

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Mao- või mao-söögitoru ühenduskoha vähi perioperatiivne ravi durvalumabiga, neljanädalane ravikuur.
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1769
Kuupäev	09.04.26

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Mao- ning mao-söögitoru ühenduskoha vähi etioloogia, sümptomaatika, levimuse, elulemuse ja ravitulemuste kirjeldus on adekvaatne ja ajakohane.

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

Taotluses esitatud III faasi kliiniline uuring MATTERHORN [1] on asjakohane ning raporteeritud tulemused usaldusväärsed.

Need baseeruvad esmase vaheanalüüsi tulemustel mediaanjälgimisperiodiga 31,5 kuud . Siiski on lisatud ka ESMO

2025 konverentsil esitletud pikema (43 kuud) jälgimisperiodi tulemused (ehkki ametlikku artikli

publikatsiooni veel ei ole). Tulemusnäitajate numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed ja olulisuse tõenäosuse näitaja (*p-value*)

on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

Sarnase disaini ja näidustustega III faasi randomiseeritud uuring, mis kaasas ~800 maovähiga patsienti,

oli Keynote585 [2], kus eksperimentaalses harus immuunravi preparaadiks oli teine immuunkontrollpunkti inhibiitor- PD-1 inhibiitor pembrolisumaab. Kuivõrd

uuring ei osutunud positiivseks oma esmase tulemusnäitaja osas, siis seda uue standardi ega alternatiivina ka tabeli kujul välja ei too. 2025 sügisel on avaldanud Zhao jt

metaanalüüsi [3], kus hindavad immuunravi lisandumise mõju perioperatiivses süsteemravis lokaalregionaalse maovähi korral. MATTERHORN uuringu pika-ajalise elulemuse andmeid (sh konverentsi abstraktid baseeruvad) selles ei kasutatud.

Metaanalüüsis järeldatakse, et sündmustevaba elumus (EFS -event free survival) on immuunravi lisamisel perioperatiivsele FLOT keemiaravile parem kui FLOT ilma immuunravita (HR = 0.732, 95 %-CI: 0.610–0.878, $p < 0.001$) ja seega tuleks seda pidada uueks standardiks resetseeritava mao- või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi (GC/GEJC) perioperatiivses ravis.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	
Uuringu pikkus	
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas esitatud on kliinilise uuringu andmed- need on korrektsed ja asjakohased.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses on adekvaatselt hinnatud alternatiive, mis tõenduspõhised ja sisaldumas ka rahvusvahelistes ravijuhistes.

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

Taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid, viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel. Raviskeem sisaldub Ameerika erialaühenduse ravijuhises (nii taotluses viidatud NCCN v.3.2025 kui ka hetkel kehtiv v2.2026, mis ka Euroopas tunnustatud) 1. kategooria soovitusena (4). Euroopa (ESMO) juhis pärineb aastast 2024 ega sisalda durvalumabi kombinatsiooni (MATTERHORN uuringu tulemused avaldati 2025 suvel).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta. Kasutatavad seadmed ja tarvikud on asjakohaselt kirjeldatud.

Taotleja poolt esitatud kuluandmed, -mahud ja kasutusaeg seoses durvalumabi kasutamisega on usutavad.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad kõigis allolevates punktides Tervishoiuteenuse osutaja

9.1. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

9.2. Raviarve eriala

9.3. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

9.4. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

9.5. Teenuseosutaja valmisolek

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis on üldiselt korrektsed ja asjakohased. Astra Zeneca laiendatud kättesaadavuse programmi raames/kaudu on 2025/2026 durvalumabi kasutatud perioperatiivses maovähi ravis ka mitmetel Eesti patsientidel. Kogemus on olnud positiivne, ei erine uuringu andmetest efektiivsuse ja kõrvaltoimete osas.

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

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta üldiselt on adekvaatsed (~82 isikut aastas, kes vajaks perioperatiivset ravi FLOT+ durvalumab). Teenust vajavate juhtude prognoos ning keskmise teenuse kasutuskordade arvu arvestus ühe isiku kohta on õige ja asjakohane.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule; kuivõrd FLOT skeemiga keemiaravi on valdavalt statsionaarne, siis ambulatoorsed arsti ja õe visiidid+ ravimi manustamise täiendav kood 7419 ei käi iga manustamiskorra=teenuse kasutamise juurde; neid asendab sel juhul sisehaiguste voodipäev 2065 arvestuste kohaselt neljal korral (2 x enne ja 2x peale operatsiooni manustatakse durvalumab koos keemiaraviga), edasi järgnevad 10x on teenus ambulatoorne ja loetletud teenuste koodid asjakohased.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule. Alternatiiv on FLOT skeemiga keemia ilma durvalumabita = 8x statsionaarset keemiaravi.

- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? EI
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Tegude ei ole uute ravijuhtudega- teenusega täieneb senine standard- FLOT skeemiga perioperatiivne keemia, mida rakendatakse kõigile, kel see näidustatud ja ravisoostumus olemas/puuduvad vastunäidustused
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
- Vastavalt taotluses välja toodud määradele on oodata ravist tekitatud kõrvaltoimeid (~100%) sh tõsisemate Gr3-4 astme omasid (~70%). Valdav enamus neist on seotud senise standardi- FLOT skeemiga keemiaraviga. Vaid ~5% tõsise astme kõrvaltoimeid oli seostatud just immuunravi komponendiga (mis on oodatav ja tavapärane sarnast tüüpi raviga onkoloogias). Nende lahendamiseks kuluvate teenuste ja ravimite läbilõiget ning hulka on keeruline prognoosida. Rutiinselt lisanduvad vereanalüüsid, arsti visiidid/keemiaraviks hospitaliseerimised iga ravitsükliga koos, radioloogilised uuringud (KT, vajadusel ultraheli), vajadusel kordus endoskoopia preoperatiivse osa ravist läbimisel, postoperatiivselt + adjuvantse durvalumabravi keskel ja lõpus. Hiljem, tavapärase praktika raames jälgimisvisiidid koos piltuuringute (KT, ultraheli, röntgen, endoskoopia,) ja vereanalüüsidega 2-3 x aastas (tavapärane onkoloogias).
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Vt eelmine punkt va. Immuunravist tekitatud kõrvaltoimed ja täiendavad visiidi, analüüsid.
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusle. Ei ole teada. Tuginedes teenuse taotlemise aluseks oleva uuringu tulemustele, võiks stabiilse elukvaliteedi säilimise ja vähemate haiguse retsidiivide (sh kaugmetastaaside tekke) tõttu töövõimetus pigem olla väiksem.

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

Patsiendi omaosalust onkoloogilises ravis ei näe. 1)teenuse osutamisega taotletav eesmärk ei ole saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) teenus on suunatud haiguse ravimisele (tervistumiste potentseerimine) 3) kindlustatud isikud on vähihaiged ja ei ole üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased. Onkoloogidel on pädevus teenuse adekvaatseks kasutamiseks vastavalt patsiendile ja haiguse levikule.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemusi.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Nõustun taotluses välja toodud tingimustega.

Ravi teostamise tingimusteks on:

- lokaalselt või lokaalregionaalselt levinud (II-IVA staadium) mao- või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoom, mis on potentsiaalselt resetseeritav
- Patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1

Ravi teostatakse onkoloogilise konsiiliumi otsusega perioperatiivse ravikompleksi raames, mis hõlmab endas FLOT skeemiga keemiaravi nii preoperatiivselt kui postoperatiivselt koos durvalumabi manustamisega neljanädalaste intervallidega maksimaalselt 4 tsükli koos keemiaraviga ning 10 tsükli adjuvantselt monoterapiana.

17. Kokkuvõte

Kokkuvõttes taotletakse uudset täiendavat teenust- maovähi perioperatiivse FLOT skeemiga keemiaravi tõhustamist immuunravimi durvalumab lisamise näol. Nimetatud raviga III faasi MATTERHORN uuringu tulemustele tuginedes saavutati oluline:

1) sündmustevaba elulemuse (EFS) 29% paranemine (HR = 0,71; 95% CI: 0,58–0,86; p < 0,001)

2) üldise elulemuse paranemine/surmariski langus 22% (OS HR = 0,78; 95% CI: 0,63–0,96; p = 0,021)

3) täieliku patoloogilise ravivastuse (pCR) paranemine 19,2% vs 7,2%, võrreldes platseeboga ((RR[relative risk] = 2,69; 95% CI: 1,86–3,90).)

Nimetatud ravikombinatsiooni kasutusega võiks seega eeldada ka maovähist tervistuvate inimeste suhtarvu kasvu (36. kuul elulemuse erinevus 6,7 % ; erinevus ei näi ajaskaalal edasi liikudes kahanevat vaid pigem kasvavat vastavalt taotluse joonis 11-le) kui suurimat väärtust (üle poolte uuringus osalenud maovähi patsientidest olid alla 65 eluaasta- potentsiaalselt tööturule naasjad).

Durvalumabi on Eestis varem kasutatud ja ravimi ohutusprofiil on hästi teada. Uuringus välja toodud kõrvaltoimetest olid valdav enamik seotud senise standardi- FLOT skeemiga keemiaraviga. Vaid 23% kõikidest ja ~5% tõsise astme kõrvaltoimetest oli seostatud just lisandunud immuunravi komponendiga (mis on oodatav ja tavapärane sarnast tüüpi raviga onkoloogias).

Taotletav teenus on seetõttu sisaldumas rahvusvahelises (NCCN) ravijuhises nimetatud näidustusel sh kõrgeima ehk esimese kategooria soovitusena (PD-L1 positiivne värving immuunohistokeemiliselt CPS või TAP skooriga =1 või rohkem kasvajate korral). Teenuse kohaldamise tingimused tuleks sätestada vastavalt punktis 16 sõnastatuga.

18. Kasutatud kirjandus

1. Janjigian YY, Al-Batran S-E, Wainberg ZA, Muro K, Molena D, Van Cutsem E, et al. Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2025;393: 217–230. doi:10.1056/NEJMoa2503701

2. Shitara K, Rha S, Wyrwicz L et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study *The Lancet Oncology*, 2023; 25, 212-224
3. Zhao J, Yi Ng K, Sundar R ...Checkpoint inhibitor benefit in perioperative gastro-esophageal cancer: A meta-analysis of phase III trials *Cancer Treatment Reviews*, 2025; 140
4. NCCN Guidelines Gastric Cancer v2.2026.pdf. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf