	38 (70.4)	43 (87.8)
Any \geq grade 3 TEAE	30 (55.6)	35 (71.4)
Treatment-related	7 (13.0)	25 (51.0)
Any serious TEAE	21 (38.9)	23 (46.9)
Treatment-related	4 (7.4)	7 (14.3)
Any TEAE leading to treatment discontinuation	8 (14.8)	15 (30.6)
Treatment-related	2 (3.7)	2 (4.1)
Any TEAE leading to dose modification ^a	11 (20.4)	26 (53.1)
Treatment-related	5 (9.3)	23 (46.9)
Any TEAE leading to death ^b	3 (5.6)	5 (10.2)
Treatment-related	2 (3.7)	3 (6.1)
Most common treatment-related TEAEs occurring in \geq 10% of patients by preferred term ^c		
Asthenia	9 (16.7)	8 (16.3)
Fatigue	9 (16.7)	11 (22.4)
Diarrhea	7 (13.0)	16 (32.7)
Decreased appetite	5 (9.3)	12 (24.5)
Nausea	3 (5.6)	12 (24.5)
Anemia	2 (3.7)	13 (26.5)
Constipation	2 (3.7)	9 (18.4)
Peripheral sensory neuropathy	2 (3.7)	8 (16.3)
Neutropenia	0 (0.0)	12 (24.5)
Alopecia	0 (0.0)	11 (22.4)
Neutrophil count decreased	0 (0.0)	5 (10.2)
Stomatitis	0 (0.0)	6 (12.2)

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)	Aneemia, hüpotüreos, köha, lööve, sügelus, väsimus, isu langus, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, bilirubiinisalduse suurenemine veres
Sage (\geq 1/100 kuni $<$ 1/10)	Pneumoonia, trombotsütopeenia, neutropeenia, lümfopeenia, hüpertüreos, türeoidiit, hüperglükeemia, hüponatreemia, hüpokaleemia, hüpertensioon, düspnoe, pneumoniit, iiveldus, kõhulahtisus, stomatiit, hepatiit, aralgia, müalgia, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres, kreatiniini sisalduse suurenemine veres
Rasketes kõrvaltoimed	Tislelizumabi saavatel patsientidel on teatatud rasketest 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.
Võimalikud tüsistused	Tislelizumabi monoterapia ajal on täheldatud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, sh: <ul style="list-style-type: none"> • Immuunsusega seotud pneumoniit • Immuunsusega seotud hepatiit

	<ul style="list-style-type: none"> • Immuunsusega seotud nahareaktsioonid • Immuunsusega seotud koliit • Immuunsusega seotud müosiit/rabdomüloos • Immuunsusega seotud endokrinopaatiad <ul style="list-style-type: none"> ○ Kilpnäärmehäired ○ Neerupealiste puudulikkus ○ Hüpfüsiit ○ 1. tüüpi suhkurtõbi • Immuunsusega seotud nefriit ja neerufunktsiooni häired <p>Immuunsusega seotud müokardiit</p>
<h4>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</h4>	
<p>Tislelizumabi ravi sagedasemad kõrvaltoimed on ära toodud ravimiomaduste kokkuvõttes [33].</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 immunosupressantide manustamist. Kui kõrvaltoime raskusaste jõuab raskusastmeni ≤ 1, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist (vähemalt 1 kuu kestvat) vähendamist.</p> <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 kortikosteroide vastavalt SPC soovitusetele.</p> <p>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.</p> <p>Immuunsusega seotud endokrinopaatid - võib osutada vajalikuks pikaajaline hormoonasendusravi (HAR).</p> <p>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. Hüpotüreosi korral võib kasutada HAR-i ilma ravi katkestamata ja kortikosteroide manustamata. Hüpertüreosi korral võib kasutada sümptomaatilist ravi.</p> <p>Neerupealiste puudulikkus - Patsiente tuleb jälgida neerupealiste puudulikkuse nähtude ja sümptomite suhtes. Kaaluda tuleb neerupealiste funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist. Kliinilise näidustuse korral tuleb manustada kortikosteroide ja HAR-i.</p> <p>Hüpfüsiit - Patsiente tuleb jälgida hüpfüsiidi/hüpopituitarismi nähtude ja sümptomite suhtes. Kaaluda tuleb hüpfüsiidi funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist. Kliinilise näidustuse korral tuleb manustada kortikosteroide ja HAR-i</p>	

