

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga neoadjuvantravina ja seejärel peale radikaalset tsüstektoomiat adjuvantravina invasiivse põievähi patsientidele, kellele ei sobi tsisplatiinravi
Taotluse number	1744
Kuupäev	28.aprill 2026

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotletav näidustus on perioperatiivne pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga täiskasvanud patsientidele, kellel on resetseeritav lihasinvasiivne uroteliaalne põievähk, kes sobivad radikaalseks tsüstektoomiaks koos vaagna lümfisõlmede dissektsiooniga ning kellele tsisplatiinipõhine perioperatiivne keemiaravi ei sobi. Taotluse sihtrühm vastab KEYNOTE-905/EV-303 kliinilise uuringu kaasamiskriteeriumidele ning Eesti kliinilises praktikas esineb võrreldav patsientide populatsioon, kelle ravivajadus on kooskõlas rahvusvahelise praktikaga (1).

Kliiniliselt oluline on asjaolu, et tsisplatiinile mittedobivatel patsientidel on seni puudunud piisavalt tõendus põhine perioperatiivne süsteemne ravivõimalus, mistõttu nende prognoos on olnud üldiselt halvem võrreldes tsisplatiinravi saavate patsientidega. Seetõttu on vajadus efektiivse tsisplatiinivaba ravistrateegia järele Eesti tingimustes selgelt olemas.

Kokkuvõttes on näidustus Eesti oludes kliiniliselt asjakohane, põhjendatud ning vastab olulisele katmata ravivajadusele.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotletava teenuse näidustus on perioperatiivne pembrolizumab kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga täiskasvanud patsientidele, kellel on resetseeritav lihasinvasiivne uroteliaalne põievähk vastavalt KEYNOTE-905/EV-303 uuringu sihtrühmale (cT2–T4aN0M0 või valitud T1–T4aN1M0 staadium), kes sobivad radikaalseks tsüstektoomiaks koos vaagna lümfisõlmede dissektsiooniga ning kellele tsisplatiini sisaldav neoadjuvantne keemiaravi ei sobi kaasuvate haiguste, organfunktsiooni piirangute või muu kliiniliselt olulise vastunäidustuse tõttu (1, 2). Näidustus vastab olulisele katmata ravivajadusele Eesti oludes, kuna selles patsiendirühmas puudub seni piisavalt tõhus tsisplatiinivaba perioperatiivne süsteemne ravivõimalus.

Näidustuse aluseks olev iseloomustus on üldjoontes asjakohane. Lihasinvasiivne põievähk on kõrge retsidiivi- ja suremusriskiga haigus, mille standardne lokaalne

ravi on radikaalne tsüstektomia (3). Tsisplatiiniks sobivate patsientide puhul lisandub tavapraktikas neoadjuvantne tsisplatiinipõhine keemiaravi, kuid neerufunktsiooni languse või muude kaasuvate haiguste, näiteks kuulmislanguse, perifeerse neuropaatia, südamepuudulikkuse või üldise hapruse tõttu ei ole osadel patsientidel võimalik tsisplatiinravi rakendada või on selle kasutamine seotud ebaproportsionaalselt suure toksilisus- ja ohuriskiga patsiendi tervisele (4). Seetõttu on tsisplatiinravi mittesaavate patsientide prognoos halvem (5, 6) eeskätt efektiivse süsteemse perioperatiivse ravi puudumise, mitte lokaalse ravi täieliku puudumise tõttu.

Taotleja viide KEYNOTE-905/EV-303 alusuuringule on üldjoontes asjakohane, kuid tulemuste esitus vajab selgemat statistilist ja kliinilist täpsustamist.

Taotleja on toonud välja, et „taotluse alusuuringus on näidatud, et ilma taotletud ravita on kahe aasta järel surnud 37% patsiente“.

Uuringus oli kontrollrühma kahe aasta üldelulemus 63,1%, mis tähendab ligikaudu 37% suremust kahe aasta jooksul, samas kui perioperatiivse pembrolizumabi ja enfortumabvedotiini kombinatsioonravi rühmas oli kahe aasta üldelulemus 79,7%. Siinkohal tuleb mõista, et kontrollrühma kõrgem suremus ei tähenda nagu olnuks surmade põhjuseks üksnes perioperatiivse süsteemse ravi puudumine. Prognoosi mõjutavad lisaks haiguse agressiivsus, patsiendi üldseisund, kaasuvad haigused ning tsisplatiinile mitesobivusega seotud kliinilised riskid. Praeguses kontekstis jätab taotleja sõnastus põhjendamatuult lihtsustatud või eksitava mulje, nagu oleks halb prognoos otseselt tingitud ainult taotletava ravi puudumisest. Ka ei ole uuringu autorid mitte üheski avalikult kättesaadavas materjalis esitanud väidet nagu olnuks kontrollrühma ligikaudu 37% kahe aasta suremus otseselt või ainuüksi põhjustatud perioperatiivse süsteemravi puudumisest.

Lisaks viitas taotleja, et „taotletud raviga on üle kogu uuringu jälgimisaja suremus poole väiksem“. See ei vasta tõele. Uuring näitas surmariski suhtelist vähenemist ligikaudu 50% võrra võrreldes standardse radikaalse kirurgilise ravistrateegiaga (OS HR 0,50), kuid seda ei tohi tõlgendada kui absoluutset „poole väiksemat suremust“ kogu jälgimisperioodi vältel. Korrektna oleks märkida, et ravi vähendas surmariski 50% võrreldes standardse radikaalse kirurgilise raviga.

Taotleja käsitlus tsisplatiinile mitesobivate patsientide ravivõimalustest on samuti mõnevõrra liialt absoluutne. Väide, nagu jääksid need patsiendid ilma radikaalsest ravist, ei ole kliiniliselt korrektne. Kuigi tsisplatiinravi vastunäidustus välistab standardse tsisplatiinipõhise neoadjuvantse keemiaravi ning võib piirata teatud radiokemoteraapia skeeme, ei tähenda see automaatselt kõigi radikaalsete ravivõimaluste puudumist.

