

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Maovähi ravi tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsiooniga, kolmenädalane ravikuur
<b>Taotluse number</b>	1704
<b>Kuupäev</b>	14. märts 2025

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Metastaatiline maovähk on halva prognoosiga haigus, võrreldes teiste vähkidega on see haigus madalama elulemusega. Metastaatilise maovähi ravivalikud Eestis on seni olnud väga piiratud. Taotletava teenuse näidustus on õige ja põhjendatud. Maovähi ravi tislelizumabiga kombinatsioonis keemiaraviga on näidustatud kaugelearenenud haiguse korral. Võrreldes praegu Eestis kasutusel olevate keemiaraviga, mida kasutatakse 1. rea ravis, on tislelizumab uudse toimetehhanismiga ja efektiivne, parandades haigete progressioonivaba elulemust (PFS) ning üldist elulemust (OS). Tislelizumabi lisamine kompenseeritavate ravimite nimekirja on oluline, et parandada metastaatilise või kaugelearenenud mao- ja gastroösofageaalse ülemineku (G/GEJ) vähi patsientide ravitulemusi. III faasi kliiniline uuring RATIONALE-305 (NCT03777657) pakub tugevat tõenduspõhist kinnitust tislelizumabi kliinilise kasu kohta kombinatsioonis keemiaraviga, näidates paremat efektiivsust võrreldes ainult keemiaraviga, sõltumata PD-L1 ekspressioonitasemest.

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

Taotluses on detailselt ja asjakohaselt esitatud andmed maovähi etioloogia, epidemioloogia kohta. Eesti kuulub paraku kõrge maovähi haigestumussagedusega riikide hulk ja, kuigi viimase 5-6 aasta jooksul on märgata langustendentsi. Aastal 2022 registreeriti Eestis 346 esmast maovähi juhtu (TAI.ee). Nagu taotluses välja toodud, just metastaatilise maovähi elulemus jääb alla Euroopa keskmisele. Põhjuseks võib välja tuua:

- Rahuldamata meditsiiniline (uue põlvkonna ravimid) vajadus: Vaatamata olemasolevatele ravimeetoditele jäävad paljude patsientide elulemuse tulemused kehvamaks, mistõttu on vaja uusi ravivõimalusi kättesaadavamaks muuta.
- Eelis võrreldes praeguse standardraviga: Tislelizumabi efektiivsus kõigis PD-L1 alarühmades teeb sellest sobiva ravivõimaluse laiemale patsiendipopulatsioonile kui teised immuunkontrollpunkti inhibiitorid, mis on sageli piiratud ainult PD-L1-positiivsete patsientidega.

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

Tervisekassale on esitatud taotlus kombineeritud ravi lisamiseks levinud maovähi raviskeemi esimeses ravireas.

Taotluses Tislelizumab kombinatsioonis keemiaraviga on esitatud uuringu RATIONALE-305 (NCT03777657) tulemused adekvaatselt ja asjakohaselt. Taotluse aluseks on ajakirjas BMJ. 2024 aastal[1]publitseeritud uuring, mille tulemusi siinkohal kordama ei ole põhjust hakata.

ESMO seisukoht on: Tislelizumab in combination with platinum and fluoropyrimidine-based chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with HER-2-negative locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma whose tumours express PD-L1 with a tumour area positivity (TAP) score  $\geq$  5%.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Uuring RATIONALE-305 kaasas histoloogiliselt kinnitatud IIIB või IV staadiumi mao- või GEJ kartsinoomiga HER2 neg patsiente, kelle üldseisund oli hea ECOG 0-1 ning haigus oli mõõdetav (RECIST versioon 1.1 alusel. Uuringusse kaasati 997 patsienti, kes randomiseeriti 2 rühma: • Tislelizumab + keemiaravi (n = 501, Tisle+ChT) • Platseebo + keemiaravi (n = 496, Pl+ChT)
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	RATIONALE-305 oli randomiseeritud, topeltpime ja platseebokontrollitud uuring, mille eesmärk oli hinnata tislelizumabi ja keemiaravi efektiivsust ning ohutust kauglearenenud G/GEJ vähi patsientidel.
Võrdlusravi	Plaatina + fluoropürimiidiinipõhine keemiaravi
Uuringu pikkus	Keskmine jälgimisaeg oli vaheanalüüsi ajaks 11,8 kuud (7,4 – 15,9 kuud), lõpp-analüüsi ajaks 13,2 kuud (7,1-24,6 kuud). Lõpp-analüüsi ajaks oli 92% (n = 459) patsientidest ravi saanud.
Esmane tulemusnäitaja	Üldine elulemus ( OS)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Üldine elulemus OS (PD-L1 TAP $\geq$ 5%)- 16.4 kuud, ehk 3.6 kuud pikem kui ainult keemiaraviga. HR= 0.71 (0.58-0.86)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressioonivaba elulemus (PFS)</li> <li>• Objektiivse ravivastuse määr (ORR)</li> <li>• Haiguse kontrolli määr</li> <li>• Kliinilise kasu määr</li> <li>• Aeg ravivastuseni</li> <li>• Ravivastuse kestus (DoR)</li> <li>• Kõrvaltoimete määr</li> </ul>
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p><b>Oluline üldise elulemuse (OS) paranemine:</b> Tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsioon näitas statistiliselt olulist ja kliiniliselt märkimisväärset elulemuse paranemist võrreldes platseebo ja keemiaravi kombinatsiooniga.</p> <p><b>Pikem progresseerumisvaba elulemus (PFS)</b> saavutamine: Tislelizumabi saanud patsientidel oli pikem haiguse progresseerumiseni kuluv aeg, mis näitab paremat haiguskontrolli.</p>