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 suurenemine seerumis) ning välistada muud neerufunktsiooni häirete põhjused.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

-

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

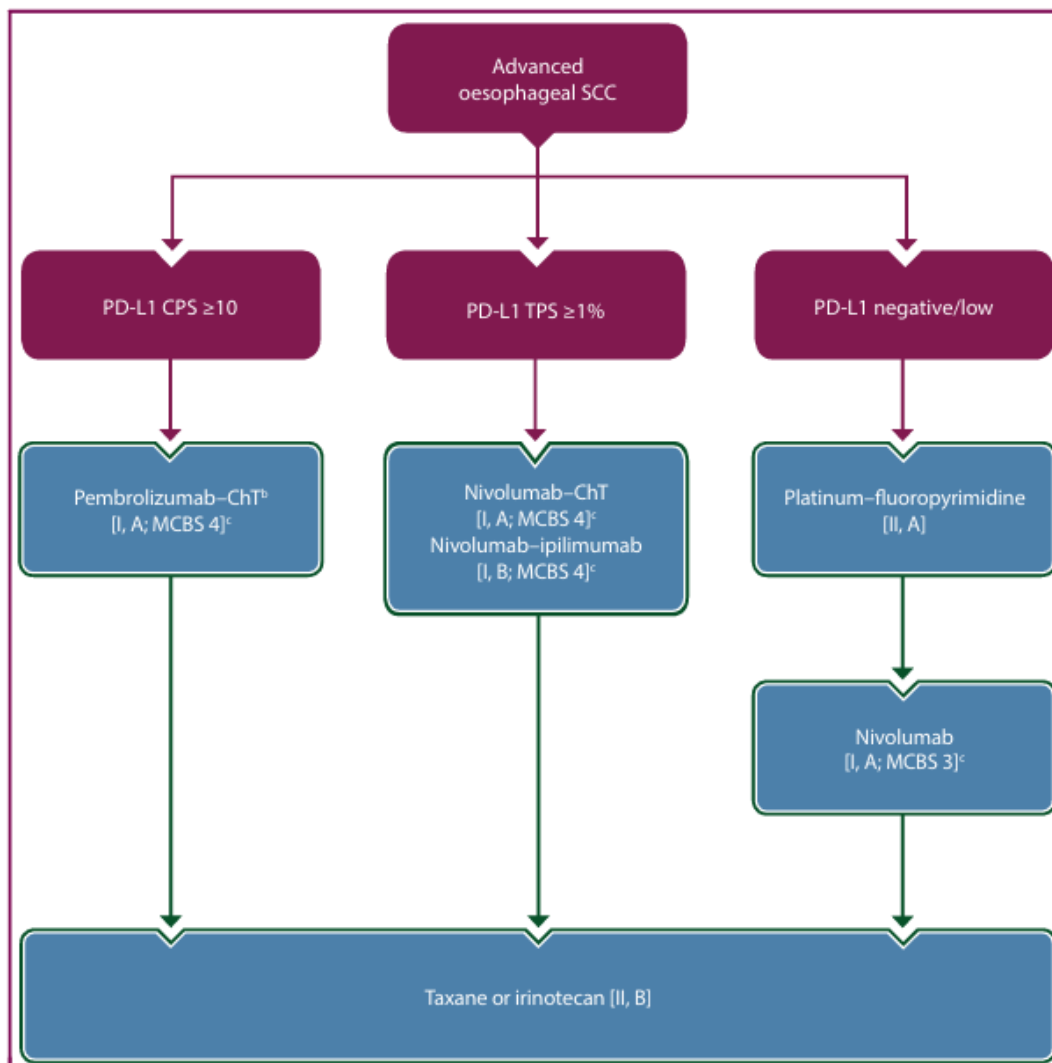
5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
1. Tervishoiuteenus	323R - Mao- ja söögitoruvähi kemoterapiakuur	Erinevad kemoteraapia kombinatsioonid söögitoruvähi raviks (2. reas kaugelearenenud haiguse puhul irinotekaani ja dotsetakseeli monoterapia, lisaks võimalik kasutada skeeme FUP (tsisplatiin + fluorouratsiil), DCF (dotsetakseel + tsisplatiin + fluorouratsiil + deksametasoon), trastuzumabravi (HER2-positiivsel kasvaja).