Radikaalne tsüstektomia koos vaagna lümfisõlmede dissektsiooniga jääb jätkuvalt standardseks lokaalseks ravistrateegiaks ning valitud juhtudel võivad olla võimalikud ka põit säilitavad multimodaalsed ravivõimalused. Vastuseks taotleja väitele ei välista tsisplatiini vastunäidustatus tegelikult tingimata kogu radiokemoteraapiavõimalust, kuna alternatiivsed radiosensibiliseerivad skeemid (nt 5-fluorouratsiil/mitomütsiin, gemtsitabiin (7)) võivad osadel patsientidel olla kasutatavad hoolimata tsisplatiinravi vastunäidustatusest. Tervikuna ei ole radiokemoteraapia piirangute rõhutamine antud taotluse kontekstis üldiselt argumendina asjakohane, sest siis oleks tegemist kogu raviteekonna konseptuaalse

asendusega (tsüstektoomia asemel põitsäilitav trimodaalne ravi, mis koosneb makismaalsest TURBT koos radiokemoterapiaga), aga praegusega käsitletav teenusetaotlus puudutab ikkagi perioperatiivset süsteemravi võimalust radikaalse kirurgilise ravi kandidaatidel.

Kliiniliselt olulisim asjaolu käesoleva taotluse kontekstis ongi, et tsisplatiinile mittesobivate patsientide puhul on seni puudunud piisavalt tõendus põhine efektiivne perioperatiivne süsteemne ravivõimalus, mis võiks olla üks oluline tegur nende üldiselt ebasoodsamas prognoosis võrreldes tsisplatiinraviks sobivate patsientidega.

Taotleja on viidanud tsisplatiinraviks sobimatutena peamiselt neerufunktsiooni langusega patsientidele, kuid tegelik tsisplatiiniks mittesobiv patsientide populatsioon on kliinilises praktikas märkimisväärselt laiem kui ainult langenud neerufunktsiooniga patsiendid. Lisaks hõlmab see patsiente, kellele esineb kliiniliselt oluline kuulmislangus või ototoksilisuse risk, perifeerne neuropaatia, südamepuudulikkus või muu oluline kardiovaskulaarne haigus, üldine haprus, korduvad rasked infektsioonid, olulised elektrolüütide häired, maksa- või luuüdi funktsiooni häired ning muud tõsised kaasuvad haigused või seisundid, mille korral tsisplatiinraviga seotud toksilisus võib osutada patsiendi jaoks ebaproportsionaalselt suureks ohuks või kliiniliselt vastuvõetamatuks (8). KEYNOTE-905/EV-303 hinnati tsisplatiinile mittesobivateks patsiendid kellel esines vähemalt üks järgmistest teguritest: ECOG üldseisundi skoor 2, kreatiniini kliirens 30–59 mL/min, vähemalt 2. astme kuulmislangus, vähemalt 2. astme perifeerne neuropaatia või New Yorgi Südameassotsiatsiooni (NYHA) III klassi südamepuudulikkus (1). Seega võib taotletav raviskeem pakkuda olulist kliinilist lisaväärtust laiemale kõrge riskiga patsiendirühmale kui vaid langenud neerufunktsiooniga patsiendid.

Kokkuvõttes on teenuse meditsiiniline näidustus Eesti tingimustes kliiniliselt põhjendatud ja suunatud selgele katmata ravivajadusele lihasinvasiivse põievähiga patsiendirühmale, kes on sobilikud radikaalseks kirurgiliseks raviks, kuid ei sobitu neoadjuvantseks ega adjuvantseks süsteemraviks tsisplatiiniga.

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

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	KEYNOTE-905/EV-303 oli randomiseeritud avatud III faasi mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati kokku 344 täiskasvanud patsienti (268 meest ja 76 naist) lihasinvasiivse uroteliaalse põievähiga (cT2–T4aN0M0 või valitud T1–T4aN1M0), kes sobisid radikaalseks tsüstektoomiaks koos vaagna lümfisõlmede dissektsiooniga ning kellele tsisplatiinravi ei sobinud või kes sellest loobusid. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 kahte
--	---

	<p>uuringugruppi: 174 patsienti said perioperatiivset pembrolizumabi kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga koos järgneva operatsiooniga ning 170 patsienti kuulusid kontrollrühma, kus teostati üksnes radikaalne kirurgiline ravi. Naisi oli kummaski uuringugrupis võrdselt ehk 38 patsienti. Kogu uuringupopulatsiooni mediaanvanus oli 73 aastat. Ravimigrupis oli patsientide mediaanvanus 74,0 aastat ning kontrollrühmas 72,5 aastat. Mitte keegi patsientidest polnud saanud eelnevalt süsteemravi.</p>
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Ravirühmas koosnes ravi kahest etapist. Neoadjuvantses faasis manustati enne kirurgilist ravi 3 tsüklit pembrolizumabi annuses 200 mg intravenoosselt iga 3 nädala järel kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga annuses 1,25 mg/kg intravenoosselt päevadel 1 ja 8 iga 21-päevase ravitsükli jooksul. Sellele järgnes radikaalne tsüstektomia koos vaagna lümfisõlmede dissektsiooniga. Adjuvantses faasis jätkati pärast operatsiooni enfortumabvedotiiniga samas annuses päevadel 1 ja 8 iga 21 päeva järel kuni 6 tsüklit ning pembrolizumabiga annuses 200 mg intravenoosselt iga 3 nädala järel kuni maksimaalselt kokku 13 tsüklit (sealhulgas neoadjuvantne faas), mis vastas ligikaudu ühe aasta pikkusele perioperatiivsele süsteemsele ravistrateegiale.</p>
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	<p>Kontrollrühmas teostati kohene radikaalne tsüstektomia koos vaagna lümfisõlmede dissektsiooniga ilma perioperatiivse süsteemse ravita. Märkimist väärib asjaolu, et kontrollgrupi patsientidele oli lubatud kasutada adjuvantset nivolumabi juhul, kui see oli kliiniliselt näidustatud ja piirkondlikult kättesaadav vastavalt kohalikele ravistandarditele.</p>
Uuringu pikkus	<p>Mediaanne jälgimisperiood 25,6 kuud (11,8–53,7)</p>
Esmane tulemusnäitaja	<p>Sündmusvaba elulemus (<i>event-free survival</i>, EFS) – aeg randomiseerimisest kuni haiguse progresseerumise, retsidiivi, operatsiooni mitteteostamise või surmani.</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>EFS paranes statistiliselt ja kliiniliselt oluliselt: HR 0,40 (95% UV 0,28–0,57; $p < 0,0001$), mis tähendab ligikaudu 60% vähenenud riski haiguse</p>

