

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Mao- ja söögitorukasvajate kemoteraapiakuur tervishoiuteenuse koodiga 323R, uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1463
Kuupäev	08. mai 2021

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotlus põhineb III faasi randomiseeritud aktiivkontrolliga avatud uuringul ATTRACTION-3 (ONO-4538-24/CA209473), sama uuringut refereeritakse ka Eesti Raviameti poolt ravimi omaduste kokkuvõttes.

Taotluse meditsiiniline näidustus (taotluse punkt 3.1) kattub Euroopa Raviameti Opdivo (nivolumab) näidustusega „mitteresetseeritav kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakk kartsinoom peale fluoropürimidiin- ja platinumbaseeruvat keemiaravi“ formuleerituna Eesti Raviameti poolt „OPDIVO monoteraapia on näidustatud mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomi raviks täiskasvanutel pärast eelnevat fluoropürimidiinil ja platininal põhinevat kombineeritud kemoteraapiat“.

Taotluse selgituses 2.4 olev „või patsient on sellise ravi suhtes talumatu“ ei kordu Tervishoiuteenuse meditsiinilises näidustuses (taotluse punkt 3.1) ja puudub ka Euroopa Raviameti/Eesti Raviameti näidustuses, kuigi oli ATTRACTION-3 kliinilise ravimuuringu kaasamise kriteeriumites ning peamise publikatsiooni pealkirjas. Ei ole teada nende haigete arv uuringus.

Taotluses esitatud ajaline piirang 6 kuud tuleneb sellest, et ravivastuse korral üle 6 kuu kasutatakse uuesti fluoropürimidiin- ja platinumbaseeruvat keemiaravi. Ravi võimaldamise piiramine patsiendi sooritusvõime ECOG 0-1 skaalasse jäämisega on immuunkontrollpunkti inhibiitoritesse toimiva immuunravi puhul tavaline.

ATTRACTION-3 uuringu osalemise kriteeriumites on refraktaarne söögitoru vähk defineeritud kui „progresseeruv haigus või retsidiiv eelnenud keemiaravi (või radiokemoteraapia) ajal või 8 nädala jooksul viimasest doosist või 24 nädala jooksul viimasest doosist kui eelneva keemiaraviga oli saavutatud täisremissioon või 24 nädala jooksul viimasest adjuvantse/neoadjuvantse keemiaravi doosist kui kasvaja sai radikaalselt (R0) eemaldatud“. Transformatsioon praeguseks ehk taotluse näidustuse sõnastuseks on juba Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviameti (FDA) ATTRACTION-3 uuringu tulemuste põhjal 10.06.2020 kinnitatud Opdivo näidustuses „patsientidele mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomiga pärast eelnenud fluoropürimidiin- ja platininal põhinevat kemoteraapiat“ ja see on olnud eeskujuks Euroopa Raviametile. Ei pruugi olla olulist vastuolu kuna see vastab

agressiivselt käituvat söögitoru lamerakulise vähi igapäeva stsenaariumitele. FDA lubab Opdivo manustamist lisaks 240 mg iga kahe nädala tagant ka 480 mg iga nelja nädala tagant ekstrapoleerides Opdivo kasutamiskogemust teistest kasvaja paikmetest, Euroopa Raviamet jääb siin 240 mg iga kahe nädala tagant juurde nagu ATTRACTION-3 uuringus. Uuringus olid ülekaalukalt Aasia päritolu patsiendid ja nende raviefekt võib olla parem, kuid ei ole piisavalt andmeid selle kinnitamiseks või ümber lükkamiseks, vastav diskussioon toimus Euroopa Raviametis Opvido lamerakulise söögitoru näidustuse menetlusel.