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 [4]	2022	Tizelizumab ei sisaldu veel ravijuhistes, sest juhised on avaldatud enne tislelizumabi heakskiitmist OSCC teise rea raviks Euroopa Raviameti poolt.	MCBS 4

		Kaugelearenenud ja metastaatiline OSCC, teise rea ravi	
		Nivolumab, kui esimeses reas on saadud plaaatinapõhist keemiaravi	I, A; MCBS 3
		Keemiaravi taksaanide (paklitakseel, dotsetakseel) või irinotekaaniga	II, B
2. NCCN [9]	2024	Tislezumab on OSCC teise rea ravis eelistatud raviskeemide seas, kui esimese rea ravi ei sisaldanud PD-1 inhibiitoreid	Kategooria 1
		Kaugelearenenud ja metastaatiline OSCC, teise rea ravi	
		<u>Eelistatud raviskeemid:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab* • Pembrolizumab* (PD-L1 CPS \geq10) • Dotsetakseel • Paklitakseel • Irinotekaan • Fluorouratsiil + irinotekaan 	Kategooria 1 Kategooria 1 Kategooria 1 Kategooria 1 Kategooria 1 Kategooria 2A
		<u>Teised soovitatud raviskeemid:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Irinotekaan + tsisplatiin • Dotsetakseel + irinotekaan 	Kategooria 2A Kategooria 2B
		<u>Kasulik teatud olukordades:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Entrektiniib, larotrektiniib või repotrektiniib (NTRK pos. kasvaja) • Pembrolizumab* (MSI-H/dMMR kasvaja) • Nivolumab + ipilimumab* (MSI-H/dMMR kasvaja) • Pembrolizumab* (TMB kõrge kasvaja) • Dostarlimab-gxly* (MSI-H/dMMR kasvaja) • Dabrafeniib + trametiniib (BRAF V600E pos. kasvaja) • Selperkatiniib (RET pos. kasvaja) 	Kategooria 2A Kategooria 2A Kategooria 2A Kategooria 2A Kategooria 2A Kategooria 2A Kategooria 2A
		* - kui ei ole progresseerunud varasema PD-1 raja vastase ravi ajal	



Joonis 9. ESMO ravialgoritm- kaugelearenenud OSCC [4].

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 [34]. Suurem ravivõimaluste valik on oluline, et veelgi enam optimeerida individuaalset patsiendihooldust ning võimaldada patsientidele parimat võimalikku elukvaliteeti ning pikendada elulemust.

Tislelizumab

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

Tislelizumab on inimese immuunglobuliin G4 (IgG4) tüüpi monoklonaalne antikeha, mis seondub inimese PD-1 (*programmed cell death-1*, programmeeritud rakusurm-1) retseptorile [35], 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 kasvajarakkude ründamisel.

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 [35].

Lisaks on tislelizumab disainitud nii, et ei seonu makrofaagide Fc-gamma retseptoritele ega komplemendi komponendile 1q, vähendades oluliselt antikehast-tulenevat rakulist toksilisust, antikehast tulenevat rakkude lüüsumist ning komplemendist-tulenevat tsütotoksilisust [36].

Ravi tõhusus

Tislelizumab monoteeraapia näitab olulist üldise elulemuse paranemist võrreldes keemiaraviga, mis on Eestis hetkel ainuke saadaolev ravivariant.

Tislelizumab monoteeraapiana on näidustatud mitteresetseeritava, lokaalselt levinud või metastaatilise söögitoru lamerakk-kartsinoomi raviks täiskasvanutel pärast eelnevat plaatinapõhist keemiaravi. Kolmanda faasi avatud, randomiseeritud, aktiivselt kontrollitud kliiniline uuring **RATIONALE-302** (NCT03430843) näitas, et **tislelizumabi kasutamisel saavutati statistiliselt ja kliiniliselt oluline OS paranemine** võrreldes keemiaraviga, olenemata kasvaja PD-L1 ekspresioonitasemest

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

- **Üldpopulatsioonis** oli mediaanne OS tislelizumabi rühmas oli **8,6 kuud** (95% CI: 7,5 – 10,4), keemiaravi rühmas **6,3 kuud** (95% CI: 5,3 – 7,0), HR = 0,70 (95% CI: 0,57 – 0,85), p = 0,0001. 12-kuu OS määrad olid tislelizumabi rühmas 37,4% (95% CI: 31,4 – 43,4) ja keemiaravi rühmas 23,7% (95% CI: 18,5 – 29,3).
- **Euroopa ja Põhja-Ameerika alapopulatsioonis** pikenes OS üldpopulatsioonist enamgi: Mediaanne OS tislelizumabi rühmas oli **11,2 kuud** (95% CI: 5,9 – 14,8), keemiaravi rühmas **6,3 kuud** (95% CI: 4,6 – 7,7), **HR = 0,55** (95% CI: 0,35 – 0,87).

- **Tislelizumab parandas pikaajalist progressioonivaba elulemuse (PFS) määra.**

- **Üldpopulatsioonis** oli 6-kuu arvestuslik PFS määr tislelizumabi ja keemiaravi rühmades vastavalt 21,7% ja 14,9%, **12-kuu PFS vastavalt 12,7% ja 1,9%**.
- **Euroopa ja Põhja-Ameerika alapopulatsioonis** oli 12-kuu PFS vastavalt 5,6% ja 0,0%.

- **Tislelizumab parandas ka ravivastuse määra (ORR) ning kestust.**

- **Üldpopulatsioonis** oli mediaanne objektiivse ravivastuse määr oli tislelizumabi ja keemiaravi rühmas vastavalt **20,3%** (95% CI: 15,6 – 25,8) ja **9,8%** (95% CI: 6,4 – 14,1), mediaanne ravivastuse kestus vastavalt **7,1 kuud** (95% CI: 4,1 – 11,3) ja **4,0 kuud** (95% CI: 2,1 – 8,2).
- **Euroopa ja Põhja-Ameerika alapopulatsioonis** oli mediaanne objektiivse ravivastuse määr vastavalt 20,0% (95% CI: 10,4 – 33,0) ja 11,3% (95% CI: 4,3 – 23,0), mediaanne ravivastuse kestus vastavalt 5,1 kuud (95% CI: 1,6 – mittehinnatav) ja 2,1 kuud (95% CI: 1,3 – 6,3).

- **Tislelizumabi kasutamine vähendas raskete kõrvaltoimete esinemist:** Raskusastmega ≥ 3 . ravist tulenevaid kõrvaltoimeid esines tislelizumabi rühmas 46,3% patsientidel, keemiaravi rühmas 67,9% patsientidel, hoolimata pikemast mediaansest ravi kestusest tislelizumabi rühmas (84,0 päeva versus 45,5 päeva).

Kokkuvõte

Tisleziumabi lisamine tervishoiuteenuste loetellu keemiaravi järgse võimalusena parandab patsientide individuaalseid ravivõimalusi ning aitab kaasa OSCC patsientide üldise elulemuse pikendamisele ja raviga seotud elukvaliteedi säilitamisele [1].

Söögitoruvähk diagnoositakse enamasti lokaalselt levinud või metastaasidega staadiumis [37]. Kaugelearenenud OSCC on ravimatu ja kõrge suremusnäitajaga haigus [21], viieaastane elulemus jääb enamikus riikides vahemikku 10–30% [22].

Euroopa ravijuhised soovivad kaugelearenenud OSCC patsientidele, kes on saanud esimese rea ravina platinapõhist keemiaravi, ravi PD-1 raja vastu suunatud antikehade [4]. Eestis ei ole hetkel ükski selline ravim patsientidele kättesaadav ja teise rea raviks on võimalik kasutada vaid keemiaravi [27], mis ei suuda oluliselt pikendada patsientide elulemust, pakkudes vaid lühiajalist kontrolli kasvaja üle ning põhjustades seejuures tõsiseid kõrvaltoimeid [28].

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Mitteresetseeritava, lokaalselt levinud või metastaatilise söögitoru lamerakk-kartsinoomi raviks pärast eelnevat platinapõhist keemiaravi on tisleziumab näidustatud kasutamiseks monoravina.

Tisleziumabi soovitatav annus on 200 mg, mida manustatakse intravenoosse infusioonina üks kord 3 nädala järel koos keemiaraviga. Ravi tisleziumabiga peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst. Tisleziumabi annuse vähendamine ei ole soovitatav, vajadusel tuleb ravi katkestada.

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 viaalist 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.

Ravimi peab ette valmistama vastava väljaõppe saanud personal kooskõlas heade tavade, 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 vähesiduv 0,2- või 0,22-mikroniline filter. Infusiooni lõppedes tuleb infusioonisüsteem läbi loputada. Sama infusioonisüsteemi kaudu ei tohi samal ajal manustada teisi ravimeid.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla, kellel on varasem kogemus söögitoruvähi 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 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Ühele raviarvele märgitakse 1 ravijuh (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 arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	10	4	40
2. aasta	10	4	40
3. aasta	10	4	40
4. aasta	10	4	40
9.3 Prognoosi aluse selgitus			
<p>Tervise Arengu Instituudi andmetel on 5-aasta (2017-2021) keskmine söögitoruvähi (C15) esinemisjuhtumite arv Eestis 89 patsienti aastas [11]. Vähiregistri andmete järgi oli diagnoosimisel III-IV staadiumi patsientide osakaal 2021. aastal 56,8% [13] (kui arvestada vaid patsiente, kelle haigusstaadium diagnoosi ajal on teada) ehk kokku diagnoostakse Eestis söögitoruvähi III-IV staadiumis umbes 51 patsiendil aastas. OSCC moodustab levimuselt maailmas kõigist söögitoruvähi juhtudest ligi 85% [3], kuigi regioonide vahel on suured erinevused. Eestis moodustas OSCC 2012. aastal kõigist söögitoruvähi esmajuhtudest 90,6% [12].</p> <p>USA-s 2011.-2021. aastal läbi viidud reaalelu andmete analüüsi kohaselt saab lokaalselt levinud või metastaatilise OSCC patsientide seas teise rea ravi umbes 35% patsientidest, antud uuring</p>			

kajastas nii esimeses reas keemiaravi saanud patsiente kui ka juba immuunteraapiaid saanud patsiente [39]. Nende andmete kohaselt on Eestis aastas umbes **16 patsienti**, kes võiksid kaugelearenenud OSCC teise rea raviks saada ravi anti-PD-(L)1 antikehadega.

Tabel 7. Tislelizumabi potentsiaalne sihtrühm Eestis.

Tislelizumabi sihtgrupp Eestis	Osakaal	Patsientide arv	Allikas
Söögitoruvähi esinemissagedus	100%	89	Tervise Arengu Instituut, keskmine C15 haigusjuhtude arv eelneva 5 aasta jooksul (2017-2021) [11].
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 [13].
OSCC kõigist söögitoruvähi diagnoosidest	90,6%	46	2012. aasta statistika Eesti söögitoruvähi juhtude kohta [12].
Teise rea raviks sobilikud	35%	16	USA patsientide (lokaalselt levinud või metastaatiline OSCC) reaalelu andmetel põhinev uuring 2011-2021 andmete alusel [39].

Tislelizumab on näidustatud eelnevalt keemiaravi saanud patsientidele. Eestis on esimese rea ravidena soodustatud lisaks keemiaravile ka immuunravi nivolumabiga. Arvestades, et esimese rea ravi vajab 46 OSCC patsienti aastas, ja teades, et 2023. aastal sai kaugelearenenud OSCC vastu nivolumabiga ravi 17 patsienti (37%-i OSCC patsientidest) [38], saab järeldada, et ülejäänud 29 patsienti (63%) said esimeses reas keemiaravi ning oleks sobilikud saada teises reas tislelizumabi. **Seega teise rea raviks sobilikest 16 patsiendist arvestuslikult 63% (n=10) on eelnevalt keemiaravi saanud ning näidustatud tislelizumabi raviks.**

Tislelizumabi soovitatav raviannus on 200mg tislelizumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel kuni kliinilise kasu kadumiseni või toksilisuse tekkeni. RATIONALE-302 uuringus oli mediaanne ravi kestus tislelizumabiga 84 päeva ehk 4 ravitsükli, mis on ka prognoosis arvesse võetud tsükli arvu.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, 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% (Orienteeruvalt)
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	30% (Orienteeruvalt)
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Onkoloogia	20% (Orienteeruvalt)

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Kood 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	Kood 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi

10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Jah. Patsiente ravitakse täna tervishoiuteenuse koodi 323R keemiaraviga. Teenuse kasutus väheneb vastavalt punkt 9.3 all kirjeldatud prognoosile.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	Uusi ravijuhte ei teki, kõik sihtrühma patsiendid saavad täna keemiaravi.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	Ravi hõlmab arstivisiite ja radioloogilisi uuringuid (KT või MRT).
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	Ravi hõlmab arstivisiite ja radioloogilisi uuringuid (KT või MRT).
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Ei ole teada.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	-

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 *Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

