

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	Maovähi ravi tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsiooniga, 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 kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Taotluse eesmärk on tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni lisamine tervishoiuteenuste loetellu lokaalselt levinud või metastaatilise mitteresekteeritava mao- või mao ja söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks patsientidel, kelle kasvaja on HER2-negatiivne (*human epidermal growth factor receptor 2*) ja kes ei ole saanud varasemat süsteemset ravi kaugelearenenud kasvaja raviks.

Kolmanda faasi randomiseeritud topelt-pime kliiniline uuring **RATIONALE-305** (NCT03777657) näitas, et tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni kasutamisel saavutati **oluline kliiniline kasu** võrreldes platseebo + keemiaraviga, olenemata kasvaja PD-L1 ekspressioonitasemest [1]:

- **Üldine elulemus (OS) paranes PD-L1 TAP \geq 5% populatsioonis** tislelizumabi + keemiaravi kasutamisega: mediaanne OS paranes **3,6 kuu võrra** võrreldes platseebo + keemiaraviga (mediaanne OS vastavalt 16,4 kuud (95% CI: 13,6 – 19,1) ja 12,8 kuud (95% CI: 12,0 – 14,5)), HR = 0,71 (95% CI: 0,58 – 0,86); p=0,006.
 - **Ravikavatsuslikus (ITT) populatsioonis** pikendas tislelizumabi + keemiaravi kasutamine OS-i võrreldes platseebo + keemiaraviga **2,1 kuu võrra** (mediaanne OS vastavalt 15,0 kuud (95% CI: 13,6 – 16,5) ja 12,9 kuud (95% CI: 12,1 – 14,4)), **HR = 0,80** (95% CI 0,70 – 0,92), p=0,001.
- **Tislelizumabi kasutamisega paranes ka progressioonivaba elulemus (PFS):** PD-L1 TAP \geq 5% populatsioonis oli mediaanne PFS Tisle+ChT rühmas 7,2 kuud (95% CI: 5,8 – 8,4) ja Pl+ChT rühmas 5,9 kuud (95% CI: 5,6 – 7,0), HR = 0,68 (95% CI: 0,56 – 0,83);
 - ITT populatsioonis oli PFS tislelizumabi + keemiaraviga 6,9 kuud (95% CI: 5,7 – 7,2) ja platseebo + keemiaraviga 6,2 kuud (95% CI: 5,6 – 6,9), HR = 0,78 (95% CI: 0,67 – 0,90).
- Lisaks parandas tislelizumabi kasutamine numbriliselt ka objektiivse ravivastuse määra (ITT populatsioonis Tisle+ChT ja Pl+ChT rühmas vastavalt 47% versus 41%), haiguse kontrolli määra (90% versus 83%), kliinilise kasu määra (63% versus 59%) ning mediaanset ravivastuse kestust (8,6 kuud versus 7,2 kuud), kuigi erinevus ei olnud alati statistiliselt oluline.

Kokkuvõttes on tislelizumab uus ja oluline esmavaliku ravivõimalus maovähi ravis, mis parandab ravivastust, pikendab elulemust, säilitab elukvaliteeti ja omab aktsepteeritavat ohutusprofiili.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Tislelizumab kombinatsioonis plaatina- ja fluoropürimidiinipõhise keemiaraviga on näidustatud HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) negatiivse lokaalselt levinud mitteresekteeritava või metastaatilise mao- või mao ja söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon on TAP skooriga \geq 5%.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

C16 – Mao pahaloomuline kasvaja

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Käesolev taotlus käsitleb **mao- ning mao ja söögitoru ühenduskoha kartsinoomi esimese rea ravi.**

Haiguse ülevaade

Maovähk on üks levinuimaid vähivorme maailmas, adenokartsinoomid moodustavad maovähi juhtudest umbes 90%.

Maovähk on viies kõige sagedamini diagnoositud vähivorm ja surmapõhjusena kasvajatest neljandal kohal, moodustades 2020. aastal 5,6% kõikidest uutest vähidiagnoosidest ning 7,7% vähisurmatest maailmas [2]. 90-95% maovähi juhtudest on adenokartsinoomid [3,4], ülejäänud 5-10% moodustavad mitmed harva esinevad histoloogilised variandid (mitte-Hodgkin-i lümfoom sealhulgas limaskestaga seotud lümfikoe lümfoom, gastrointestinaalne stromaalne kasvaja, leiomyosarkoom ja erinevad kartsinoomid) [5]. Maovähki esineb rohkem meestel, erinevus on kuni kahekordne [2,6,7]. Piirkonniti on maovähi levimus väga erinev, olles kõrgeim Ida-Aasias ning Ida-Euroopas [6,8].

Epidemioloogia

Ligi pool maovähi juhtudest diagnoositakse kauglearenenud staadiumis, mis tähendab oluliselt kehvemat elulemuse prognoosi.

2021. aastal registreeriti Eestis kokku 8224 vähi esmajuhtu, millest maovähi (C16) juhte oli 342, moodustades 4,2% kõigist vähidiagnoosidest. Esmadiagnoositud patsientidest 55% (n=189) olid mehed ning 45% naised (n=153) [9]. Ligi pool maovähi juhtudest diagnoositakse III või IV staadiumis (**Tabel 1**) [10].

Tabel 1. Maovähi esmajuhtude jaotus leviku järgi diagnoosimisel Eestis 2021. aastal.

Esmajuhud, n	Mehed (n=189)	Naised (n=153)	Kokku (n=342)
<i>Levik diagnoosi ajal:</i>	%	%	%
Lokaalne (I)	22,2%	31,4%	26,3%
Piirkondlike lümfisõlmede haaratus (II)	16,4%	8,5%	12,9%
Naaberelundite haaratus (III)	7,9%	6,5%	7,3%
Kaugmetastaasid (IV)	34,4%	27,5%	31,3%
Täpsustamata	19,0%	26,1%	22,2%
Kokku III + IV staadium	42,3%	34,0%	38,6%
Kokku III + IV staadium, jättes välja täpsustamata juhud	52,3%	46,0%	49,6%

Perioodil 2017-2021 oli maovähi vanuse järgi standardiseeritud ühe- ja viieaastane suhteline elulemus vastavalt meestel 53% ja 30%, naistel 50% ja 28% [10]. Elulemus on seda kehvem mida hilisemas staadiumis on haigus diagnoositud (**Tabel 2**).

Tabel 2. Maovähi ühe, viie ja kümne aasta suhteline vähielulemus (%) leviku järgi Eestis 2017–2021 sõltuvalt staadiumist [10].

	1-aasta elulemus	5-aasta elulemus	10-aasta elulemus
Lokaalne (I)	87%	74%	70%
Naaberelundite haaratus (III)	72%	38%	30%
Kaugmetastaasid (IV)	26%	3%	3%

Patogenees ja riskifaktorid

Maovähk tekib mitmete geneetiliste ja keskkonnast tulenevate tegurite koosmõju tulemusena.

Maovähi patofüsioloogia on keeruline ja paljudest teguritest sõltuv. Keskkonnast tulenevate tegurite mõjul käivituvad põletikulised protsessid, mille tulemusena areneb normaalsest mao limaskestast läbi mitmete etappide maovähk [11].

Üheks olulisemaks riskifaktoriks maovähi puhul on geneetiline eelsoodumus, ligi 10% patsientide puhul on tegu perekondliku agregatsiooniga ning ligi 3% patsientidel suudetakse päritud geneetiline eelsoodumus tuvastada [3]. Lisaks on olulisteks riskiteguriteks toitumisharjumused (suurenenud soola, töödeldud lihatoodete, alkoholi ja nitraatide tarbimine, vähenenud puu- ja köögiviljade hulk toidus), suitsetamine [3,11], *Helicobacter pylori* ja Epstein-Barr viiruse (EBV) infektsioonid [12], ülekaal, A-veregrupp, sotsiaalmajanduslik olukord [11], vanus (suurenenud risk > 65-aastastel), eelnevad maooperatsioonid ja pernitsioosne aneemia [13].

Kliiniline pilt

Varajases staadiumis maovähki iseloomustavad puuduvad või väga üldised sümptomid, haiguse progresseerudes sümptomid ägenevad ning muutuvad spetsiifilisemaks.

Varajases staadiumis on maovähk tihti asümptomaatiline [3] või esinevad väga üldised sümptomid nagu seedehäired, ebamugavustunne kõhus, puhitus, kerge iiveldus, isutus ja kõrvetised [14]. Hilisemates staadiumites muutuvad sümptomid spetsiifilisemaks ning sõltuvad suuresti sellest, kuhu piirkonda vähk on levinud. Tavalisemateks sümptomiteks on düsfaagia, asteenia (jõuetus), seedehäired, oksendamise, kehakaalu langus, varajane küllastustunne, veri väljaheites, kõhuvalu, neelamisraskused ja/või rauavaegusaneemia [13,15].

Kliinilise staadiumi määramine

Maovähi kliiniliste staadiumite määramisel kasutatakse 8. väljaannet AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) määramissüsteemist (TNM klassifikatsioon) [3,4,16]. TNM raamistik hindab kasvaja suurust ja omadusi (T=*tumour*, kasvaja), vähi leviku ulatust lokaalsesse lümfisõlmede süsteemi (N=*node*, lümfisõlm) ja metastaaside olemasolu kaugemates kudedes või organites (M = *metastasis*, metastaas). TNM komponentide tulemustel määratakse üldine staadium 0 kuni IV. Tisellezumab on näidustatud mitteresekteeritavale mao- ning mao ja söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomile naaberelundite haaratusega, mis vastab staadiumile IIIB/IIIC (AJCC 7. väljaandes ühendatud kui IIIB) ja on levinud lähedalasuvatesse lümfisõlmedesse, ning metastaatilisele staadiumile, mis vastab staadiumile IVA/IVB (AJCC 7. väljaandes ühendatud kui IV) ja on levinud kaugemalasuvatesse lümfisõlmedesse ja/või organitesse.

Prognosis

Maovähk diagnoositakse tihti alles hilises haiguses staadiumis, mis halvendab oluliselt nende prognoosi, metastaseerunud haiguse puhul jääb 5-aasta elulemuse määr alla 10%.