Kuna tegemist on uue ravimikomponendi lisamisega olemasolevasse ravimiteenusesse, siis nõustun, et näidustus on pädev, asjakohane ning arvestatav Eesti oludes.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Esitatud haiguse või tervises seisundi iseloomustus (sh. etioloogia, levimus, sümptomaatika) on adekvaatne ja ajakohane. Keemiaravi kõrvaltoimed nagu maitse muutused, söögiisu kadumine võivad kombineeruda kasvaja levikust tingitud neelamis-söömisraskustega süvendades elukvaliteedi langust.

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

Käesoleva taotluse aluseks on III faasi randomiseeritud aktiivkontrolliga avatud uuring ATTRACTION-3 (ONO-4538-24/CA209473).

Esmaseks tulemusnäitajaks on onkoloogiliste ravimite puhul kõige usaldusväärsem näitaja keskmine üldine elunemus (OS), seda tingitult levunud lamerakulise söögitoru vähi agressiivsest lühikesest kulust. Tulemusnäitaja numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed ja olulisuse tõenäosuse näitaja (p-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloomustus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	419 täiskasvanud patsienti randomiseeritud 1:1 210 nivolumabi harusse ja 209 keemiaravi harusse, mediaanvanus 65 aastat, 53% patsientidest ≥ 65 aastased ja 10% ≥ 75 aastased, 87% mehed, 96% asiaadid ja 4% euroopiidse rassi esindajad, ravieelne ECOG sooritusvõime skoor 0 (50%) või 1 (50%), enne uuringut fluoropürimidiinil ja plaatinal põhinev kombineeritud keemiaravi.
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Nivolumab 240 mg intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 2 nädala järel.
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Urija valitud keemiaravi (taksaani monoterapia): Paklitakseel (n=144) 100 mg/m ² intravenoosselt üks kord nädalas 6 nädalat järgneva 1 ravivaba nädalaga, korduvad kuurid või Dotsetakseel (n=65) 75 mg/m ² intravenoosselt iga 3 nädala järel, korduvad kuurid.
Uuringu pikkus	Jaanuar 2016 kuni november 2018.
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Üldine elulemus (OS) kui aeg randomiseerimisest kuni surmani mistahes põhjusel.

<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Publikatsiooni 17,6-kuulise järelkontrolli juures oli OS statistiliselt oluliselt parem nivolumabi rühma patsientidel võrreldes uurija valitud taksaanipõhise kemoterapiaga: mediaan-OS 10,9 kuud (95% CI: 9,2–13,3) vs 8,4 kuud (95% CI: 7,2–9,9); riskitiheduste suhe (HR) 0,77 (95% CI: 0,62–0,96); p=0,019.</p> <p>25. Mai 2020 seis näitas jätkuvalt OS statistiliselt olulist paranemist nivolumabi rühma patsientidel võrreldes uurija valitud taksaanipõhise keemiaraviga: mediaan-OS 10,91 kuud vs 8,51 kuud [riskitiheduste suhe (HR) 0,79 (95% CI: 0,64–0,97)].</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Põhilised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid uurija hinnatud objektiivse ravivastuse määr (ORR) ja progressioonivaba elulemus (PFS). Lisaks täiendav alarühmade analüüs, et hinnata nivolumabi efektiivsust kasvaja PD-L1 ekspressiooni järgi eelnevalt kindlaksmääratud tasemel 1%. Uuriti nivolumabi ohutust ja mõju tervisega seotud elukvaliteedile (HRQoL).</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>ORR: 33 (19%; 95% CI: 14-26) patsienti 171-st nivolumabi harus ja 34 (22%; 95% CI: 15-29) patsienti keemiaravi harus saavutas objektiivse ravivastuse. Ravivastuse mediaankestvus oli nivolumabi kasutamisel oluliselt pikem kui keemiaravi puhul: 6,9 kuud (95% CI: 5,4-11,1) vs. 3,9 kuud (95% CI: 2,8-4,2).</p> <p>PFS riskitiheduste suhe (HR) oli 1,08 (95% CI: 0,87-1,34). Andmete kogumise hetkel oli esinenud haiguse progresseerumine või surm 89% (187/210) patsientidest nivolumabi harus ja 84% (176/209) patsientidest keemiaravi harus. Nivolumabi harus oli 6-kuu ja 12-kuu PFS vastavalt 24% ja 12%, keemiaravi harus olid samad näitajad 17% ja 7%.</p> <p>Kasvaja PD-L1 positiivses alarühmas oli üldise elulemuse (OS) riskitiheduste suhe (HR) 0,69 (95% CI: 0,51-0,94) ning PD-L1 negatiivses alarühmas HR 0,84 (95% CI: 0,62-1,14). Sellest lähtuvalt on selge elulemuse kasu vaid PD-L1 positiivses alarühmas. Kuna PD-L1 oli kihitamise faktoriks, on tegemist etteplaneeritud alagruppide analüüsiga, millega tavaliselt arvestatakse.*</p>

* *Enamuse kasvajapaikmete (v.a. mitteväikerakuline kopsuvähk) immuunkontrollpunkti inhibiitoritesse toimiva immuunravi jaoks ei ole PD-L1 positiivsus määrav. Hoidmaks ära diskriminatsiooni võimalust PD-L1 positiivsuse alusel on tehtud interaktsiooni analüüs [interaction analysis for OS the Assessment report EMA/CHMP/584553/2020 Page 72/125 covariate PD-L1 expression (with a 1% cut-off) was not considered as interaction with a*

treatment group ($p=0.3763$)] ja selle alusel leiti nivolumabi elulemuskasu sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressioonist.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Esitatud andmed nivolumabi võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste kohta on asjakohased, Opdivo on olnud teiste kasvajapaikmete ravis juba aastaid kasutuses ning onkoloogilist ravi läbi viivates raviasutustes on kogemus nende raviga.

Eesti Ravimiameti ravimi omaduste kokkuvõte toob lamerakulise söögitoru vähi korral välja, et puuduvad ohutuse andmed kui on tegemist ilmse kasvaja invasiooniga söögitoru lähedalasuvatesse organitesse (nt aorti või hingamisteedesse) kuna see oli mitteosalemise kriteeriumiks ATTRACTION-3 uuringus ning nendel patsientidel kasutada ettevaatusega pärast võimaliku kasu ja riski suhte hoolikat individuaalset hindamist. ATTRACTION-3 varajaste surmadega seotud spetsiifilisi tegureid ei ole tuvastada õnnestunud (vt. ka punkt 15).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Tegemist on ajaliselt väga uue Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiameti ning Euroopa Ravimiameti poolt kinnitatud näidustusega. ESMO (European Society of Medical Oncology) söögitoru vähi praegune põhiversioon pärineb 2016. aastast (Lordick 2016). Teine oluline NCCN (National Comprehensive Cancer Network) versioon 2.2021 söögitoru vähi ravijuhis sisaldab nivolumabi teise rea ravina (Ajani 2021).

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Alternatiivne raviviis on ka praegu tehtav 2. rea palliatiivne keemiaravi, Eestis enamasti dotsetakseeliga annuses 75 mg/m² iga kolme nädala tagant; paklitakseeli 100 mg/m² kord nädalas suure annuse (võrreldes teiste kasvajapaikmetega) ja sellest kiiremini tekkiva perifeerse neuropaatia ning sagedase manustamise vajaduse tõttu pigem ei kasutata; irinotekaanil on samuti arvestatavad kõrvaltoimed. Ka dotsetakseeli pikema manustamise korral tekivad enamasti ravi piiravad kõrvaltoimed. ATTRACTION-3 uuringus oli keemiaravi haru keskmine elunevus 8,51 kuud (2021 aastal uuendatud andmetel) olles samas suurusjärgus varasemate väikesemahuliste 2. rea keemiaravi andmetega 6,1 kuud (Shirakawa, 2014) ja 8,1 kuud (Muro, 2004) ja 10,4 kuud (Kato 2011). Ameerika Ühendriikides andmebaasi SEER-Medicare retrospektiivses analüüsis (uuring CA2097E7) saadi keemiaraviga kuni 3. reani k.a. keskmiseks elunevuseks 5,7 kuud. Ameerika Ühendriikides Flatiron EHR andmebaasi retrospektiivses analüüsis (uuring CA2098LY) saadi keemiaraviga kuni 3. reani k.a. keskmiseks elunevuseks 6,7 kuud. Jaapani viis teise rea keemiaravi reaalse elu uuringut taksaaniga andsid elunevuseks 5,3 – 8,6 kuud.

Taotletava teenuse oodatavad olulised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiiviga Eestis korrektne lähtudes ATTRACTION-3 uuringu tulemustest.

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

Uuringu võrdlusharus kasutatud keemiaravi taksaaniga ehk alternatiivne raviviis on ESMO, NCCN ja teistes aktsepteeritud ravijuhistes. Taotletav teenus ei ole veel leitav Euroopa riikide ravijuhistes oma uuduse tõttu aga on olnud hindamisel näiteks Ühendkuningriigi NICE (National Institute for Health and Care Excellence) poolt, kus probleemiks oli kulutõhusus.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta. Opdivo manustamise kogemus teiste kasvajaajakemetega on aastate pikkune ja ressursi kulu samas suurusjärgus teiste veeni kaudu manustatavate onkoloogiliste ravimitega.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

Tervishoiuteenuse osutaja võiks olla: SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH), SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK), AS Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK).

9.1. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp on eelistatult ambulatoorne.

9.2. Raviarve eriala on onkoloogia.

9.3. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks ei ole piiratud kuna eelpool nimetatud raviasutustes on immuunkontrollpunkti inhibiitoritesse toimiva immuunravi sh. nivolumabi maht arvestatav ja on kogemus kõrvaltoimete raviga vajadusel kaasates teiste erialade spetsialiste.

9.4. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus puudub.

9.5. Teenuseosutaja valmisolek on olemas.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eksperitiisi tegijal puuduvad andmed nivolumabi senise kasutuse kohta söögitoru lamerakulise vähi ravis kuna seni on see olnud võimalik vaid omafinantseeringuna Hille Tänavsuu nimelise Vähiravi fondi Kingitud Elu toel. Tegemist on ka väga uue Euroopa Ravimiameti näidustusega (15.10.2020).

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

Andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed, teenuse prognoos arvestades teenust vajavate isikute arvu ning keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta on õige ja asjakohane. Arvestus kontrollitud ka Euroopa Ravimiameti hindamise akti tabeli 12 nivolumabi manustamise andmete põhjal. Ei ole teada kui palju võiks olla isikute arvus patsiente, kelle kasvaja invasioon söögitoru lähedalasuvatesse organitesse on nivolumabi mitte tegemise põhjuseks.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule. Lisanduvad laboriteenused kilpnäärme hormoonide TSH, T3, T4 määramisena (immuunuringud, kood 66706 x 3) plaaniliselt iga 3 kuu tagant. Kuna nivolumabi manustamine toimub iga 2 nädala tagant ja alternatiivse teenuse puhul enam kasutatava dotsetakseeli korral 3 nädala tagant, siis eeldatava ravil oleku ümmardatud aja 3 kuu jooksul lisandub arsti visiite koos tavaanalüüside määramisega. ATTRACTION-3 uuringus hinnati ravivastust kompuutertomograafilisel (või tuumamagnetresonants-) uuringul esimesel aastal iga 6 nädala tagant. Enamasti on immuunravi kliinilistes ravimuringutes vastava uuringu intervalliks 9-12 nädalat, samuti keemiaravi ehk alternatiivse

teenuse korral. Võib juurde tulla 1 kompuutertomograafiline (või tuumamagnetresonants-) uuring arvestades keskmist ravi kestvust ATTRACTION-3 uuringus 2,6 kuud nivolumabi raviharus. Immuunravi alustamisega võib kaasneda pseudoprogressioon ehk kasvajakollete mõõtude ajutine suurenemine ja/või kollete parem visualiseerumine radioloogilisel uuringul ning alles järgnev kompuutertomograafiline (või tuumamagnetresonants-) uuring võimaldab teha vahet progressiooniga – lisandub veel 1 uuring,

- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule. Alternatiivse teenuse kasutamisel tervishoiuteenuseid ei lisandu.
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Ei asenda. „Mao- ja söögitorukasvajate kemoteraapiakuuri (kood 323R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme“ loetelusse lisandub uus raviskeem.
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Võib lisanduda ravijuhte patsiendi kohta kuna peale nivolumabi sai ATTRACTION-3 uuringus edasi keemiaravi 53,3% patsientidest.
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Ei ole asjakohane.
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Alternatiivse raviviisi keemiaraviga kaasnevad tervishoiuteenused ei erine teistest tervishoiuteenuse kasutamisel osutatavatest kemoteraapiakuuridest.
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusle. Nivolumab on enamasti hästi talutav, kuid tõsised kõrvaltoimed võivad tekitada töövõimetus. Enamasti on töövõimetus tingitud agressiivsest kasvajasest haigusest.

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

- 1) teenuse osutamisega taotletav eesmärk on elunevuse pikendamine ja see ei ole saavutatav odavama meetodiga ehk alternatiivse teenusega;
- 2) teenus on suunatud raviaegse elukvaliteedi parandamisele, haiguse ravimisele;
- 3) näidustuses kirjeldatud pahaloomulise kasvajaga kindlustatud isikud on sageli kaotanud töövõime või on seda kaotamas ja ei ole valmis ise teenuse eest tasuma.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Väärkasutust piirab tingimustes ning näidustuses välja toodud mitteresetseeritav kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatiline söögitoru lamerakuline vähk ja eelnenud keemiaravi fluoropürimidiini ja platinumi kombinatsiooniga, patsiendi sooritusvõime ECOG 0-1, vajadusel ka tervishoiuteenusesse ajalise piirangu lisamine „6 kuu jooksul progressioon/retsidiveerumine“.

Liigkasutust piirab näidustuse sõnastus - ei ole võimalik keemiaravilt oluliste kõrvaltoimete tekkel või toimivast ravist sooritusvõime paranedes üle minna immuunravile nivolumabiga. ATTRACTION-3 uuringus lubatud progressiooni korral üleminek immuunravilt keemiaravile

leidis aset 53,3% (47,6% tehti taksaani) ja vastupidi ning keemiaravilt immuunravile leidis aset 6,2%.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Praegu puuduvad prediktiiivsed testid immuunkontrollpunkti inhibiitoritesse toimiva immuunravi toimivuse hindamiseks. ATTRACTION-3 uuringus 2,5 kuu jooksul pärast randomiseerimist täheldati suuremat surmade arvu nivolumabi harus võrreldes kemoteraapia haruga ja alles 6. kuu juures muutub nivolumabi elunemus keemiaravist paremaks (vt. ka taotluse punkt 4.2.6 joonis). Üheks seletuseks on nivolumabi toime ilmnemise viivitus. Patsiendi uuringusse kaasamise kriteeriumiks oli eeldatav elunevus vähemalt 3 kuud ja peale progressiooni teket oli lubatud üleminek immuunravilt keemiaravile ja vastupidi. Isikupära võib väljenduda ka Opvido mittetoimimises kasvajaselise protsessile ja kiire olulise progressiooni korral ei ole patsient sobilik enam ka keemiaravile (dotsetakseel, paklitakseel või irinotekaan) üleminekuks. Leidsin haigusjuhu kirjelduse, kus söögitoru lamerakulise vähi ravis tekkis Opvido raviga hüperprogressioon (Sun 2020) – harv komplikatsioon aga selle kasvaja paikme puhul järelikult võimalik.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Kuna tegemist on uue ravimikomponendi lisamisega olemasolevasse ravimiteenusesse ja Opdivo on teiste näidustustega pikalt kasutuses, siis eritingimuste lisamine teenuse kohaldamisel ei ole näidustatud.