	progresseerumiseks, retsidiiviks või surmaks võrreldes kontrollraviga.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	Üldelulemus (overall survival, OS), patoloogiline täielik ravivastus (pCR), ohutus ja talutavus.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Üldelulemuse osas saavutati statistiliselt oluline paranemine: surmarisk vähenes ligikaudu 50% võrreldes kontrollraviga (OS HR 0,50; 95% UV 0,33–0,74; p=0,0002). Patoloogiline täielik ravivastus saavutati 57,1%-l ravirühma patsientidest võrreldes 8,6%-ga kontrollrühmas. Kõrvaltoimete profiil oli märkimisväärne, kuid üldjoontes kooskõlas pembrolizumabi ja enfortumabvedotiini teadaoleva toksilisusega ning spetsialiseeritud keskustes juhitav.

KEYNOTE-905/EV-303 uuringu tugevuseks on kõrge metodoloogiline kvaliteet, kuna tegemist oli randomiseeritud III faasi mitmekeskuselise uuringuga, mis käsitles kliiniliselt väga olulist sihtrühma – lihasinvasiivse põievähiga patsiente, kellele tsisplatiinravi ei sobinud või kes sellest loobusid.

Uuringu esmased ja teised tulemusnäitajad, sealhulgas sündmusvaba elulemus (EFS), üldelulemus (OS) ja patoloogiline täielik ravivastus (pCR), olid kliiniliselt olulised ning näitasid märkimisväärset kasu perioperatiivse pembrolizumabi ja enfortumabvedotiini kombinatsiooni kasuks. Eriti oluline on asjaolu, et lisaks haiguse progresseerumise ja retsidiivi olulisele vähenemisele saavutati ka statistiliselt oluline üldelulemuse paranemine, kus surmarisk vähenes ligikaudu 50% võrreldes kontrollraviga (radikaalne tsüstektomia koos vaagna lümfisõlmede dissektsiooniga). Selline üldelulemuse kasu muudab uuringu tulemused eriti arvestatavaks, kuna tegemist ei olnud üksnes haiguse kontrolli parandamisega, vaid patsientide reaalse elulemuse pikendamise. Eriti oluline on antud tulemus hinnatuna sellest aspektist, et osa kontrollrühma patsiente ei piirdunud lihtsalt kirurgilise raviga, vaid said ka adjuvantravi nivolumabiga, mistõttu saab öelda, et kontrollrühm oli osaliselt tugevdatud. Kuna ligikaudu kuuendik ehk 16,7% kontrollrühma patsientidest sai adjuvantset nivolumabi, võis see teoreetiliselt parandada kontrollrühma tulemusi ja seega vähendada erinevust kontrollraviga. Seetõttu võib uuringu efektiivsust olla konservatiivne võrreldes olukorraga, kus kontrollrühm oleks saanud üksnes operatsiooni. Samas jäi nivolumabi saanud patsientide osakaal väikeseks ning selle täpset mõju lõpptulemustele ei saa avalike andmete põhjal eraldi kindlalt kvantifitseerida.

Samas tuleb tulemuste tõlgendamisel arvestada mitmete oluliste piirangutega. Uuring oli avatud disainiga, mis võib suurendada kallutatuse riski kõrvaltoimete ja mõningate kliiniliste otsuste hindamisel. Lisaks ei koosnenud uuringupopulatsioon täielikult ainult tõeliselt tsisplatiiniks mitesobivatest patsientidest – ligikaudu 20% uuringusse kaasatud patsientidest olid patsiendid, kes oleksid võinud tsisplatiinravi saada, kuid otsustasid sellest loobuda. See muudab uuringupopulatsiooni mõnevõrra

heterogeensemaks ning võib osaliselt parandada üldtulemusi võrreldes rangelt tsisplatiiniks mittedobiva populatsiooniga. Kuigi olemasolevad andmed viitavad, et raviefekt püsis nii tsisplatiiniks sobimatute kui ka tsisplatiinist loobunud patsientide seas, ei ole seni detailselt avaldatud alarühmapõhiseid üldelulemuse ega surmaandmeid, mistõttu täpne mõju jääb osaliselt ebaselgeks.