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 kohaldatav
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
<p>Taotletud teenust osutab raviasutus, millel on olemas tegevusluba onkoloogiliste haigete tervishoiuteenuste osutamiseks. Ravi peab alustama ja juhtima vähiravi kogemusega arst.</p> <p>Ravi teostamise tingimusteks on:</p> <p>Tislelizumab monoterapiana on näidustatud mitteresetseeritava, lokaalselt levinud või metastaatilise söögitoru lamerakk-kartsinoomi raviks täiskasvanutel pärast eelnevat plaatinapõhist keemiaravi.</p> <p>Soovitav raviannus on 200mg tislelizumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel kuni kliinilise kasu kadumiseni või toksilisuse tekkeni.</p>	

13. Kasutatud kirjandus
<ol style="list-style-type: none"> 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. <i>J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.</i> 2022;40: 3065–3076. doi:10.1200/JCO.21.01926 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. <i>CA Cancer J Clin.</i> 2024;74: 229–263. doi:10.3322/caac.21834 Morgan E, Soerjomataram I, Rungay 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. <i>Gastroenterology.</i> 2022;163. doi:10.1053/j.gastro.2022.05.054

4. 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
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. *Ecancermedicalsecience.* 2021;15: 1195. doi:10.3332/ecancer.2021.1195
11. PK10: Pahaloomuliste kasvaja 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/
12. 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
13. 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>
14. 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
15. Abnet C, Arnold M, Wei W. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology.* 2018;154. doi:10.1053/j.gastro.2017.08.023
16. 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

17. 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
18. 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
19. Harris C, Croce B, Munkholm-Larsen S. Esophageal cancer. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6: 190. doi:10.21037/acs.2017.03.01
20. 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>
21. 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
22. 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
23. 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
24. Puhr HC, Preusser M, Ilhan-Mutlu A. Immunotherapy for Esophageal Cancers: What Is Practice Changing in 2021? *Cancers.* 2021;13: 4632. doi:10.3390/cancers13184632
25. 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
26. Fernández-Montes A, Alcaide J, Alsina M, Custodio AB, Franco LF, Gallego Plazas J, et al. SEOM-GEMCAD-TTD Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2021). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2022;24: 658–669. doi:10.1007/s12094-022-02801-2
27. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu–Riigi Teataja. [cited 14 Oct 2024]. Available: <https://www.riigiteataja.ee/akt/101102024004>
28. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *Lancet Lond Engl.* 2017;390: 2383–2396. doi:10.1016/S0140-6736(17)31462-9
29. Kim S-B, Van Cutsem E, Ajani J, Shen L, Barnes G, Ding N, et al. Tislelizumab in advanced/metastatic esophageal squamous cell carcinoma: health-related quality of life in Asian patients. *Curr Med Res Opin.* 2024;40: 69–75. doi:10.1080/03007995.2023.2270894
30. Ajani J, El Hajbi F, Cunningham D, Alsina M, Thuss-Patience P, Scagliotti GV, et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for European and North American patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a subgroup analysis

of the randomized phase III RATIONALE-302 study. *ESMO Open*. 2024;9: 102202. doi:10.1016/j.esmoop.2023.102202

31. Van Cutsem E, Kato K, Ajani J, Shen L, Xia T, Ding N, et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE 302): impact on health-related quality of life. *ESMO Open*. 2022;7: 100517. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100517
32. Hara H, Satoh T, Kojima T, Tsushima T, Sunakawa Y, Okada M, et al. Second-line tislelizumab versus chemotherapy in Japanese patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: subgroup analysis from RATIONALE-302. *Esophagus Off J Jpn Esophageal Soc*. 2024;21: 102–110. doi:10.1007/s10388-023-01040-w
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. Danese M, Gricar J, Abraham P. Real-world outcomes with second-line therapy in advanced esophageal squamous cell carcinoma using SEER-Medicare data. *Future Oncol Lond Engl*. 2022;18: 927–936. doi:10.2217/fon-2021-0460
38. Kõik teenused | Tervisekassa. 19 Apr 2022 [cited 17 Oct 2024]. Available: <https://www.tervisekassa.ee/koik-teenused>
39. Ahn D, Sidel M, Panattoni L, Sacks N, Hernandez J, Villacorta R. Real-world outcomes in patients with first-line and second-line therapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Future Oncol Lond Engl*. 2022;18: 3419–3433. doi:10.2217/fon-2022-0708

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

Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	
--	--