17. Kokkuvõte

Taotletakse uue ravimikomponendi lisamist „Mao- ja söögitorukasvajate kemoteraapiakuuri (kood 323R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme“ loetelusse näidustusega „Nivolumab monoterapia on näidustatud mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomi raviks täiskasvanutel pärast eelnevat fluoropürimidiinil ja plaatinal põhinevat kombineeritud kemoteraapiat“.

Taotluse esindajaga vajab täpsustamist teenuse taotluse punktis 2.4 teksti osa „või patsient on sellise ravi osas talumatu“. Fluoropürimidiinil ja plaatinal põhineva kombineeritud keemiaravi talumatus oli ATTRACTION-3 uuringu kaasamise kriteeriumites, kuid uuringu publikatsioonis hoolimata selle kontingendi kajastamises pealkirjas ei selgu selliste patsientide osakaal ja neid ei tooda välja ka diskussioonis ning nad puuduvad Euroopa Raviameti/Eesti Raviameti näidustuse sõnastuses. Tegemist on elu pikendava raviga keskmiselt 2,4 kuud. Immuunravi Opdivo tulemuslikkuseks lamerakulise söögitoru vähi teise rea süsteemses ravis on keskmine elunemus 10,91 kuud, mis on parem seni kasutatava teise rea keemiaraviga saavutatavast keskmisest elunemusest 8,51 kuud (ATTRACTION-3 2021 avaldatud andmed 36 möödudes viimase patsiendi kaasamisest). Tulemust võis mõjutada immuunravile järgnenud keemiaravile üleminek.

ATTRACTION-3 uuringus oli immuunravi saanute harus elus patsiente ka 12 ja 18 kuu möödudes ravi alustamisest. Immuunravi saanutel on üldjuhul vähem kõrvaltoimeid ja nivolumabi kasutamise kogemus teiste kasvaja paikmete korral on aastate pikkune.

Sõnastus loetelus võiks olla „nivolumab mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomi 2. rea raviks täiskasvanutel (ECOG 0-1) pärast eelnevat fluoropürimidiinil ja plaatinal põhinevat kombineeritud kemoteraapiat.“

18. Kasutatud kirjandus

1. Ajani J, D'Amico T, et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2021.*
2. Chin K, Kato K, et al. *Three year follow-up of ATTRACTION-3: A phase III study of nivolumab (Nivo) in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) that is refractory or intolerant to previous chemotherapy. Journal of Clinical Oncology. 2021, Vol.39, issue 3, abstract 204.*
3. *EMA/CHMP/84465/2021 Summary of opinion I (post authorisation)*
https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-opdivo-ii-92_en.pdf
4. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. *Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019, 20(11):1506-1517. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6.*
5. Kato K, Tahara M, Hironaka S, et al. *A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2011, 67(6):1265-1272.*
6. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, et al. *Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2016, 27 (S5): v50–v57. doi:10.1093/annonc/mdw329*
7. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al. *A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. Annals of Oncology. 2004, 15(6):955-959.*
8. Shirakawa T, Kato K, Nagashima K, et al. *A retrospective study of docetaxel or paclitaxel in patients with advanced or recurrent esophageal squamous cell carcinoma who previously received fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2014, 74(6):1207-1215.*
9. Sun D, Liu D, et al. *Nivolumab induced hyperprogressive disease in advanced esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Biology & Therapy. 2020, Volume 21, Issue 12: 1097-1104.*