Enamasti on maovähk kehva prognoosiga kuna tihti diagnoositakse patsiendid kaugelearenenud staadiumis [4]. Ligikaudu 60% maovähi patsientidest ei kvalifitseeru hilise staadiumi või kaasuvate haiguste tõttu kuratiivse ravi saamiseks [3]. Maovähk on maailmas vähisurmade põhjustajana neljandal kohal [2], 5-aasta elulemus jääb maailmas 2014 – 2020 andmete järgi 36% juurde [17], Eestis on see 2017-2021 aasta andmete järgi 29% [10]. Patsientide elulemus on seda kehvem mida hilisemas staadiumis on haigus diagnoositud- 5-aasta elulemus on lokaalse maovähi puhul 75%, regionaalse leviku puhul 36% ning metastaasidega haiguse puhul ainult 7% [17], Eestis on 2017-2021 aasta andmete põhjal 5-aasta elulemus lokaalse maovähi puhul 74%, lokaalselt levinud maovähi puhul 38% ning metastaasidega haiguse puhul 3% (Tabel 2) [10].

Ravimeetodid

Kaugelearenenud haiguse puhul on ravi eesmärgiks on elulemuse pikendamine, vähiga seotud sümptomite leevendamine ja elukvaliteedi parandamine, selleks kasutatakse keemiaravi, millele lisatakse toimeaineid vastavalt kasvaja omadustele.

Mitteresetseeritav lokaalselt levinud, retsidiiveerunud või metastaatiline maovähk ei ole tänasel päeval ravitav, patsientidele võimaldatakse palliatiivset ja parimat toetavat ravi [3]. Kaugelearenenud maoning mao ja söögitoru ühenduskoha vähi ravi eesmärgiks on elulemuse pikendamine, vähiga seotud sümptomite leevendamine ja elukvaliteedi parandamine [3,18]. Ravivalik sõltub sellisel juhul mitmesuguste biomarkerite esinemisest, sealhulgas PD-L1 (programmeeritud rakusurma ligand 1, *programmed cell death ligand 1*) ekspressioonitase, HER2 (inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2, *human epidermal growth factor receptor 2*), mikrosatelliitide ebastabiilsuse ja valepaardumisreparatsiooni staatused [18].

Euroopas määratakse lokaalselt levinud või metastaatilise söögitoru-, söögitoru ja mao ühenduskoha või mao adenokartsinoomi (staadium \geq IIIB) ravi peamiselt Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Seltsi (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) poolt avaldatud juhiste järgi [19].

HER2-negatiivse kasvaja korral on kõikidele patsientidele soovitatud plaatinat (oksaliplatiin või tsisplatiin) ja fluoropürimidiini sisaldav keemiaravi (5-FU [5-fluorouratsiil], kapetsitabiin või S-1 [tegafuur+gimeratsiil+oteratsiil]), soovitus tugevuseks I,A.

Lisaks on vastavalt kasvaja histoloogiale soovitatud raviskeemi lisada:

	Soovitus	Soovituse tugevus
PD-L1 CPS \geq 5	Lisada nivolumab või pembrolizumab	I,A
PD-L1 CPS 1-4	Kaaluda nivolumabi või pembrolizumabi lisamist	B
Claudin 18.2 positiivne \geq 75% IHC 2+ või 3+	Lisada zolbetuksimab	I,A
dMMR/MSI-H	Lisada nivolumab või pembrolizumab	II,A
Claudin 18.2-, MMR-, PD-L1-negatiivne (CPS < 1)	Lisada dotsetakseel (valitud patsientidele)	I,C

CPS, kombineeritud positiivne skoor (combined positive score); dMMR, valepaardumisreparatsiooni geeni defekt (deficient mismatch repair); MSI-H, mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsus (microsatellite instability-high).

Väga valitud patsientidele võidakse soovitada lisaks radikaalset resektsiooni.

Eestis on HER2-negatiivse maovähiga patsientidele kättesaadav praegusel hetkel ainult keemiaravi, ükski PD-L1 raja vastane antikeha hetkel maovähi ravis soodustatud ei ole [20].

Katmata ravivajadus

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

Mitteresetseeritava kaugelearenenud maovähi kõige laialdasemalt kasutatav ravivõimalus on hetkel fluoropürimidiini ja tsisplatiini sisaldav keemiaravi, mis aga ei pikenda patsientide elulemust olulisel määral ning põhjustab samal ajal märkimisväärsed kõrvaltoimeid. Raviedu piirab maovähi geneetiline keerukus ja heterogeensus. Seetõttu on tungiv vajadus rakendada täppismeditsiini haiguse juhtimisel, et tagada patsientidele kõige sobivam ravi [21].

PD-L1 raja vastu suunatud immunoteraapiad on kliinilistes uuringutes näidanud kasu patsientide elulemusele võrreldes keemiaraviga, viidates immuunravi kasulikkusele kaugelearenenud maovähiga patsientide ravis [22,23].

Kuigi Euroopa ravijuhistes on maovähi ravis soovitatud teatud juhtudel kasutada nii nivolumabi kui pembrolizumabi [19], ei ole Eestis maovähi patsientidele kumbki soodustatud ravimite valikus, jättes ainsaks ravivõimaluseks keemiaravi. PD-L1 raja vastaste ravimite lisamine ravivalikutesse parandaks patsientide ravivõimalusi ja aitaks kaasa üldise elulemuse pikendamisele.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnadeks olid „*tislelizumab gastric cancer*“ ning piiranguks „*clinical trial*“, valikukriteeriumiks oli III-faasi uuringud.

Otsingu tulemusena leiti 1 vaste:

- Qiu, MZ 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 May 28;385:e078876. doi: 10.1136/bmj-2023-078876 [1].

Käesolev taotlus põhineb **RATIONALE-305** (NCT03777657; Qiu et al 2024) uuringule, mis oli randomiseeritud topelt-pime 3. faasi kliiniline uuring, milles hinnati varasemalt ravimata mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilises staadiumis maovähi patsientide seas tislelizumabi ja kemoteraapia kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust võrreldes platseebo ja keemiaravi kombinatsiooniga.

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-305** hõlmas histoloogiliselt kinnitatud IIIB või IV staadiumi mao- või mao ja söögitoru ühenduskoha kartsinoomiga patsiente, kelle kasvaja oli HER2-negatiivne (*human epidermal growth factor receptor 2*), kes ei olnud saanud varasemat süsteemset ravi kaugelearenenud kasvaja raviks, kelle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor oli 0-1 ning haigus oli mõõdetav (RECIST versioon 1.1 alusel).

Uuringusse kaasati 997 patsienti, kes said randomiseeritult ühte kahest raviskeemist:

- Tislelizumab + keemiaravi (n = 501, **Tisle+ChT**)
- Platseebo + keemiaravi (n = 496, **PI+ChT**)

Keemiaravi oli mõlemas raviskeemis sõltuvalt uurija valikust kas oksaliplatiin ja kapetsitabiin või tsisplatiin ja 5-fluorouratsiil.

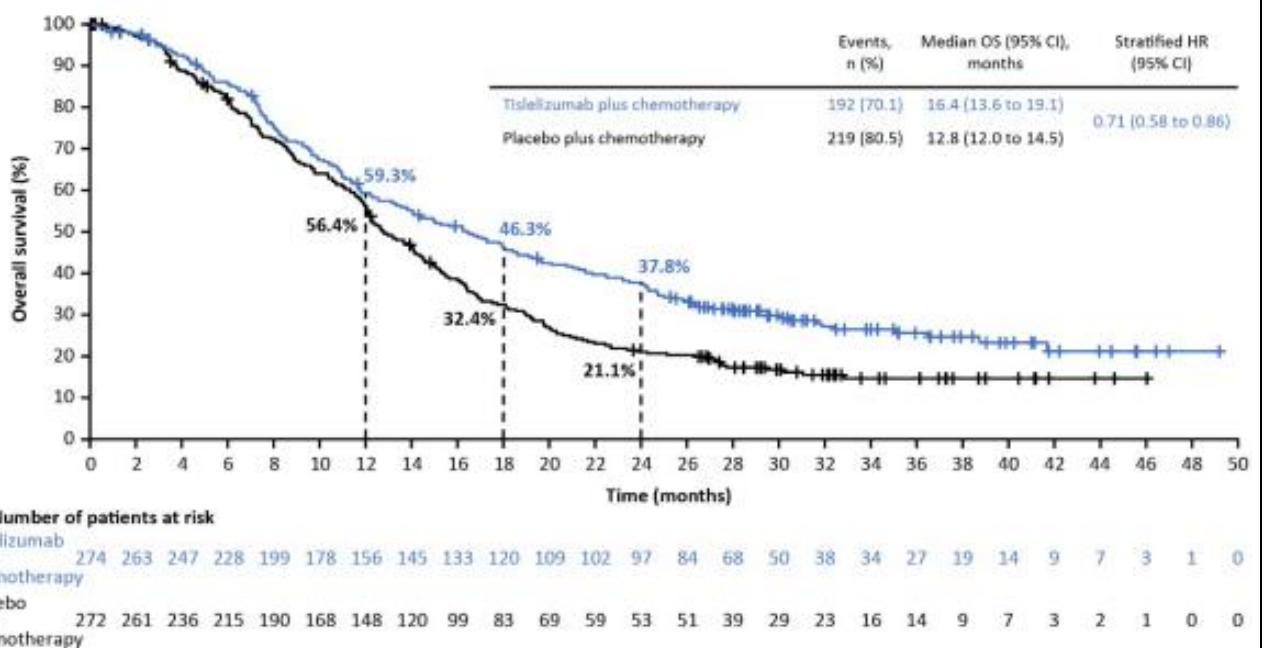
3 patsienti Tisle+ChT ja 2 patsienti PI+ChT rühmas olid randomiseeritud kuid ei saanud ravi, need patsiendid kaasati ravikavatsuslikku populatsiooni (ITT, *intention to treat*) kuid jäeti välja kõrvaltoimete analüüsist.