Kokkuvõttes on KEYNOTE-905/EV-303 väga oluline ja positiivne uuring, kuna see pakub tugevat tõendust uue efektiivse perioperatiivse ravivõimaluse kohta patsientidele, kelle ravivõimalused on seni olnud piiratud ning kellel sageli puudub parem standardne alternatiiv. Hoolimata mõningatest metodoloogilistest piirangutest toetavad nii sündmusvaba kui ka üldelulemuse tulemused selgelt selle ravistrateegia kliinilist väärtust ning viitavad võimalusele oluliselt parandada selle raviks keerulise patsiendirühma ravitulemusi.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Teenuse tõenduspõhisus põhineb tugeval randomiseeritud avatud III faasi mitmekeskuselisel uuringul KEYNOTE-905/EV-303, milles hinnati perioperatiivset pembrolizumabi kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga 344 mitte-metastaatilise lihassinvasiivse uroteliaalse põievähiga patsiendil, kes sobisid radikaalseks tsüstektomiaks koos vaagna lümfisõlmede dissektsiooniga ning kellele tsisplatiinravi ei sobinud või kes sellest loobusid. Uuringu sihtrühm vastab olulises osas kliinilisele patsiendipopulatsioonile, kelle ravivõimalused on piiratud.

Esitatud ohutusandmestik on põhjalik ja detailne ning annab tervikliku ülevaate pembrolizumabi ja enfortumabvedotiini kombinatsioonravi kõrvaltoimete profiilist. Positiivne on, et kõrvaltoimed on esitatud süsteemselt nii sageduse, raskusastme kui ka spetsiifiliste immuun- ja ravimispetsiifiliste toksilisuste lõikes, mis võimaldab ravi ohutusprofiili realistlikult hinnata. Samuti on oluline, et uusi ootamatuid ohutussignaale ei täheldatud ning kõrvaltoimete profiil vastas juba teadaolevale pembrolizumabi ja enfortumabvedotiini kombinatsiooni toksilisusele. See suurendab ravi prognoositavust ning võimaldab spetsialiseeritud keskustes kõrvaltoimeid paremini jälgida ja juhtida.

Lisaks annab kirurgilise ravi faasi eraldi käsitlemine väärtuslikku praktilist infot selle kohta, et perioperatiivne ravi ei pruugi oluliselt suurendada kirurgilise perioodi üldist kõrvaltoimete koormust võrreldes standarddraviga. Kõrvaltoimete detailne kirjeldus toetab kliinilist otsustamist, patsiendi nõustamist ning aitab tervishoiusüsteemil paremini planeerida ravi rakendamist.

Samas näitavad andmed väga selgelt, et ravi toksilisuskoormus on märkimisväärne. Grade 3 või kõrgema astme kõrvaltoimete esinemissagedus oli ravirühmas väga kõrge (71,3%), raskete kõrvaltoimete üldine sagedus ulatus üle poole patsientidest (58,1%) ning surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines rohkem kui kontrollrühmas (7,8% vs 5,7%). See viitab, et kuigi ravi on efektiivne, kaasneb sellega oluline kliiniline risk, mis võib piirata selle laiemat kasutatavust, eriti haavatavamas või komorbiidsemas populatsioonis.

Kõrvaltoimete spekter on lai ning hõlmab nii immuunvahendatud toksilisusi kui ka enfortumabvedotiinile iseloomulikke neuroloogilisi, dermatoloogilisi ja metaboolseid tüsistusi. Pembrolizumabi kasutamisega on Eesti onkoloogiakeskustes varasem kliiniline kogemus olemas, mistõttu selle ravimi immuunvahendatud kõrvaltoimete jälgimine ja käsitus ei kujuta endast eraldi olulist uut väljakutset. Siiski kombinatsioon enfortumabvedotiiniga suurendab toksilisuskoormust ning lisab spetsiifilisi kõrvaltoimeid, eelkõige nahareaktsioone, perifeerset neuropaatiat, okulaarseid häireid ja hüperglükeemiat. Seetõttu ei ole kõrvaltoimete käsitus küll põhimõtteliselt uus, kuid nõuab aktiivset monitooringut, kiiret sekkumist ja hoolikust ravi läbiviimisel. Samas tervikuna on kõrvaltoimete käsitus üldjoontes tavapärase ja onkoloogidele tuttav, kuna hõlmab standardseid toetava ravi meetmeid, vajadusel kortikosteroidravi ning ravi ajutist katkestamist või lõpetamist vastavalt toksilisuse raskusastmele.

Kokkuvõttes ohutusandmed kinnitavad, et pembrolizumabi ja enfortumabvedotiini kombinatsioonravi toksilisus on küll oluline ja märkimisväärne, kuid üldjoontes ennustatav ning spetsialiseeritud keskustes juhitav. Raviskeem ei kujuta endast sisuliselt uut või ebaharilikku kõrvaltoimete käsitluse väljakutset, kuna kasutatavad toetavad ravimeetmed ja toksilisuste juhtimine on onkoloogidele tuttav. Kuigi suurema toksilisuskoormuse tõttu eeldab ravi hoolikat patsiendivalikut, aktiivset kõrvaltoimete jälgimist ning piisavaid kliinilisi ressursse, toetab selle rakendatavus spetsialiseeritud tasemel ravi kasutuselevõttu kõrge riskiga patsientidel, kelle ravivõimalused on seni olnud piiratud. Seetõttu pakub raviskeem olulist uut kliinilist võimalust, säilitades samal ajal praktiliselt juhitava ohutusprofiili kogunud ravikeskkonnas.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas põhineb eeskätt kõrgekvaliteedilisel kliinilisel uuringutõendusmaterjalil, mitte veel laialdasel pikaajalisel reaalse kliinilise praktika kasutusel. Pembrolizumabi kombinatsioon enfortumabvedotiiniga on rahvusvaheliselt kiiresti kujunemas oluliseks perioperatiivseks ravivõimaluseks tsisplatiiniks sobimatute lihasinvasiivse põievähiga patsientide ravis tänu KEYNOTE-905/EV-303 uuringu väga tugevale efektiivsusele. Taotluse esitamise ajal tugines näidustus peamiselt konverentsiandmetele, kuid nüüdseks on ravi saanud tugeva teadusliku aluse ning rahvusvaheline kasutuselevõtt suureneb järjest seoses regulatiivsete otsuste ja ravijuhiste uuendamisega. Taotluses märgitakse, et FDA on näidustuse heaks kiitnud (9) ning Euroopa Raviametis oli näidustus registreerimisel. Seetõttu võib maailmapraktika kogemust pidada kasvavaks, kuid veel varajases faasis olevaks.