	<p><b>Effektiivne laiemale patsientide rühmale:</b> Erinevalt teistest immuunravideist, mis näitavad kasu peamiselt PD-L1-positiivsetel patsientidel, tõestas RATIONALE-305 tislelizumabi efektiivsust kõigil PD-L1 ekspressioonitasemetel.</p> <p><b>Hästi talutav:</b> Tislelizumabi ohutusprofiil oli kooskõlas teadaolevate immuunkontrollpunkti inhibiitoritega ning ravi oli hallatav tavapraktikas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Progressioonivaba elulemus (PFS) Tisle+ChT rühmas oli 7,2 kuud (95% CI: 5,8 – 8,4), Pl+ChT rühmas 5,9 kuud (95% CI: 5,6 – 7,0), HR = 0,68 (95% CI: 0,56 – 0,83)</li> <li>•Objektiivse ravivastuse määr (ORR) Tisle+ChT rühmas 52% (95% CI: 45 – 58), Pl+ChT rühmas 43% (95% CI: 37 – 49), HR = 1,45 (95% CI: 1,03 – 2,04)</li> <li>•Haiguse keskmine kontrolli määr Tisle+ChT rühmas 88% (95% CI: 84 – 92) ja Pl+ChT rühmas 83% (95% CI: 78 – 87)</li> <li>•Kliinilise kasu määr Tisle+ChT rühmas 64% (95% CI: 58 – 70) ja Pl+ChT rühmas 59% (95% CI: 53 – 65)</li> <li>•Aeg ravivastuseni 1,4 kuud</li> <li>•Ravivastuse kestus (DoR) Tisle+ChT rühmas 10,0 kuud (95% CI: 8,2 – 16,8), Pl+ChT 6,9 kuud (95% CI: 5,7 – 8,5)</li> <li>•Kõrvaltoimeid esines 97% Tisle+ChT rühma patsientidel ja 96% Pl+ChT rühma patsientidel .54% patsientidel ja Pl+ChT rühmas 50% patsientidel</li> </ul> <p>Sagedaseimad <math>\geq 3</math>. astme kõrvaltoimed olid Neutropeenia, trombopeenia mida esines võrdselt mõlemas uuringurühmas. Tõsiseid tüsistusi esines Tisle+ChT rühmas 23% ja Pl+ChT rühmas 15% patsiendil.</p> <p>Surмага lõppenud kõrvaltoimed Tisle+ChT rühmas 6 juhul ja Pl+ChT rühmas 2 juhul</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta. Peamised kõrvaltoimed on seotud keemiaraviga, Tislelizumab lisas raskeid ravitüsistusi minimaalselt. Ravimi kasumlikkus ületab ohu toksilisusele, elukvaliteedi langust ravi ajal ei täheldatud.

## 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kuivõrd publikatsioon III faasi uuringu tulemuste kohta avaldati 2024, siis kogemus maailmas on veel tagasihoidlik.

Veebis on leitavad esimesed publikatsioonid n.ö. reaalelus läbi viidud tulemustest, mis hindasid tislelizumabi efektiivsust ja ohutust. Märkimisväärne näide on retrospektiivne uuring, mis viidi läbi Hiinas Liaoningi Vähihaiglas ja Instituudis, kus keskenduti lokaalselt levinud või metastaatilise uroteeliaalse vähi patsientide ravile.

Selles uuringus said 33 patsienti tislelizumabi monoterapiana intravenoosselt annuses 200 mg iga kolme nädala järel. Tulemused näitasid, et objektiivne ravivastuse määr (ORR) oli 30,3% ja haiguse kontrolli määr (DCR) 42,4%. Keskmine progresseerumisvaba elulemus (PFS) oli 5,73 kuud ja keskmine elulemus (OS) 17,7 kuud.

Märkimisväärne on see, et 33,3% patsientidest esines ravi kõrvaltoimeid, mis olid raskusastmega 3 või kõrgemad, kuid ühtegi raviga seotud surma ei täheldatud. Need tulemused viitavad samuti, et tislelizumab on efektiivne ja talutav ka tavapraktika tingimustes kaugelearenenud uroteeliaalse vähi patsientidel. Allikas: PubMed

## 6. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Alternatiivideks esmareas on teised immuunkontrollpunkti inhibiitorid nagu pembrolizumab ja nivolumab, millel, mõlemal IA kategooria tõendusaste maovähi ravis. Erinevalt teistest immuunravi preparaatidest, mis näidanud kasu peamiselt PD-L1-positiivsetel patsientidel, tõestas RATIONALE-305 tislelizumabi efektiivsust **kõigil PD-L1 ekspressioonitasemetel**. Tislelizumabi efektiivsus kõigis PD-L1 alarühmades teeb sellest sobiva ravivõimaluse laiemale patsiendipopulatsioonile kui teised immuunkontrollpunkti inhibiitorid, mis on sageli piiratud ainult PD-L1-positiivsete patsientidega.

Alternatiiviks immuunravile on maovähi ravis kasutatavad keemiaravimid, mille efektiivsus on madalam võrreldes tislelizumabiga, ent toksilisus suurem.

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

Taotluses on kajastatud asjakohaselt ravijuhendeid (ESMO, NCCN). ESMO ravijuhendis on IA kategooriaga soovitud PD-L1>5% immuunravi kasutuseks, Paraku on ESMO ravijuhend [2] aastast 2022[3, 4] ja ei maini veel RATIONALE-305 uuringu tulemusi. Küll aga ESMO Kliinilise kasu skaalal on Tislelizumab hinnatud skaalal 3 – s.t. mõõduka efektiivsusega. Ka NCCN ravijuhend ootab veel uuendust RATIONALE-305 osas.

## 8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Kinnitan siinkohal, et taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta.

## 9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Kinnitan siinkohal, et taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta.

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 on asjakohased, Eestis teadaolevalt pole Tislelizumabiga ravi keegi veel saanud

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

Taotluses esitatud teenust vajavate haigete arvud ja prognoosid on adekvaatsed.

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

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

11.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

11.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

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

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

11.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

11.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

11.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

#### **12. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Patsiendi omaosalus ei ole kohaldatav.

#### **13. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

#### **14. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemusi.

#### **15. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Ei ole vaja lisamist.

#### **16. Kokkuvõte**

Tislelizumabi lisamine kompenseeritavate ravimite hulka vastab väärtuspõhise ravi põhimõtetele, pakkudes:

- **Pikaajaliste kulude vähendamist:** Parema elulemus ja haiguse progresseerumise edasilükkumine vähendavad hospitaliseerimise vajadust ja hilisemate, kulukamate ravide vajadust.

- **Patsientide elukvaliteedi parandamist:** Tõhusamad esmavaliku ravivõimalused aitavad paremini hallata ränka haigust, vähendades nii patsientide kui ka ravimeeskonna koormust.
- **Kulukusefektiivsuse parandamist:** Arvestades selle laiemat rakendatavust võrreldes PD-L1-sõltuvate immuunravidega, pakub tislelizumab kuluefektiivset strateegiat patsientide ravitulemuste parandamiseks – võib kaaluda PD-L1 testimisest loobumist selles haigete rühmas.

#### **Järeldus:**

Lähtudes RATIONALE-305 uuringu kliinilisest tõendusmaterjalist, täheldatud märkimisväärtetest elulemuse paranemistest ning vajadusest tõhusamate ravimeetodite järele mao- ja GEJ-vähi ravis, oleks tungivalt soovitatav lisada tislelizumab Tervisekassa poolt kompenseeritavate ravimite nimekirja. Selle hüvitamine parandaks mitte ainult maovähiga patsientide juurdepääsu efektiivsemale ravivõimalusele, vaid oleks kooskõlas tõendus põhise ja kulutõhusa tervishoiusüsteemi põhimõtetega.

#### **17. Kasutatud kirjandus**

1. Qiu, M.Z., et al., *Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial*. BMJ, 2024. **385**: p. e078876.
2. Narita, Y. and K. Muro, *Updated Immunotherapy for Gastric Cancer*. J Clin Med, 2023. **12**(7).
3. Lordick, F., et al., *Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2022. **33**(10): p. 1005-1020.
4. Ajani, J.A., et al., *Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2022. **20**(2): p. 167-192.