	<p>Patsientide keskmised ravieelsed näitajad olid ITT populatsioonis ravirühmade vahel üldiselt tasakaalus.</p> <p>Kogupopulatsioonis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediaanne vanus oli Tisle+ChT rühmas 60 ja Pl+ChT rühmas 61 aastat. • 69,4% patsientidest olid mehed, 30,6% naised. • 75,0% patsientidest olid Aasiast, 25,0% Euroopast ja Põhja-Ameerikast. • 32,4% osalejatest olid ravieelne ECOG staatus oli 0 ja 67,6% osalejatest oli ECOG 1. • 80% patsientidel esines maovähk, 20% patsientidel mao ja söögitoru ühenduskoha vähk. • 98,7% patsientidel oli metastaatiline haigus. • 67% patsientidel esines 0 – 2 metastaasi paiget ja 33% patsientidel ≥ 3 paiget. • 38%-l patsientidest esines uuringusse sisenedes maksa- ning 44%-l kõhukelme metastaase. • 89% patsientidest oli kasvaja mikrosatelliitide staatus MSI-L/MSS/pMMR (<i>microsatellite instability low/ microsatellite stable/ mismatch repair-proficient</i>), 4% patsientide kasvaja oli MSI-H/dMMR (<i>microsatellite instability high/ mismatch repair-deficient</i>) ning 7% patsientidel teadmata staatusega. • PD-L1 taseme kasvajapiirkonna positiivsuse (TAP, <i>tumor area positivity</i>,) skoor kasvajarakkudel oli 45,2% patsientidel $<5\%$ ning 54,8% patsientidel $\geq 5\%$. • Uuriija valitud keemiaravina määrati 93,4% uuringu patsientidele oksaliplatiini ja kapetsitabiini ning 6,6% patsientidele tsisplatiini ja 5-fluorouratsiili kombinatsioon. • Osad patsiendid olid enne kaugelearenenud haiguse diagnoosi saanud ravi: <ul style="list-style-type: none"> ○ 20,8% patsientidest olid saanud vähemalt ühe adjuvant-/neoadjuvantravi ○ 27,3% patsientidest olid läbinud gastrektoomia või söögitoru resektsiooni.
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Kõik patsiendid said intravenoosselt 200mg tislelizumabi iga kolme nädala tagant, lisaks said nad vastavalt uuriija otsusele ühte kahest keemiaravi skeemist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kapetsitabiin 1000mg/m² kaks korda päevas päevadel 1-14 + oksaliplatiin 130mg/m² päeval 1 kolmenädalases ravitsükklis. • 5-fluorouratsiil 800mg/m² päevadel 1-5 + tsisplatiin 80mg/m² päeval 1 kolmenädalases ravitsükklis.

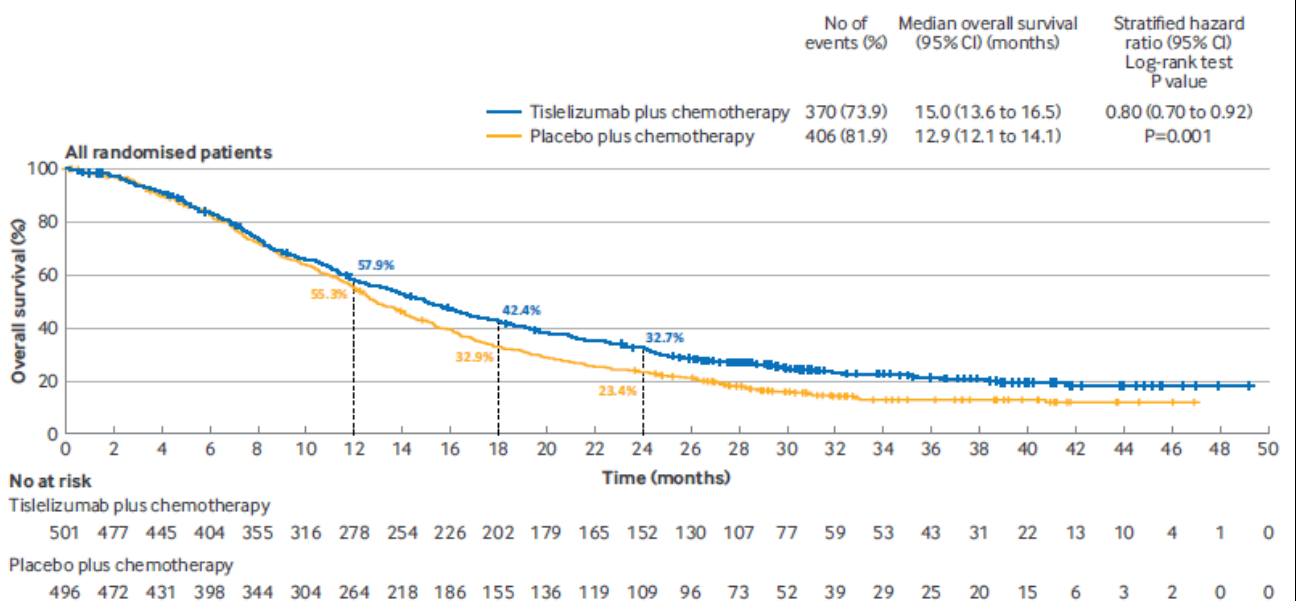
	<p>Patsientidele manustati tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni kuni 6 tsükli, peale mida jätkati ravi ainult tislelizumabiga kuni progressiooni või talumatu toksilisuse tekkeni. Keemiaravi skeemina oksaliplatiini ja kapetsitabiini saanud patsientidele võidi manustada kuni tislelizumabi ravi lõpuni kapetsitabiini säilitusravi.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Kõik patsiendid said intravenoosselt platseebot iga kolme nädala tagant, lisaks said nad vastavalt uurija otsusele ühte kahest keemiaravi skeemist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kapetsitabiin 1000mg/m² kaks korda päevas päevadel 1-14 + oksaliplatiin 130mg/m² päeval 1 kolmenädalases ravitsükli. • 5-fluorouratsiil 800mg/m² päevadel 1-5 + tsiplatiin 80mg/m² päeval 1 kolmenädalases ravitsükli. <p>Patsientidele manustati platseebo ja keemiaravi kombinatsiooni kuni 6 tsükli, peale mida jätkati platseebo manustamist kuni progressiooni või talumatu toksilisuse tekkeni. Keemiaravi skeemina oksaliplatiini ja kapetsitabiini saanud patsientidele võidi manustada kuni platseebo manustamiste lõpuni kapetsitabiini säilitusravi.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Mediaanne jälgimisaeg oli vaheanalüüsiks oli 11,8 kuud (interkvartaalne vahemik 7,4 – 15,9 kuud), lõpp-analüüsi ajaks 13,2 kuud (interkvartaalne vahemik 7,1-24,6 kuud). Lõpp-analüüsi ajaks oli 92% (n = 459) patsientidest Tisle+ChT rühmas ning 95% (n = 470) patsientidest Pl+ChT rühmas uuringu ravi lõpetanud.</p> <p>Peale 2 aastat uuringuravi saamist võidi patsientidel, kellel saavutati täielik ravivastus, osaline ravivastus või haiguse stabiliseerumine, ravi tislelizumabiga või platseeboga lõpetada, olenevalt uurija hinnangust patsiendi kliinilise kasu ja riski osas.</p> <p>Kasvajad hinnati kompuutertomograafia või magnetresonantstomograafia abil iga 6 nädala tagant esimese 48 nädala jooksul, seejärel iga 9 nädala järel. Kõrvaltoimeid jälgiti ravi algusest kuni 30 päeva möödumiseni viimasest ravidoosist, immuunsusega seotud kõrvaltoimeid kuni 90 päeva möödumiseni viimasest ravidoosist.</p>
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	<p>Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus (OS, overall survival), seda nii ITT kui PD-L1 TAP ≥ 5% populatsioonis.</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Tislelizumabi kasutamine parandas üldist elulemust oluliselt nii ITT kui ka PD-L1 TAP > 5% populatsioonis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS lõpp-analüüs PD-L1 TAP ≥ 5% alarühmas: <ul style="list-style-type: none"> ○ OS mediaan Tisle+ChT rühmas 16,4 kuud (95% CI: 13,6 – 19,1) vs. Pl+ChT rühmas 12,8 kuud (95% CI: 12,0 – 14,5), HR = 0,71 (95% CI: 0,58 – 0,86); p=0,006 (Joonis 1). ○ 24-kuu OS oli Tisle+ChT rühmas 37,8% (95% CI: 31,9 – 43,6) ja Pl+ChT rühmas 21,1% (95% CI: 16,3 – 26,3). • OS lõpp-analüüs ITT populatsioonis:

- OS mediaan Tisle+ChT rühmas oli **15,0 kuud** (95% CI: 13,6 – 16,5) vs. Pl+ChT rühmas **12,9 kuud** (95% CI: 12,1 – 14,1), **HR = 0,80** (95% CI: 0,70 – 0,92), p=0,001 (Joonis 2).
- 24-kuu OS oli Tisle+ChT rühmas 32,7% ja Pl+ChT rühmas 23,4%.