Arvestades olemasolevat randomiseeritud III faasi tõendusmaterjali, ei ole ulatuslik täiendav maailmapraktika kogemus meditsiinilise tõenduspõhisuse hindamisel esmase tähtsusega, kuna ravi väärtus põhineb juba tugeval kliinilisel tõendusmaterjalil. Samas eeldatakse, et kasutuskogemus suureneb lähiaastatel koos rahvusvaheliste ravijuhiste ja regulatiivsete otsuste laienemisega.

Eestis on pembrolizumabi kasutamise kogemus olemas mitmetes teistes onkoloogilistes näidustustes, mis tähendab, et ravimi manustamise, kõrvaltoimete jälgimise ja immunoteraapia praktiline kompetents on olemas. Kuid taotletavas konkreetsetes perioperatiivses kombinatsioonnäidustuses koos enfortumabvedotiiniga rutiinne kasutuskogemus Eestis veel puudub. Taotluse kohaselt ei ole seda raviskeemi seni Eesti standarddravis kasutatud ning tegemist oleks uue teenusega. Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur Eesti suuremates regionaalsetes onkoloogiakeskustes on olemas ning taotleja hinnangul on piirkondlikud haiglad valmis ravi koheseks rakendamiseks ilma oluliste täiendavate investeeringuteta. See toetab teenuse praktilist rakendatavust Eestis.

Kokkuvõtteks: Teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas põhineb tugeval III faasi kliinilisel tõendusmaterjalil ning rahvusvaheline kasutuselevõtt on regulatiivsete otsuste toel kasvamas, kuid pikaajaline reaalse kliinilise praktika kogemus on veel kujunemisjärgus; Eestis on olemas pembrolizumabi kasutamise üldine onkoloogiline kogemus, kuid taotletavas perioperatiivses kombinatsioonnäidustuses rutiinne kasutuskogemus seni puudub, samas kui regionaalsed onkoloogiakeskused on teenuse rakendamiseks tõenäoliselt igati valmis.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotletava perioperatiivse pembrolizumabi ja enfortumabvedotiini kombinatsioonravi tõenduspõhisus on võrreldes seniste alternatiivsete raviviisidega tugev, kuna tsisplatiiniks sobimatutel lihasinvasiivse põievähiga patsientidel puudub praegu samaväärse efektiivsusega standardne perioperatiivne süsteemne ravivõimalus.

Taotluse praegune alternatiivsete raviviiside käsitus ei kajasta piisava täpsusega Eestis tegelikult kättesaadavaid ravivõimalusi tsisplatiiniks mittesobiva opereeritava lihasinvasiivse põievähi korral.

Alternatiivse ravi kirjeldamine üksnes administratiivse kemoteraapia teenusekoodi 351R kaudu on kliiniliselt ebapiisav ega peegelda tegelikku standardravi. Tsisplatiiniks mittesobivate opereeritavate patsientide jaoks puudub Eestis rahastatud tugeva tõenduspõhisusega perioperatiivne süsteemne standardravi. Eestis on peamiseks rahastatud standardraviks selles patsiendirühmas radikaalne tsüstektomia koos järgneva jälgimisega.

Kuigi adjuvantne nivolumab on rahvusvaheliselt valitud kõrge riskiga patsientidel tõenduspõhine ravivõimalus (10), ei ole see Eestis käesoleval ajal vastavas näidustuses rahastatud ning seetõttu ei saa seda käsitleda reaalse alternatiivina kuna hetkel eeldaks selle kasutamine patsiendi omafinantseeringut. Karboplatiinipõhiseid süsteemseid skeeme võib kasutada juhul, kui tsisplatiin ei sobi, kuid nende tõenduspõhisus perioperatiivses kuratiivses kontekstis on nõrk ning neid ei saa pidada samaväärseks standardraviks (11).

Seetõttu tuleks alternatiivseid ravivõimalusi käsitleda lähtudes Eesti tegelikust ravipraktikast, milleks on peamiselt kirurgiline ravi koos piiratud süsteemsete lisavõimalustega. Taotluses peaks selgelt kajastuma, et olemasolevad alternatiivid on kas kirurgiakesksed või piiratud efektiivsusega ning tegelik katmata ravivajadus püsib. Selline käsitlus võimaldaks adekvaatsemalt hinnata uue ravivõimaluse lisandväärtust võrreldes Eesti reaalse standardraviga.

Kokkuvõttes pakub uus raviskeem võrreldes praeguste alternatiividega märkimisväärset lisakasu elulemuse, haiguse kontrolli ja potentsiaalselt tervistava ravi tõhususe osas.

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

Taotletava teenuse kajastatus rahvusvaheliselt aktsepteeritud ravijuhistes on võrreldes taotluse esitamise ajaga oluliselt muutunud ning algses taotluses esitatud väide, et rahvusvahelised ravijuhised ei ole veel raviskeemi käsitletud, ei ole enam ajakohane.

Euroopa Uroloogia Assotsiatsiooni (EAU) 2026. aasta ravijuhised annavad nüüd tugeva soovitusena kasutada perioperatiivset enfortumabvedotiini kombinatsioonis pembrolizumabiga tsisplatiiniks sobimatutel lihasinvasiivse põievähiga patsientidel, tuginedes KEYNOTE-905/EV-303 uuringu tugevatele III faasi efektiivsuse ja ohutuse andmetele (12).