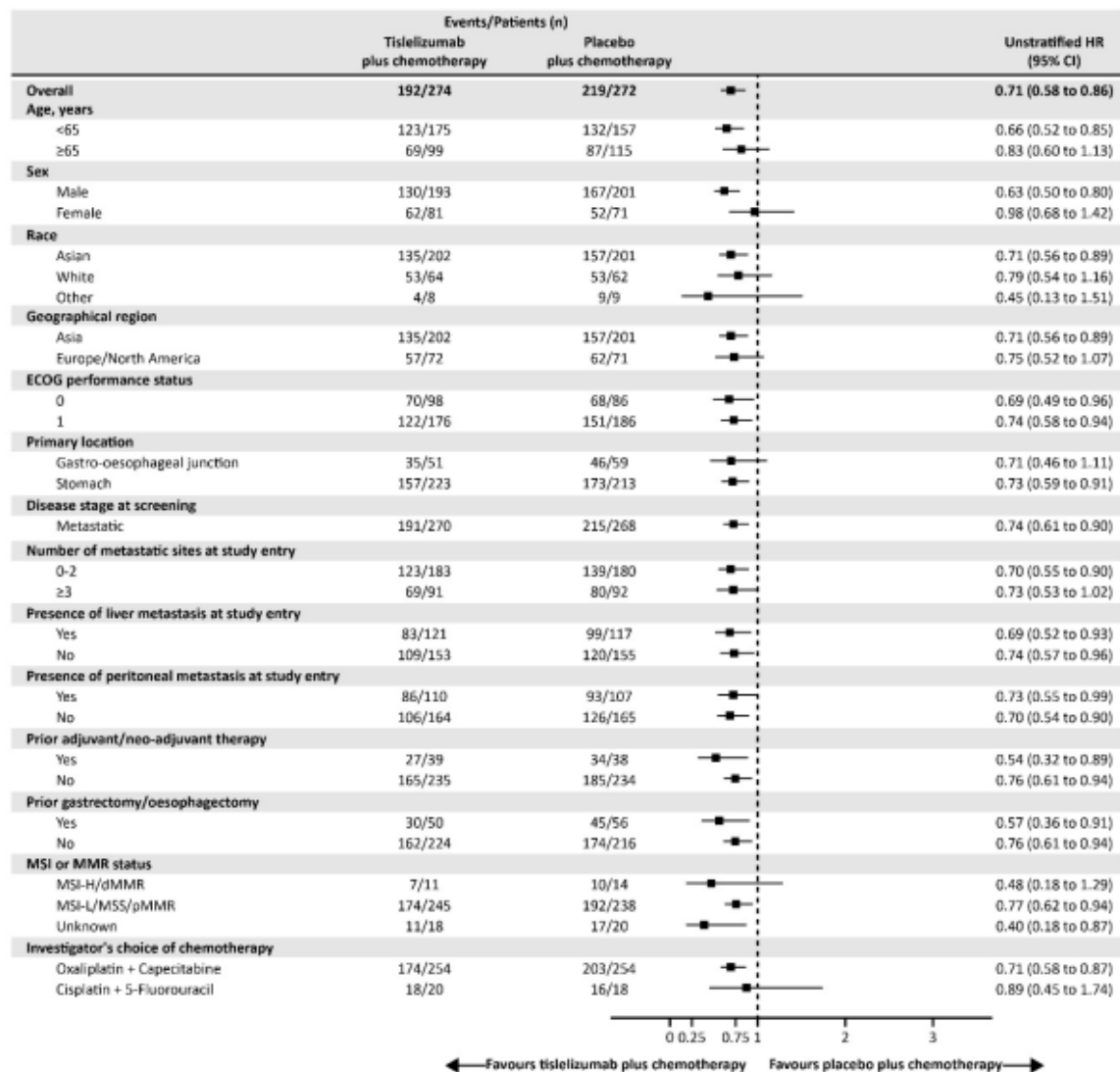
Üldise elulemuse tulemused soosisid lõppanalüüsis järjekindlalt Tisle+ChT rühma patsiente võrreldes Pl+ChT rühmaga PD-L1 TAP $\geq 5\%$ populatsiooni mitmes patsientide alarühmas (Joonis 3) ja kõigi randomiseeritud patsientide puhul (Joonis 4).



Joonis 1. OS PD-L1 TAP $\geq 5\%$ alarühmas, lõppanalüüs.



Joonis 2. OS ITT populatsioonis, lõppanalüüs.



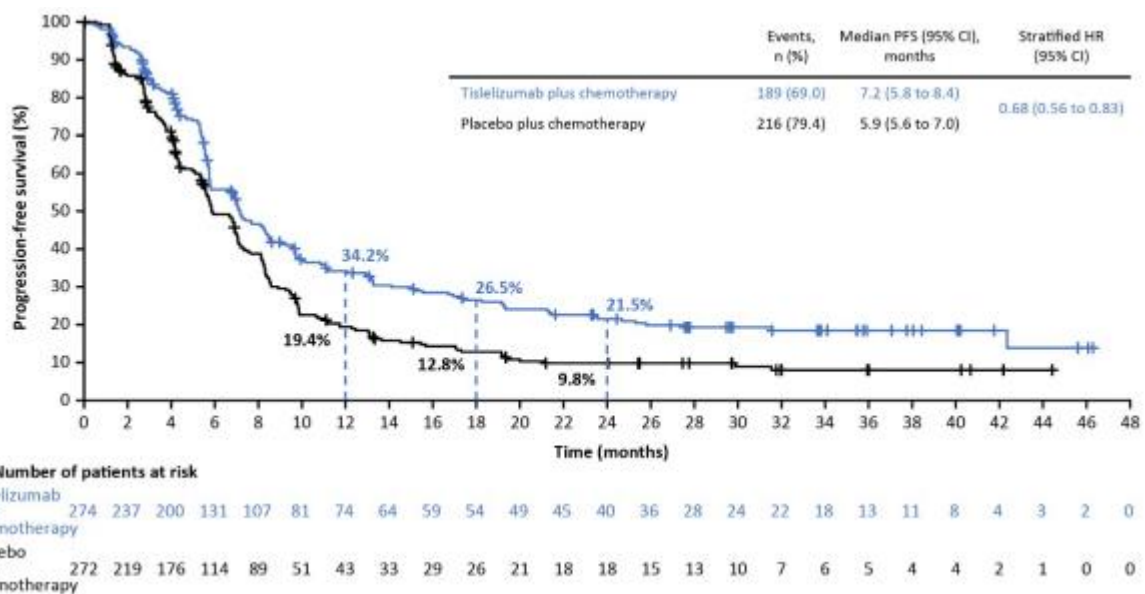
Joonis 3. OS PD-L1 ≥ 5% populatsiooni alarühmades, lõppanalüüs.

	<ul style="list-style-type: none"> • Kõrvaltoimete esinemine
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<ul style="list-style-type: none"> • Tislelizumabi kasutamine parandas PFS-i nii ITT kui ka PD-L1 TAP > 5% populatsioonis: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lõpp-analüüsis paranes PFS oluliselt PD-L1 TAP \geq 5% populatsioonis, mediaanne 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) (Joonis 5). ○ ITT populatsioonis suurendas tislelizumabi kasutamine samuti PFS-i: mediaanne PFS Tisle+ChT rühmas oli 6,9 kuud (95% CI: 5,7 – 7,2), Pl+ChT rühmas 6,2 kuud (95% CI: 5,6 – 6,9), HR = 0,78 (95% CI: 0,67 – 0,9) (Joonis 6). • ORR paranes tislelizumabi kasutamisega numbriliselt (statistiliselt mitteolulisel määral): <ul style="list-style-type: none"> ○ Lõppanalüüsis oli PD-L1 TAP \geq 5% populatsioonis mediaanne 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). ○ ITT populatsioonis vastavalt 47% (95% CI: 43 – 52) ja 41% (95% CI: 36 – 45), HR = 1,33 (95% CI: 1,03 – 1,72) (Tabel 3). • Haiguse kontrolli määr paranes numbriliselt: <ul style="list-style-type: none"> ○ PD-L1 TAP \geq 5% populatsioonis oli mediaanne kontrolli määr Tisle+ChT rühmas 88% (95% CI: 84 – 92) ja Pl+ChT rühmas 83% (95% CI: 78 – 87) (vaheanalüüs); ○ ITT populatsioonis vastavalt 90% (95% CI: 87 – 92) ja 83% (95% CI: 80 – 86) (lõppanalüüs) (Tabel 3). • Kliinilise kasu määr paranes numbriliselt: <ul style="list-style-type: none"> ○ PD-L1 TAP \geq 5% populatsioonis oli (mediaanne) kasu määr Tisle+ChT rühmas 64% (95% CI: 58 – 70) ja Pl+ChT rühmas 59% (95% CI: 53 – 65) (vaheanalüüs); ○ ITT populatsioonis vastavalt 63% (95% CI: 59 – 67) ja 59% (95% CI: 54 – 63) (lõppanalüüs) (Tabel 3). • Mediaanne aeg ravivastuseni (patsientidel, kellel oli täielik või osaline ravivastus) oli nii PD-L1 TAP \geq 5% kui ITT populatsioonis mõlemas ravirühmas 1,4 kuud (Tabel 3). • Ravivastuse kestus paranes tislelizumabi kasutamisega: <ul style="list-style-type: none"> ○ PD-L1 TAP \geq 5% populatsioonis oli mediaanne DoR lõppanalüüsi ajal Tisle+ChT rühmas 10,0 kuud (95% CI: 8,2 – 16,8), Pl+ChT 6,9 kuud (95% CI: 5,7 – 8,5) (Tabel 3, Joonis 7).

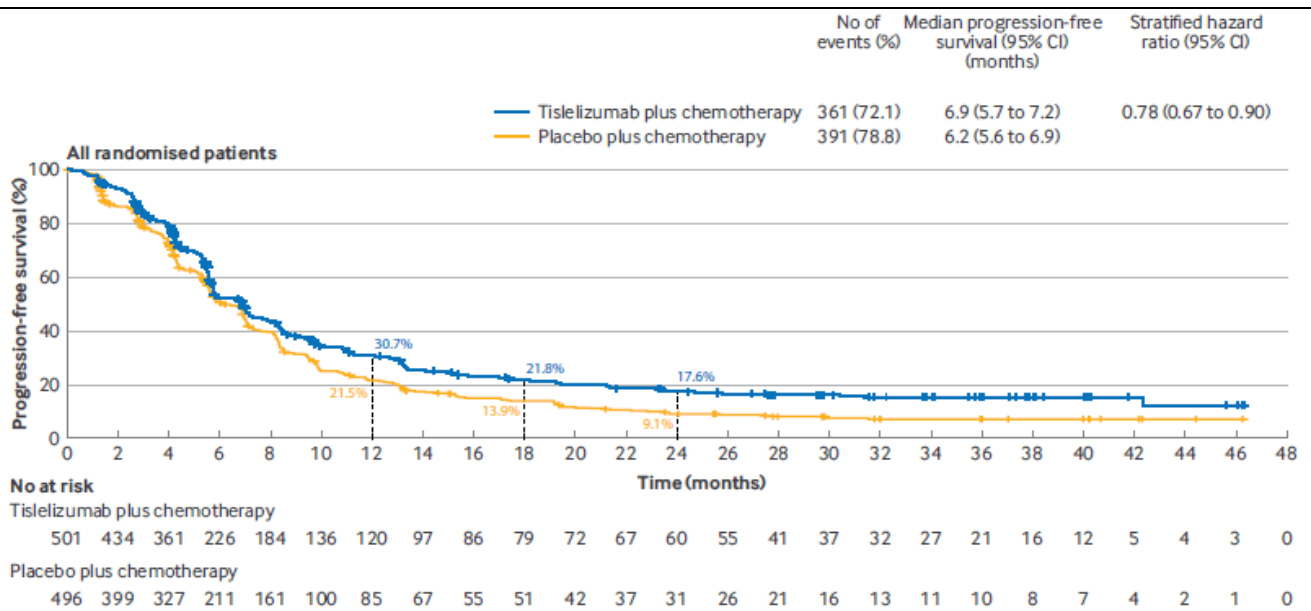
- ITT populatsioonis oli mediaanne DoR Tisle+ChT rühmas 8,6 kuud (95% CI: 7,9 – 11,1) ja PI+ChT rühmas 7,2 kuud (95% CI: 6,0 – 8,5) (Tabel 3).

- **Kõrvaltoimeid** esines enamikel patsientidel:

- Vähemalt 1 raviga seotud kõrvaltoime (TRAE, *treatment-related adverse event*) esines 97% Tisle+ChT rühma patsientidel (n=483) ja 96% PI+ChT rühma patsientidel (n=476).
- Raskusastmega ≥ 3 kõrvaltoimeid esines Tisle+ChT rühmas 54% patsientidel (n=268) ja PI+ChT rühmas 50% patsientidel (n=246).
- Sagedaseimad ≥ 3 . astme kõrvaltoimed olid alanenud neutrofiilide arv (12% Tisle+ChT rühmas ja 12% PI+ChT rühmas), alanenud trombotsüütide arv (vastavalt 11% ja 12%), neutropeenia (7% ja 7%) ning aneemia (5% ja 7%).
- Tõsised TEAE-d olid Tisle+ChT rühmas 23% (n=113) ja PI+ChT rühmas 15% (n=72) patsiendil.
- Kõrvaltoimeid, mis tingisid ravi katkestamise, esines 16% (Tisle+ChT) ja 8% (PI+ChT) patsientidest, ravi annuse muutmise 71% (Tisle+ChT) ja 72% (PI+ChT) patsientidel.
- Surma põhjustasid kõrvaltoimed Tisle+ChT rühmas kuuel patsiendil (1,2%) ja PI+ChT rühmas kahel (0,4%) patsientidel.



Joonis 5. PFS PD-L1 TAP $\geq 5\%$ alarühmas, lõppanalüüs.

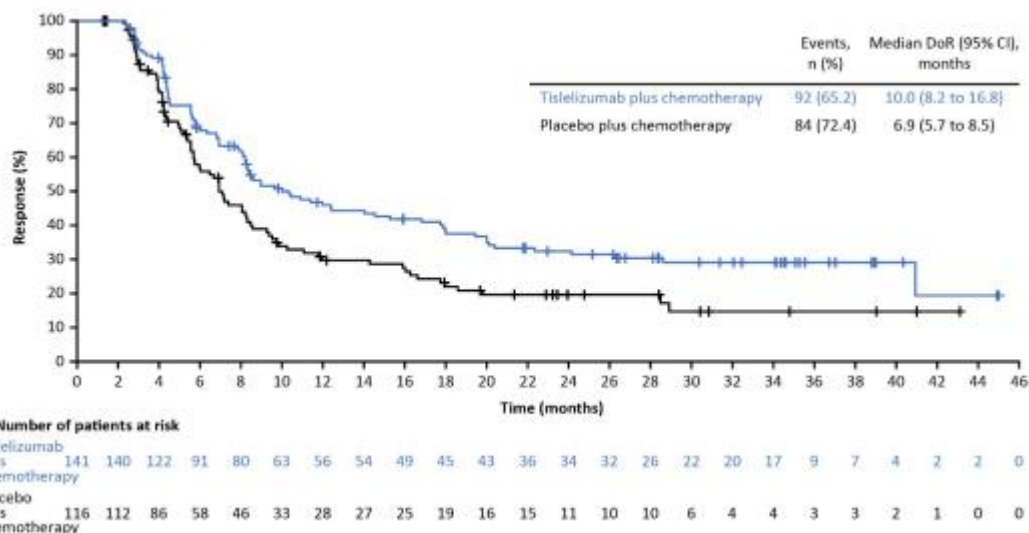


Joonis 6. PFS ITT populatsioonis, lõppanalüüs.

Tabel 3. Ravivastus PD-L1 TAP \geq 5% populatsioonis (vaheanalüüs) ja ITT populatsioonis (lõppanalüüs)

	PD-L1 TAP score \geq 5% population*		All randomised patients†	
	Tislelizumab plus chemotherapy arm (n=274)	Placebo plus chemotherapy arm (n=272)	Tislelizumab plus chemotherapy arm (n=501)	Placebo plus chemotherapy arm (n=496)
Confirmed objective response rate, n (%) (95% CI)	138 (50 (44 to 56))	117 (43 (37 to 49))	237 (47 (43 to 52))	201 (41 (36 to 45))
Odds ratio (95% CI)*	1.36 (0.97 to 1.92); P=0.08		1.33 (1.03 to 1.72)	
Best overall response, n (%)				
Complete response	9 (3)	5 (2)	19 (4)	19 (4)
Partial response	129 (47)	112 (41)	218 (44)	182 (37)
Stable disease [‡]	104 (38)	109 (40)	213 (43)	212 (43)
Progressive disease	12 (4)	32 (12)	23 (5)	55 (11)
Undetermined**	20 (7)	14 (5)	28 (6)	28 (6)
Disease control rate, n (%) (95% CI)	242 (88 (84 to 92))	226 (83 (78 to 87))	450 (90 (87 to 92))	413 (83 (80 to 86))
Clinical benefit rate, n (%) (95% CI)	176 (64 (58 to 70))	161 (59 (53 to 65))	316 (63 (59 to 67))	292 (59 (54 to 63))
Median duration of response, months (95% CI) [§]	9.0 (8.2 to 19.4)	7.1 (5.7 to 8.3)	8.6 (7.9 to 11.1)	7.2 (6.0 to 8.5)
Median time to response, months (range) [§]	1.4 (0.9 to 11.3)	1.4 (1.0 to 17.5)	1.4 (0.9 to 13.4)	1.4 (1.0 to 17.5)

* Andmete kuupäev: 8. oktoober 2021. † Andmete kuupäev: 28. veebruar 2023.



Joonis 7. Ravivastuse kestus, PD-L1 TAP \geq 5% populatsioon, lõppanalüüs.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Pneumoonia, aneemia, trombotsütopeenia, neutropeenia, lümfopeenia, hüpotüreos, hüpertüreos, hüperglükeemia, hüponatreemia, hüpokaleemia, köha, düspnoe, pneumoniit, iiveldus, kõhulahtisus, lööve, aralgia, väsimus, isu langus, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, bilirubiinisalduse suurenemine veres, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres, kreatiniini sisalduse suurenemine veres.
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Suhkurtõbi, müokardiit, hüpertensioon, stomatiit, koliit, hepatiit, sügelus, müalgia, artriit, infusiooniga seotud reaktsioonid.
Rasked kõrvaltoimed	Tislelizumabi saavatel patsientidel on teatatud rasketest 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. Uuringus RATIONALE-305 [1] olid sagedasemad 3. või 4. astme raviga seotud kõrvaltoimed vähenenud neutrofiilide arv (11,8%), vähenenud trombotsüütide arv (11,2%), neutropeenia (6,6%), aneemia (5,0%), trombotsütopeenia (3,0%), vähenenud leukotsüütide arv (3,0%), peopesade ja jalataldade punetus ja ärritus (3,0%), isutus (2,8%), iiveldus (2,6%), kõhulahtisus (2,4%), kõrgenenud apartaat-aminotransferaasi tase (2,6%), oksendamine (2,2%), asteenia (2,0%), kurnatus (1,8%), kõrgenenudalaniin-aminotransferaas (1,6%), kõrgenenud bilirubiini tase (1,4%).
Võimalikud tüsistused	Tislelizumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi ajal on täheldatud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, sh: <ul style="list-style-type: none"> • Immuunsusega seotud pneumoniit • Immuunsusega seotud hepatiit • Immuunsusega seotud nahareaktsioonid • Immuunsusega seotud koliit • Immuunsusega seotud endokrinopaatiad <ul style="list-style-type: none"> ○ Kilpnäärmehäired ○ Neerupealiste puudulikkus ○ Hüpofüsiit ○ 1. tüüpi suhkurtõbi • Kaasuva neerufunktsiooni häirega immuunsusega seotud nefriit
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i>	
Tislelizumabi ravi sagedasemad kõrvaltoimed on ära toodud ravimiomaduste kokkuvõttes (SPC) [24].	

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 korruga rohkem kui ühes organsüsteemis.

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 soovitusel**. Kliinilistest uuringutest saadud piiratud andmete alusel võib patsientidel, kellel ei saada immuunsusega seotud kõrvaltoimeid kortikosteroididega kontrolli alla, kaaluda muude süsteemsete immunosuppressantide manustamist. Kui kõrvaltoime raskusaste jõuab raskusastmeni ≤ 1 , tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist (vähemalt 1 kuu kestvat) vähendamist.

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 soovitusel.

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

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

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

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

Hüpofüsiit - Patsiente tuleb jälgida hüpofüsiidi/hüpopituitarismi nähtude ja sümptomite suhtes. Kaaluda tuleb hüpofüüsi funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist. Kliinilise näidustuse korral tuleb manustada kortikosteroide ja HAR-i.