Samuti on raviskeem leidnud kajastamist teistes juhtivates rahvusvahelistes juhistes, sealhulgas NCCN juhistes (13), kus taotletav ravikombinatsioon on määratletud eelistatud perioperatiivse ravivõimalusena tsisplatiiniks mittesobivate patsientide puhul, ning ESMO juhistes (14), kus seda käsitletakse uue tõendus põhise ravistandardina. Ka Ameerika uroloogiliste ja onkoloogiliste erialaseltside juhised liiguvad samas suunas.

Regulatiivses plaanis on FDA heakskiit perioperatiivsele näidustusele juba olemas, samas kui Euroopa Raviameti (EMA) käsitletud materjalid viitavad näidustuse laiendamise protsessi edenemisele, kuid avalikult kättesaadav Euroopa Liidu ametlik tooteinfo ei pruugi veel täielikult kajastada perioperatiivset kasutusnäidustust.

Alternatiivsete ravivõimaluste osas jääb tsisplatiiniks sobivate patsientide standardraviks tsisplatiinipõhine neoadjuvantne keemiaravi koos radikaalse tsüstektomiaga (12, 13). Tsisplatiiniks mittesobivate patsientide puhul oli senine standard peamiselt kirurgiline ravi ilma samaväärse tõendus põhise perioperatiivse süsteemse ravita, mistõttu pembrolizumabi ja enfortumabvedotiini kombinatsioon täidab olulise seni katmata ravilünga. Karboplatiinipõhiseid skeeme ei käsitleta samaväärse tõendus põhise alternatiivina.

Kokkuvõttes on taotletav perioperatiivne pembrolizumabi ja enfortumabvedotiini kombinatsioonravi nüüd Euroopa ja teiste juhtivate rahvusvaheliste ravijuhiste põhjal tugevalt toetatud ravivõimalus tsisplatiiniks sobimatute lihasinvasiivse põievähiga patsientide ravis ning selle tõendus põhise ja ravijuhendiline positsioon on ajaga järjest tugevnenud.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses kirjeldatud teenuse osutamise tegevused on üldjoontes asjakohased ning vastavad kaasaegse süsteemse onkoloogilise ravi korralduslikele nõuetele.

Ravi osutamine spetsialiseeritud statsionaarses või ambulatoorses onkoloogiaüksuses, kus on olemas infusioonivõimekus, tsentraalne ravimite ettevalmistamise süsteem, tsütotoksiliste ainete käitlemise kord, kõrvaltoimete ravi valmisolek ning vajadusel kõrgema etapi intensiivravi võimalus, on kliiniliselt põhjendatud. Samuti on korrektselt kirjeldatud pembrolizumabi ja enfortumabvedotiini manustamise põhimõtted, sealhulgas annustamine, infusioonide järjestus ning ravimite käsitlemise tehnilised nõuded.

Teenuse osutamise kohtade (ambulatoorne infusioonikeskus, päevastatsionaar, operatsiooniblokk, vajadusel intensiivravi) kirjeldus on sobiv.

Taotleja esitatud ressursid, seadmed ja kasutusmahud näivad üldiselt realistlikud ning vastavad sarnaste süsteemsete onkoloogiliste raviskeemide tavapraktikale. Kuna ravi põhineb olemasoleval onkoloogilisel infrastruktuuril, ei eelda see ulatuslikku uut tehnoloogilist investeringut, kuid suurenenud kõrvaltoimete käsitusvajadus võib suurendada spetsialistide töökoormust, jälgimisvajadust ja toetavate teenuste kasutust.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud tervishoiuteenuse korralduslik käsitus on üldjoontes asjakohane, kuid vajab mitmes olulises aspektis täpsustamist.

Kuigi piirkondlikud haiglad (PERH ja TÜK) on seadusandlikus tähenduses keskse tähtsusega teenuseosutajad, jääb teenuse osutamise käsitlemine üksnes nende kaudu Eesti tegelikku onkoloogilist ravikorraldust arvestades liiga kitsaks. Taotleja on ka ise prognoosimisel kaasanud lisaks ITK kui olulise onkoloogilise teenuseosutaja. Seetõttu ei ole asjakohane kirjeldada teenuse kvaliteedi tagamist üksnes formaalse tsentraliseerimise kaudu piirkondlikesse haiglatesse, vaid tähelepanu tuleks pöörata keskuste tegelikule kliinilisele võimekusele, multidistsiplinaarsele kompetentsile, ravikogemusele ning kvaliteedistandardite täitmisele sõltumata haigla formaalsest kategooriast. Selline lähenemine peegeldab paremini Eesti reaalselt toimivat onkoloogilise ravi võrgustikku ning võimaldab adekvaatsemalt hinnata teenuse rakendatavust ja kättesaadavust.

Ravi ambulatoorne või päevaravi vorm on sobiv ning vastab kaasaegsele onkoloogilisele praktikale, säilitades vajadusel statsionaarse ravi võimaluse keerulisemate juhtude korral.

Personali baasväljaõpe on tõenäoliselt piisav, kuid praktilise rakendamise seisukohalt oleks soovitatav täiendav koolitus kombinatsioonravi spetsiifiliste kõrvaltoimete ja perioperatiivse käsitluse osas. Taotleja poolt esitatud märkus „Kui pembrolizumabi manustatakse kombinatsioonis enfortumabvedotiiniga, tuleb enne ravi alustamist lugeda enfortumabvedotiini ravimi omaduste kokkuvõtet“ on regulatiivses mõttes korrektne, kuid sisuliselt ebapiisav ning jätab olulised praktilised aspektid käsitlemata. Pelgalt viide ravimi omaduste kokkuvõttele ei ole tervishoiuteenuse hindamise kontekstis piisav teenuse ohutu ja kvaliteetse

rakendamise kirjeldamiseks. Praegune käsitus jätab mulje, et olulised kliinilised rakendusdetailid on delegeeritud üksnes ravimi omaduste kokkuvõttele, mis ei ole taotluse metodoloogilise kvaliteedi seisukohalt piisav. Teenusekirjeldus peaks olema iseseisvalt informatiivne ning võimaldama hinnata teenuse rakendatavust, ressursivajadust ja ohutusnõudeid ilma, et põhiline praktiline teave jääks väliste dokumentide kanda. Üldine teenuseosutajate valmisolek raviskeemi rakendamiseks on realistlik, kuid taotluses oleks asjakohane täpsemalt kirjeldada raviteekonna koordineerimist, kõrvaltoimete juhtimist ja kvaliteedi tagamise põhimõtteid.

Kokkuvõttes on korralduslik raamistik sobiv, kuid selle metodoloogilist kvaliteeti parandaks suurem rõhuasetus tegelikule teenuseosutamise võimekusele, multidistsiplinaarsele ravikorraldusele ning praktiliste rakendusnõuete detailsemale käsitlusele.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eestis on olemas ulatuslik kliiniline kogemus pembrolizumabi kasutamisel ning tugev onkoloogiline infrastruktuur süsteemse vähiravi, immunoteraapia ja kõrvaltoimete käsitluse valdkonnas. Kuigi enfortumabvedotiini kasutus kogemus Eestis on seni piiratud, ei kujuta see endast olulist takistust raviskeemi rakendamisele, kuna vajalik onkoloogiline väljaõpe, ravikorralduslik võimekus ja igapäevane süsteemravi praktika on olemas. Uue ravimi kasutuselevõtt eeldab täiendavat praktilist kogemust ja spetsiifilist koolitust, kuid üldine valmisolek teenuse rakendamiseks on olemas.

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

Rahvusvaheliste epidemioloogiliste osakaalude põhjal tehtud kontrollarvutus toetab taotleja esitatud patsientide arvu prognoosi.

Kui lähtuda Eestis diagnoositavast ligikaudu 184 kusepõievähi esmasjuhust aastas (15) ning eeldada, et umbes 25–30% neist on lihasinvasiivsed (16), kujuneb patsientide arvuks ligikaudu 46–55 juhtu aastas. Arvestades, et ligikaudselt modelleerituna 70–80% võiks olla kuratiivse kirurgilise radikaalse ravi kandidaadid ning neist 40–50% on tsisplatiiniks mitesobivad (17), jääb taotletava ravi potentsiaalne sihtrühm ligikaudu suurusjärku 13–22 patsiendi aastas. See on kooskõlas taotleja hinnanguga 15–20 patsiendile aastas ning toetab prognoosi üldist usutavust.

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

Taotluses esitatud käsitus tervishoiuteenuse seostest kehtiva loetelu, alternatiivsete raviteekondade ning töövõimega on üldjoontes asjakohane, kuid mitmes olulises aspektis jääb see liialt lihtsustatuks ning vajab sisulist täpsustamist.

Taotleja kirjeldatud taotletava ja alternatiivse raviviisiga seotud otsesed tervishoiuteenused, nagu tsütostaatilise ravi planeerimine, arsti vastuvõtt ja

laboratoorne jälgimine, vastavad süsteemse onkoloogilise ravi põhistruktuurile, kuid tegelikult kliinilises praktikas kaasneb mõlema raviteega oluliselt laiem ressursikasutus.

Taotletava raviskeemi puhul tuleb arvestada täiendava kõrvaltoimete jälgimise, pildidiagnostika, toetavate ravimite, infektsioonide käsitlemise, võimalike immuunvahendatud ja toksilisuskomplikatsioonide ravi ning perioperatiivse kirurgilise käsitlemisega.

Samuti ei ole alternatiivse ravitee puhul põhjendatud vastus „Ei”, kuna ka olemasolev ravipraktika sisaldab kirurgiat, jälgimist, toetavat ravi ning sõltuvalt haiguse kulust võimalikke hilisemaid süsteemseid ravivõimalusi. Seetõttu alahindab taotluses esitatud käsitus tegelikku tervishoiuteenuste ja ressursivajaduse mahtu nii uue kui alternatiivse ravitee korral.

Uus teenus ei asenda täielikult olemasolevaid raviteenuseid, vaid lisab uue tõendus põhise perioperatiivse süsteemse ravivõimaluse patsientidele, kelle ravivõimalused on seni olnud piiratud, muutes olemasolevat raviteekonda eelkõige süsteemse ravi lisamise kaudu. Uute ravijuhtude käsitus on üldjoontes põhjendatud, kuid täpsem oleks käsitleda neid pigem uute raviepisoodidena olemasolevas patsiendipopulatsioonis kui täiesti uue patsientide grupina.

Töövõimele avalduva mõju osas on taotleja positiivne hinnang kliiniliselt üldjoontes mõistetav, kuid kasutatud põhjendus „pembrolizumab ravivastuse pikkus on pikk” ei ole teaduslikult piisavalt täpne ega metodoloogiliselt sobiv tervisetehnoloogilise hindamise kontekstis. Selline sõnastus on liiga üldistav ning ei võimalda adekvaatselt hinnata tegelikku mõju töövõimele. Kuigi parem haiguskontroll, pikem sündmusvaba elulemus ja potentsiaalselt parem üldprognosis võivad toetada töövõime säilimist, puudub otsene teaduslik tõendus töövõimetuse kestuse kvantitatiivse muutuse kohta. Seetõttu tuleks töövõime mõju käsitleda pigem tõenäolise kaudse lisakasuna kui otseselt tõestatud tulemusnäitajana. Täpsem ja teaduspõhisem käsitus parandaks oluliselt taotluse argumentatsiooni kvaliteeti.

Kokkuvõttes on taotluse käsitus põhistruktuurilt sobiv, kuid selle kvaliteeti parandaks oluliselt detailsem ja realistlikum kirjeldus tegelikust raviteekonnast, kaasnevatest tervishoiuteenustest, ressursivajadusest ning teenuse mõjust töövõimele.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Patsiendi omaosalus ei ole taotletava teenuse puhul põhjendatud, kuna tegemist on potentsiaalselt tervistava eesmärgiga kõrge tõendus põhise onkoloogilise raviga raske ja eluohtliku haiguse korral, mille eesmärk on parandada elulemust ja vähendada haiguse progresseerumise riski, mitte üksnes elukvaliteeti. Kuna käeoleval hetkel puudub odavam, samaväärselt efektiivne ning oluliselt väiksema riskiga alternatiiv, peaks ravi olema ravikindlustuse kaudu täielikult kaetud.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Teenuse väär- ja liigkasutamise risk on üldiselt madal, kuna ravi määramine ja manustamine toimub vastava väljaõppega spetsialistide järelevalve all, kuid risk ei ole täielikult välistatud. Eeskätt võib esineda võimaliku näidustuse põhjendamatu laiendamist, ravi jätkamist haiguse progresseerumisel või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemisel või kasutamist väljaspool selgelt määratletud sihtrühma. Seetõttu võib ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks kaaluda võimalust kehtestada selged kohaldamistingimused. Samas tuleks vältida ülemäära detailseid või administratiivselt koormavaid rakendustingimusi, kuna liigne regulatiivne ja kliiniline halduskoormus võib vähendada ravi praktilist kättesaadavust, suurendada arstide ettevaatlikkust ravi määramisel ning paradoksaalselt viia olukorrani, kus sobivad patsiendid jäävad ravist ilma liigse kontrolli või menetlusliku keerukuse tõttu.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi individuaalsed ja kliinilised omadused võivad oluliselt mõjutada nii ravi efektiivsust kui ka ohutust, sealhulgas neerufunktsioon, üldseisund ja ECOG sooritusvõime staatus, vanus, haprus, kaasuvad haigused, olemasolev perifeerne neuropaatia, glükeemiline kontroll, autoimmuunhaigused, infektsioonirisk ning sobivus radikaalseks tsüstektomiaks. Seetõttu on vajalik hoolikas patsiendivalik, põhjalik eelnev kliiniline hindamine ning nende tegurite dokumenteerimine enne ravi alustamist koos regulaarse jälgimise ja korduva hindamisega kogu perioperatiivse raviteekonna vältel, et maksimeerida ravikasu ja vähendada toksilisusega seotud riske. Tegemist on onkoloogilises ravipraktikas tavapäraste jälgimis-, hindamis- ja ohutusprotseduuridega ning seetõttu ei kujuta selliste patsientide käsitus spetsialiseeritud onkoloogiakeskuste jaoks endast põhimõtteliselt uut või tavapärasest erinevat kliinilist käsitlust.

16. Kasutatud kirjandus

1. Galsky MD, Hoimes CJ, Necchi A, Shore N, Witjes JA, Steinberg G, et al. Perioperative pembrolizumab therapy in muscle-invasive bladder cancer: Phase III KEYNOTE-866 and KEYNOTE-905/EV-303. *Future Oncol.* 2021;17(24):3137-50.
2. Vulsteke C, Adra N, Danchaivijitr P, Sabadash M, Rodriguez-Vida A, Zhang Z, et al. Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Bladder Cancer. *N Engl J Med.* 2026;394(13):1257-69.
3. Lenis AT, Lec PM, Chamie K, Mshs MD. Bladder Cancer: A Review. *JAMA.* 2020;324(19):1980-91.
4. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):211-4.
5. Fazili A, Jazayeri SB, Rose KM, Guske C, Wen L, Durant A, et al. Cisplatin-ineligible patients with muscle-invasive bladder cancer demonstrate poor long-term survival following immediate radical cystectomy. *BJU Int.* 2026;137(1):181-8.

6. Pichler R, Fritz J, Mari A, Cadenar A, von Deimling M, Marcq G, et al. Cisplatin eligibility in the neoadjuvant setting of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Oncologist*. 2024;29(11):e1511-e22.
7. van der Heijden AG, Bruins HM, Carrion A, Cathomas R, Comp erat E, Dimitropoulos K, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2025 Guidelines. *European Urology*. 2025;87(5):582-600.
8. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2432-8.
9. Administration USFaD. FDA approves pembrolizumab with enfortumab vedotin-ejfv for muscle-invasive bladder cancer Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2025 [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs>].
10. Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE, Milowsky MI, Schenker M, Valderrama BP, et al. Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. *J Clin Oncol*. 2025;43(1):15-21.
11. Holzbeierlein J, Bixler BR, Buckley DI, Chang SS, Holmes RS, James AC, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/SUO Guideline (2017; Amended 2020, 2024). *J Urol*. 2024;212(1):3-10.
12. Urology EAo. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Arnhem: European Association of Urology; 2026 [Available from: <https://uroweb.org/guidelines>].
13. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2026 [Version 2.2026:[Available from: <https://www.nccn.org>].
14. Oncology ESfM. ESMO Clinical Practice Guideline for bladder cancer ESMO Clinical Practice Guideline for bladder cancer: European Society for Medical Oncology; 2026 [Available from: <https://www.esmo.org>].
15. Instituut TA. Eesti V ahiregister Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2025 [Available from: <https://statistika.tai.ee>].
16. Roviello G, Catalano M, Santi R, Santoni M, Galli IC, Amorosi A, et al. Neoadjuvant Treatment in Muscle-Invasive Bladder Cancer: From the Beginning to the Latest Developments. *Front Oncol*. 2022;12:912699.
17. Jiang DM, Gupta S, Kitchlu A, Meraz-Munoz A, North SA, Alimohamed NS, et al. Defining cisplatin eligibility in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol*. 2021;18(2):104-14.