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

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

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

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

-

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
1. Tervishoiuteenus	323R - Mao- ja söögitoruvähi kemoteeraapiakuur	Erinevad kemoteeraapia kombinatsioonid maovähi raviks (1. reas kaugelearenenud HER-negatiivse maovähi puhul: FUP (tsisplatiin + fluorouratsiil), DCF (dotsetakseel + tsisplatiin + fluorouratsiil + deksametasoon), FLOT (foliinhape + fluorouratsiil + oksaliplatiin + dotsetakseel), FOLFOX (foliinhape + fluorouratsiil + oksaliplatiin), CAPOX (oksalipiatiin + kapetsitabiin).

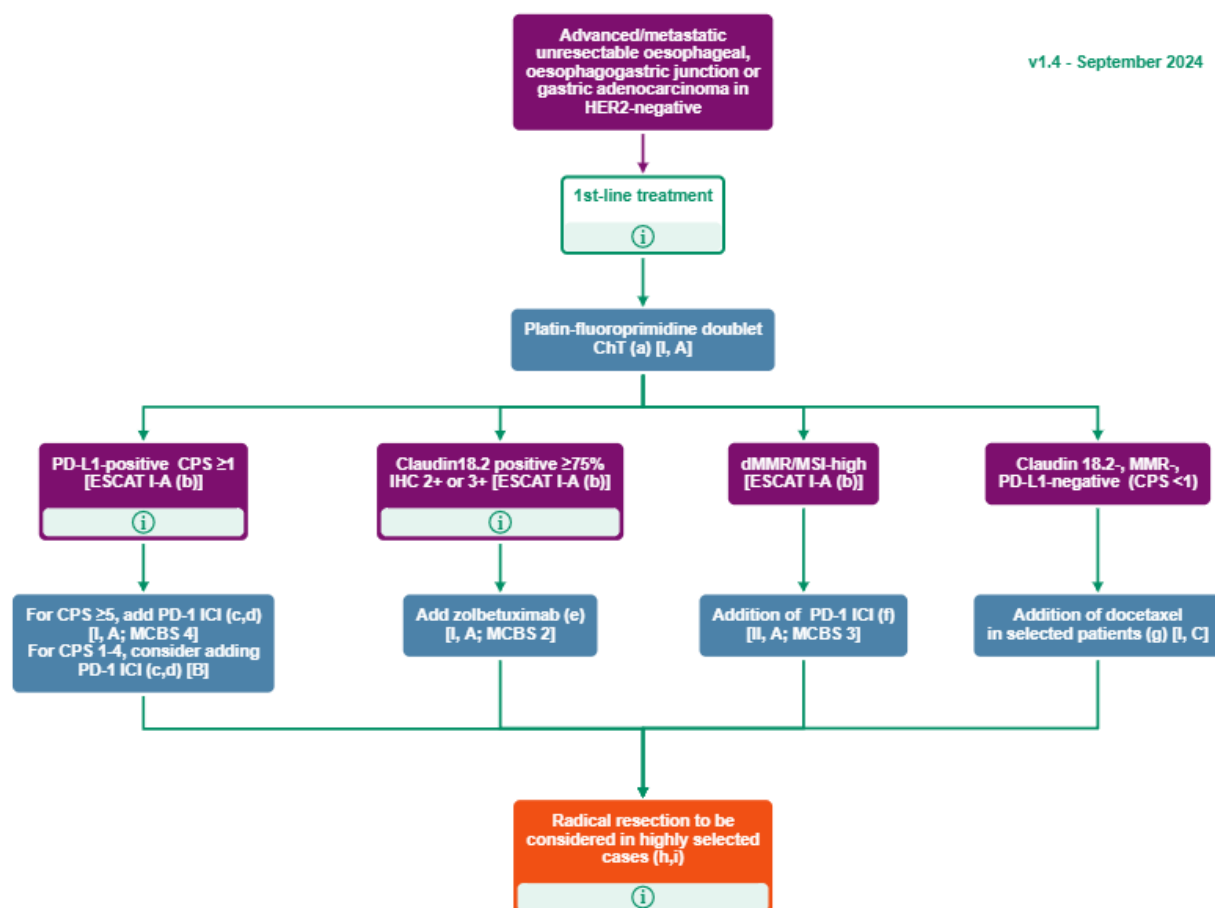
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovitus aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. ESMO [19]	2024	Tislelizumab puudub ravijuhistest, sest juhised on avaldatud enne tislelizumabi heakskiitmist maovähi esimese rea raviks Euroopa Raviameti poolt. Sõltuvalt kasvaja histoloogiast soovitatakse kasutada PD-L1 raja vastaseid antikehi.	
		Kaugelearenenud või metastaatiline söögitoru-, söögitoru ja mao ühenduskoha või mao adenokartsinoomi (HER2-negatiivne) raviskeem:	
		<u>Kõigile patsientidele:</u>	
		<ul style="list-style-type: none"> Plaatina + fluoropürimidiin keemiaravi (plaatina soovituslikult oksaliplatiin või tsisplatiin; fluoropürimidiin soovituslikult 5-FU, kapetsitabiin või S-1). 	I, A
		<u>Vastavalt kasvaja omadustele lisatakse keemiaravile:</u>	
		<ul style="list-style-type: none"> PD-L1 CPS \geq 5: Lisada nivolumab või pembrolizumab 	I, A; MCBS 4

		<ul style="list-style-type: none"> • PD-L1 CPS 1-4: Kaaluda nivolumabi või pembrolizumabi lisamist 	B
		<ul style="list-style-type: none"> • Claudin 18.2 positiivne $\geq 75\%$ IHC 2+ või 3+: Lisada zolbetuksimab 	I, A; MCBS 2
		<ul style="list-style-type: none"> • dMMR/MSI-H: Lisada nivolumab või pembrolizumab 	II, A; MCBS 3
		<ul style="list-style-type: none"> • Claudin 18.2-, MMR-, PD-L1-negatiivne (CPS < 1): Lisada dotsetakseel (valitud patsientidele) 	I, C
		<ul style="list-style-type: none"> • Väga valitud patsientidele kaaluda lisaks radikaalset resektiooni. 	
2. NCCN [25]	2024	Juhised on avaldatud enne tislelizumabi heakskiitmist maovähi esimese rea raviks FDA poolt.	
		Mitteresetseeritav, lokaalselt levinud või metastaatiline maovähk, HER2-negatiivne:	
		<u>Eelistatud:</u>	
		<ul style="list-style-type: none"> • Fluoropürimidiin (fluorouratsiil või kapetsitabiin) + oksaliplatiin + nivolumab (PD-L1 CPS ≥ 5) 	Kategooria 1
		<ul style="list-style-type: none"> • Fluoropürimidiin (fluorouratsiil või kapetsitabiin) + oksaliplatiin + pembrolizumab (PD-L1 CPS ≥ 1) 	Kategooria 1 (PD-L1 CPS ≥ 10); Kategooria 2B (PD-L1 CPS 1 kuni <10)
		<ul style="list-style-type: none"> • Fluoropürimidiin (fluorouratsiil või kapetsitabiin) + oksaliplatiin 	Kategooria 2A
		<ul style="list-style-type: none"> • Fluoropürimidiin (fluorouratsiil või kapetsitabiin) + tsisplatiin + pembrolizumab (PD-L1 CPS ≥ 1) 	Kategooria 1 (PD-L1 CPS ≥ 10); Kategooria 2B (PD-L1 CPS 1 kuni <10)
		<ul style="list-style-type: none"> • Fluoropürimidiin (fluorouratsiil või kapetsitabiin) + tsisplatiin 	Kategooria 2A
		<u>Lisaks soovitatud:</u>	

	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorouratsiil + irinotekaan • Paklitakseel +/- karboplatiin või tsisplatiin • Dotsetakseel +/- tsisplatiin • Fluoropürimidiin (fluorouratsiil või kapetsitabiin) • Dotsetakseel + tsisplatiin või oksaliplatiin + fluorouratsiil 	Kategooria 2A Kategooria 2A Kategooria 2A Kategooria 2A Kategooria 2A
	Mõningatel juhtudel kasulik:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoropürimidiin (fluorouratsiil või kapetsitabiin) + oksaliplatiin + nivolumab (PD-L1 CPS < 5) 	Kategooria 2B
	(oksaliplatiini eelistatakse tsisplatiinile madalama toksilisuse tõttu)	



Joonis 8. ESMO ravialgoritm- kaugelearenenud HER2-negatiivne söögitoru-, söögitoru ja mao ühenduskoha või mao adenokartsinoom, esimese rea ravi [19].

ChT, keemiaravi; CPS, kombineeritud positiivne skoor (combined positive score); dMMR, valepaardumisreparaatsiooni geeni defekt (deficient mismatch repair); ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; HER2, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (human epidermal growth factor receptor 2); ICI, immuunkontrollpunkti inhibiitor (immune checkpoint inhibitor); IHC, immunohistokeemia; MCBS, kliinilise kasu skoor (Magnitude of Clinical Benefit Scale); MSI-H, mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsus (microsatellite instability-high), PD-L1, programmeeritud rakusurma ligand 1.

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Lokaalselt levinud või metastaatiline mitteresetseeritav mao- ning mao ja söögitoru ühenduskoha adenokartsinoom on sümptomaatiline, ravimatu ja surmav haigus, surmapõhjusena oli ta 2020. aastal kõigist vähivormidest maailmas neljandal kohal [2]. PD-L1 raja vastaste ravimite lisamine ravivalikutesse parandaks patsientide ravivõimalusi ja aitaks kaasa üldise elulemuse pikendamisele.

Tislelizumab

Tislelizumab on monoklonaalne antikeha, mis seondub kõrge spetsiifilisuse 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 [26], 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 kasvajakrakkude ründamisel.

Erinevalt varasematest PD-1 vastastest antikehadest seondub tislelizumab PD-1 CC'-silmuse regiooniga (pembrolizumabi seondub C'D-silmusega ja nivolumab N-silmusega), võimaldades seeläbi seondumise kõrge spetsiifilisuse ja afiinsusega. Võrreldes teiste PD-1 antikehadega seondub tislelizumab suuremale PD-1 osale, blokeerides sellega PD-1 aktiivsuse täielikult ja parandades tõenäoliselt kasvajakavast efektiivsust. Lisaks on tislelizumabi puhul näidatud aeglasemat dissotsieerumist PD-1-st ning pikemat poolestusaega, mis võib viia pikema ravivastuse kestuseni (Tabel 4) [26,27].

Tabel 4. PD-1 raja vastaste antikehade dissotsiatsiooni kiirused ja poolestusajad [27].

	Dissotsiatsiooni kiirus (s^{-1})	Poolestusaeg (min)
Tislelizumab Fab	$4.82 \pm 0.66 * 10^5$	248 ± 32
Pembrolizumab Fab	$3.88 \pm 0.29 * 10^3$	3.0 ± 0.23
Nivolumab Fab	$1.57 \pm 0.005 * 10^3$	7.3 ± 0.02

Lisaks on tislelizumab disainitud nii, et ei seonu makrofaagide Fc-gamma retseptoritele ega komplemendi komponendile Iq, vähendades oluliselt antikehast-tulenevat rakulist toksilisust, antikehast tulenevat rakkude lüüsumist ning komplemendist-tulenevat tsütotoksilisust [27].

Tislelizumab kombinatsioonis keemiaraviga on näidustatud esmavaliku raviks täiskasvanutele, kellel on lokaalselt levinud või metastaatiline mitteresekteeritav mao- või mao ja söögitoru ühenduskoha kartsinoom, kelle kasvaja on HER2-negatiivne (*human epidermal growth factor receptor 2*) ja kes ei ole saanud varasemat süsteemset ravi kaugelearenenud kasvaja raviks.

Ravi tõhusus

Tislelizumab kombinatsioonis keemiaraviga näitab olulist üldise elulemuse paranemist võrreldes keemiaraviga; kaudne võrdlus näitab, et elulemuse näitajate ja ravivastuse saavutamise osas on tislelizumab teiste PD-1 raja vastaste antikehadega võrreldav.

Kolmanda faasi randomiseeritud topelt-pime kliiniline uuring **RATIONALE-305** (NCT03777657) näitas, et **tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni kasutamisel saavutati statistiliselt ja kliiniliselt oluline OS paranemine** võrreldes keemiaraviga, olenemata kasvaja PD-L1 ekspressioonitasemest [1]:

- Üldine elulemus (OS) paranes **PD-L1 TAP \geq 5%** populatsioonis tislelizumabi + keemiaravi kasutamise: mediaanne OS paranes **3,6 kuu võrra** võrreldes platseebo + keemiaraviga (mediaanne OS vastavalt 16,4 kuud (95% CI: 13,6 – 19,1) ja 12,8 kuud (95% CI: 12,0 – 14,5), HR = 0,71 (95% CI: 0,58 – 0,86); p=0,006).
- **ITT populatsioonis** pikendas tislelizumabi kasutamine **OS-i** võrreldes keemiaraviga **2,1 kuu võrra** (mediaanne OS vastavalt 15,0 kuud (95% CI: 13,6 – 16,5) ja 12,9 kuud (95% CI: 12,1 – 14,4), HR = 0,80 (95% CI: 0,70 – 0,92), **p=0,001**).

Tislelizumabi kasutamisega paranes ka PFS:

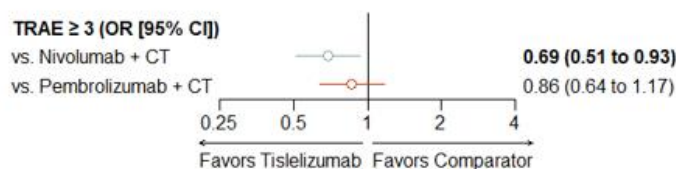
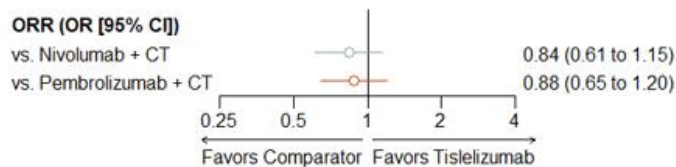
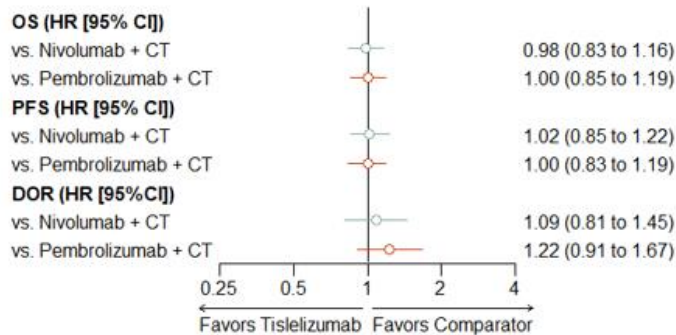
- **PD-L1 TAP \geq 5%** populatsioonis oli mediaanne PFS Tisle+ChT rühmas 7,2 kuud (95% CI: 5,8 – 8,4) ja Pl+ChT rühmas 5,9 kuud (95% CI: 5,6 – 7,0), HR = 0,68 (95% CI: 0,56 – 0,83);
- **ITT populatsioonis** vastavalt 6,9 kuud (95% CI: 5,7 – 7,2) ja 6,2 kuud (95% CI: 5,6 – 6,9), HR = 0,78 (95% CI: 0,67 – 0,9).

Lisaks parandas tislelizumabi kasutamine numbriliselt ka objektiivset ravivastust (ITT populatsioonis Tisle+ChT ja Pl+ChT rühmas vastavalt 47% versus 41%), haiguse kontrolli määra (90% versus 83%), kliinilise kasu määra (63% versus 59%) ning ravivastuse kestust (8,6 kuud versus 7,2 kuud), kuigi erinevus ei olnud alati statistiliselt oluline.

Euroopa ravijuhised soovivad HER-2 negatiivse mao- ning mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi ravis mitmel juhul kasutada ravi PD-1 raja vastu suunatud antikehadega. Eestis ei ole hetkel ükski selline ravim maovähi puhul soodustatud, kuid Tervisekassa menetletavate taotluste hulgas on nivolumabi ja keemiaravi kombinatsioon (PD-L1 CPS \geq 5%) ning pembrolizumabi ja keemiaravi kombinatsioon (PD-L1 CPS \geq 10%). **Tislelizumabi efektiivsuse ja ohutuse võrdlemiseks teiste PD-1/PD-L1 antikehadega teostati kaudsed ravivõrdlused (indirect treatment comparisons, ITC) [28].**

Võrgustik meta-analüüs viidi läbi vastavalt NICE DSU (*National Institute for Health and Care Excellence, Decision Support Unit*) juhiste [29], kasutades koondandmeid RATIONALE-305 uuringust [1] ning võrdlusravide publikatsioonidest. Nivolumab + keemiaravi andmetena kasutati ATTRACTION-4 uuringu (osa 2) [30] ja ChckMate 649 [31] uuringu tulemusi, pembrolizumabi + keemiaravi andmetena kasutati KEYNOTE-062 [32] ja KEYNOTE-859 [33] tulemusi.

- Kõikide efektiivsusnäitajate osas (OS, PFS, DoR, ORR) näitas tislelizumab + keemiaravi võrdlusravidega (nivolumab + keemiaravi ning pembrolizumab + keemiaravi) sarnaseid tulemusi, statistiliselt olulisi erinevusi ei olnud (Joonis 9).
 - See kehtis kõikide PD-L1 alagruppide lõikes.
- Raviga seotud kõrvaltoimete (TRAE) osas omas tislelizumab + keemiaravi statistiliselt olulist eelist nivolumab + keemiaravi ees, võrreldes pembrolizumab + keemiaraviga oli ohutusprofiil sarnane (erinevus mitteoluline).



Joonis 9. Kaudse ravivõrdluse kokkuvõtte- tislelizumab + keemiaravi versus nivolumab + keemiaravi või pembrolizumab + keemiaravi.

Sinine joon – võrdlus nivolumabiga, punane joon – võrdlus pembrolizumabiga. Paksus kirjas on statistiliselt olulised erinevused. DOR, ravivastuse kestus; ORR, objektiivne ravivastus; OS, üldine elulemus; PFS, progressioonivaba elulemus; TRAE, raviga seotud kõrvaltoimed.

Kokkuvõtte

Tislelizumab on uus ja oluline esmavaliku ravivõimalus maovähi ravis, mis parandab ravivastust, pikendab elulemust ja säilitab elukvaliteeti. Tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni lisamine ravivalikutesse parandaks patsientide ravivõimalusi ja aitaks kaasa patsientide üldise elulemuse pikendamisele [1].

Maovähk on viies kõige sagedamini diagnoositud vähivorm maailmas [2], see diagnoositakse tihti alles kaugelarenenud staadiumis [4]. 5-aasta elulemus jääb maailmas 2014 – 2020 andmete järgi 36% juurde [17], Eestis on see 2017-2021 aasta andmete järgi 29% [10]. Patsientide elulemus on seda kehvem, mida hilisemas staadiumis on haigus diagnoositud – metastaaseerunud haiguse korral on 5-aasta elulemus Eesti Vähiregistri andmetel ainult 3% [10].

Euroopa ravijuhised soovivad lokaalselt levinud või metastaatilise HER2-negatiivse söögitoru-, söögitoru ja mao ühenduskoha või mao adenokartsinoomi puhul keemiaravi, millele lisatakse ravikomponente vastavalt kasvaja histoloogiale [19]. Mitmel juhul soovitatakse keemiaravile lisada PD-L1 raja vastu suunatud immuunravi (nivolumab või pembrolizumabi), mis on näidanud patsientide elulemusele positiivset mõju [22,23]. Kahjuks on hetkel Eestis maovähi ainsaks ravivõimaluseks keemiaravi [20].

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Mao- ning mao ja söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi raviks on tislelizumab näidustatud kombinatsioonis keemiaraviga.

Tislelizumabi soovitatav annus on 200 mg, mida manustatakse intravenoosse infusioonina üks kord 3 nädala järel koos keemiaraviga. Kui tislelizumab ja keemiaravi manustatakse samal päeval, tuleb tislelizumab manustada enne keemiaravi. Annustamise osas tuleb lugeda keemiaravi ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet, samuti soovitusi kortikosteroidide kasutamise kohta eelravimina, et vältida keemiaraviga seotud kõrvaltoimeid.

Ravi tislelizumabiga peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst. Tislelizumabi 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 tavadega, pöörates erilist tähelepanu aseptika nõuetele. Esimene infusioon peab kestma 60 minutit. Kui see on hästi talutav, võib järgmised infusioonid manustada 30 minutiga. Intravenoosseks infusiooniks tuleb kasutada infusioonisüsteemi, mille juurde kuulub või millele on lisatud steriilne, mittepürogeenne, valke 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 kopsuvähi ravis.
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Teenust osutatakse eelistatult ambulatoorselt.
7.3 Raviarve eriala	Onkoloogiline raviteenus.
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Ei ole kohaldatav.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Teenuseosutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks.	

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

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Ühele raviarvele märgitakse 1 ravijuht (1 manustamiskord).		
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	46	8	368
2. aasta	46	8	368
3. aasta	46	8	368
4. aasta	46	8	368

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

Tervise Arengu Instituudi andmetel on maovähi (C16) 5-aasta (2017-2021) keskmine esinemissagedus 368 patsienti aastas [9]. Vähiregistri andmete järgi oli 2021. aastal 49,6% patsientidel diagnoosimisel III-IV staadium (kui arvestada vaid patsiente, kelle haigusstaadiumi diagnoosi ajal on teada) ehk kokku diagnoostakse Eestis III-IV staadiumis maovähk umbes 182 patsiendil aastas [10]. Ülemaailmse statistika kohaselt moodustab adenokartsinoom kõigist diagnoositud maovähi juhtudes umbes 90% [3,4], mis teeb aastas umbes 164 patsienti.

Hinnanguliselt on HER2 üleekspressioon umbes 18% maovähi juhtudel [34], mis jätab HER2-negatiivseks umbes 134 patsienti aastas. PD-L1 ekspressioon $\geq 5\%$ esineb ligikaudu 40%-il maovähiga patsientidel (n=54) [35], kes kõik võiksid saada esimese rea ravi potentsiaalselt tislelizumabi.

Tabel 5. Tislelizumabi potentsiaalne sihtrühm Eestis.

Tislelizumabi sihtgrupp Eestis	Osakaal	Patsientide arv	Allikas
Maovähi esinemissagedus	100%	368	Tervise Arengu Instituut, keskmine C16 haigusjuhtude arv eelneva 5 aasta jooksul (2017-2021) [9].
Diagnoosimisel naaberelundite haaratusega (III) või kaugmetastaasidega (IV) staadiumis	49,6%	182	Piirkondlike lümfisõlmede või naaberelundite haaratus diagnoosil, C15, 2021. aasta haigestumus. Täpsustamata haaratus arvestatud välja [10].

Adenokartsinoom kõigist maovähi juhtudest	90%	164	Ülemaailmne statistika [3,4]
HER2-negatiivne	82%	134	Mitmete ülemaailmsete uuringute keskmine [34].
PD-L1 ekspressioon $\geq 5\%$	40%	54	Narita et al 2023 [35]

Kuigi potentsiaalselt võiks kõik diagnoositud patsiendid olla tislelizumabiga ravi saajad, jäävad osad patsiendid siiski halvema ECOG sooritusvõime tõttu ravi saajate hulgast välja. Seega tänases olukorras, kus mitte ükski PD-L1 inhibiitor ei ole maovähi raviks Eestis saadaval, eeldame, et tislelizumabiga hakkab ravi saama 85% patsientidest (n = 46).

Soovitav raviannus on 200mg tislelizumabi intravenoosselt koos keemiaraviga iga 3 nädala järel kuni kliinilise kasu kadumiseni või toksilisuse tekkeni. Uuringus RATIONALE-305 oli mediaanne ravitsükli arv 8 tsüklit, mis on prognoosis olev tsükli arv.

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
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>50% (Orienteeruvalt)</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>30% (Orienteeruvalt)</i>
<i>AS Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>20% (Orienteeruvalt)</i>

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Kood 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Kood 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi.
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Jah, patsiente ravitakse täna keemiaraviga: tervishoiuteenus 323R: Mao- ja söögitoruvähi kemoteraapiakuur. Antud teenuse kasutus väheneb vastavalt punkt 9.3 all kirjeldatud prognoosile.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude	Uusi ravijuhte ei teki, kõik sihtrühma patsiendid saavad täna keemiaravi.

<i>lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasises jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i> <i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	Ravi hõlmab arstivisiite ja radioloogilisi uuringuid (KT või MRT).
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	Ravi hõlmab arstivisiite ja radioloogilisi uuringuid (KT või MRT).
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	Ei ole teada.
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	-

11. Kulud ja kulutõhusus
11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus
Müügiloahoidja esitab ravimi hinna eraldi.
11.2. Tervishoiuökonoamilise analüüsi kokkuvõte
Müügiloahoidja esitab tervishoiuökonoamilise analüüsi eraldi.
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Taotlejale teadaolevalt ei ole kulutõhususe hinnanguid veel avaldatud.		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuta 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 <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Ravimit manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelevalve all, seega on ravimi väärkasutamine vähetõenäoline.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Ravimit manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelevalve all, seega on ravimi liigkasutamine vähetõenäoline.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei ole teada
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
<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 kombinatsioonis plaatina- ja fluoropürimidiinipõhise keemiaraviga on näidustatud HER2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>) negatiivse lokaalselt levinud mitteresekteeritava või metastaatilise mao- või mao ja söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon on TAP skooriga $\geq 5\%$.</p>	

13. Kasutatud kirjandus

1. Qiu M-Z, Oh D-Y, Kato K, Arkenau T, Tabernero J, Correa MC, 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: e078876. doi:10.1136/bmj-2023-078876
2. 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
3. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 2022;33: 1005–1020. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.004
4. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2022;20: 167–192. doi:10.6004/jnccn.2022.0008
5. Castaño-Rodríguez N, Kaakoush NO, Mitchell HM. Pattern-recognition receptors and gastric cancer. *Front Immunol*. 2014;5: 336. doi:10.3389/fimmu.2014.00336
6. Stomach cancer statistics. In: WCRF International [Internet]. [cited 23 Oct 2024]. Available: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/stomach-cancer-statistics/>
7. Stomach (Gastric) Cancer Key Statistics. [cited 23 Oct 2024]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/types/stomach-cancer/about/key-statistics.html>
8. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2014;23: 700–713. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-1057
9. PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. PxWeb. [cited 23 Oct 2024]. Available: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/
10. 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>
11. Weledji E. The Pathogenesis of Gastric Carcinoma. 2018. doi:10.21614/sgo-23-2-94
12. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci*. 2020;21: 4012. doi:10.3390/ijms21114012

13. Stomach Cancer: The Silent Killer | Parkway Cancer Centre Singapore. In: Parkway Cancer [Internet]. [cited 23 Oct 2024]. Available: <https://www.parkwaycancercentre.com/sg/news-events/news-articles/news-articles-details/stomach-cancer-the-silent-killer>
14. Symptoms of Stomach Cancer - NCI. 4 Dec 2023 [cited 23 Oct 2024]. Available: <https://www.cancer.gov/types/stomach/symptoms>
15. Symptoms of advanced stomach cancer. [cited 23 Oct 2024]. Available: <https://about-cancer.cancerresearchuk.org/about-cancer/stomach-cancer/advanced-cancer/symptoms-advanced-cancer>
16. Cancer Staging Systems. In: ACS [Internet]. [cited 24 Oct 2024]. Available: <https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/cancer-staging-systems/>
17. Cancer of the Stomach - Cancer Stat Facts. In: SEER [Internet]. [cited 23 Oct 2024]. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>
18. Li JJ, Rogers JE, Yamashita K, Waters RE, Blum Murphy M, Ajani JA. Therapeutic Advances in the Treatment of Gastroesophageal Cancers. *Biomolecules*. 2023;13: 796. doi:10.3390/biom13050796
19. Gastric cancer, Metastatic Disease, First Line HER2-negative | ESMO Living Guideline. [cited 22 Oct 2024]. Available: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-gastric-cancer-living-guideline/metastatic-disease/metastatic-disease/first-line-her2-negative>
20. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu–Riigi Teataja. [cited 14 Oct 2024]. Available: <https://www.riigiteataja.ee/akt/101102024004>
21. Lordick F, Allum W, Carneiro F, Mitry E, Tabernero J, Tan P, et al. Unmet needs and challenges in gastric cancer: the way forward. *Cancer Treat Rev*. 2014;40: 692–700. doi:10.1016/j.ctrv.2014.03.002
22. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021;398: 27–40. doi:10.1016/S0140-6736(21)00797-2
23. Takei S, Kawazoe A, Shitara K. The New Era of Immunotherapy in Gastric Cancer. *Cancers*. 2022;14: 1054. doi:10.3390/cancers14041054
24. 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
25. Gastric Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 4.2024 — August 12, 2024. [cited 22 Oct 2024]. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf

26. 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
27. 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
28. EVERSANA. A Network Meta-Analysis of Treatments for Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma in the First-Line Setting. 2024.
29. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials.
30. Kang Y-K, Chen L-T, Ryu M-H, Oh D-Y, Oh SC, Chung HC, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23: 234–247. doi:10.1016/S1470-2045(21)00692-6
31. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. Nature. 2022;603: 942–948. doi:10.1038/s41586-022-04508-4
32. Shitara K, Cutsem EV, Bang Y-J, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee K-W, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6: 1. doi:10.1001/jamaoncol.2020.3370
33. Rha SY, Oh D-Y, Yañez P, Bai Y, Ryu M-H, Lee J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24: 1181–1195. doi:10.1016/S1470-2045(23)00515-6
34. Abrahao-Machado LF, Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: An update. World J Gastroenterol. 2016;22: 4619. doi:10.3748/wjg.v22.i19.4619
35. Narita Y, Muro K. Updated Immunotherapy for Gastric Cancer. J Clin Med. 2023;12: 2636. doi:10.3390/jcm12072636

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

Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	
--	--