

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, 51014 Tartu
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	Anneli.elme@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Dr. Kersti Oselin, PhD, onkoloog
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	617-1792
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Kersti.oselin@regionaalhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	309R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoterapiakuur Ravimi alektiniib (Alecensa) lisamine kompleksshinda
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" 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) ¹ <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) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

² Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁶

2.4 Taotluse eesmärgi kokk võtlik selgitus

Lisada kopsukasvajate kemoterapiakuuri 309R teenusele uus ravim - alektiniib monoterapia ALK-positiivsetel kaugelearenenud (metastaatilise) mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel. Märklaudravi ALK-inhibiitoriga ALK-positiivsete kopsuvähiga patsientide ravis pole Eestis siiani rahastatud. Selle ravivõimaluse puudumine on kõige olulisem puudujääk kopsuvähi süsteemravi rahastuses.

Taotluse aluseks on kaks III-faasi randomiseeritud uuringut (ALUR ja ALEX). Nende uuringute alusel on sihtmärkravi ALK-positiivse kopsuvähi korral soovitatud esmavalikuna kõigis rahvusvahelistes ravijuhistes.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Alecensa (alektiniib) monoterapiana on näidustatud anaplastilise lümfoomi kinaasi (ALK) suhtes positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) raviks täiskasvanud patsientidel.

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

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

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

ALK-positiivset (ALK+) kopsuvähki esineb umbes 5% kaugelearenenud NSCLC kopsuvähi juhtudest. ALK+ kopsuvähi korral esineb kasvajarakkudes spetsiifiline geneetiline muutus, 2 ja 5 kromosoomi inversioon ja translokatsioon, mis viib uue fusioon-geeni moodustumiseni. ALK+ kasvajarakkudes on püsivalt aktiveeritud ALK-kinaas. Alektiniib on kõrge selektiivsusega ALK-kinaasi inhibiitor.

ALK+ kopsuvähki esineb enam noortel ja vähe- või mitteduitsetajatel.

ALK+ NSCLC metastaseerub peamiselt kesknärvisüsteemi. Kuni 30% ALK+ mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel esinevad kesknärvisüsteemi metastaasid haiguse diagnoosimisel.

ALK+ metastaseerunud kopsuvähi ravi üks eesmärk on parandada patsientide elukvaliteeti hoides ära või lükates edasi haiguse võimaliku metastaseerumise kesknärvisüsteemi. Umbes 50% ALK+ kopsuvähiga patsientidest haigus progresseerub 1 aasta pärast krisotiniibravi alustamist ja 60% neist leitakse kesknärvisüsteemi metastaasid.

1. Costa, D. B., A. T. Shaw, S. H. Ou, et al. (2015). "Clinical Experience With Krisotiniib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases." *J Clin Oncol* 33(17): 1881-1888. <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2014.59.0539>
2. Fan, L., Y. Feng, H. Wan, G. Shi and W. Niu (2014). "Clinicopathological and demographical characteristics of non-small cell lung cancer patients with ALK rearrangements: a systematic review and meta-analysis." *PLoS One* 9(6): e100866 <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0100866>
3. Johung, K. L., N. Yeh, N. B. Desai, et al. (2015). "Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis." *J Clin Oncol*.
4. Shaw, A. T., D. W. Kim, K. Nakagawa, et al. (2013). "Krisotiniib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer." *N Engl J Med* 368(25): 2385-2394.
5. Shaw, A.T., Kim, D.W., Mehra, R., et al. (2014). "Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer." *N Engl*

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

J Med 370(13): 1189- 1197.

6. Solomon, B. J., T. Mok, D. W. Kim, et al.(2014a). *First-line krisotiniib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med.* 371: 2167-2177
7. Wong, D. W., E. L. Leung, K. K. So, et al (2009). "The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS." *Cancer* 115(8): 1723-1733.
8. A.J. Weickhardt, B. Scheier, J.M. Burke, et al. „Local Ablative Therapy of Oligoprogressive Disease Prolongs Disease Control by Tyrosine Kinase Inhibitors in Oncogene-Addicted Non–Small-Cell Lung Cancer“. *J Thorac Oncol*, 2012;7: 1807–1814
9. T. Yoshidaa, Y. Oyaa, K. Tanakaa, et al. „Clinical impact of krisotiniib on central nervous system progression in ALK-positive non-small lung cancer“, *Lung Cancer*, 2016 (43-47).

Eestis diagnoositi 2014 aastal 821 esmast kopsuvähi juhtu (<http://pxweb.tai.ee>). Umbes 70% diagnoositakse haigus IV staadiumis.

Alektiniib (Alecensa) on kõrge selektiivsusega kesknärvisüsteemi toimiv anaplastilise lümfoomi kinaasi (*anaplastic lymphoma kinase*; ALK) inhibiitor. Alektiniib on efektiivne nii ravinaiivsetel kui eelnevalt krisotiniibravi saanud patsientidel. Alektiniib blokeerib ALK retseptori fosforüleerumise ja inhibeerib rakusisesed signaaliülekaned (st STAT3, PI3K/AKT), pidurdades rakkude paljunemist ja kutsudes esile kasvajakude surma. Alektiniibil on võime inhibeerida ALK-kinaasi ka juhul kui esinevad teatud mutatsioonid, mille tõttu on kasvajakud resistentsed krisotiniibile. Alektiniib läbib hematoentsefaalbarjääri ja toimib aktiivselt kesknärvisüsteemi metastaasidesse. Erinevalt teistest ALK-inhibiitoritest (krisotiniib, tseritiniib) ei ole alektiniib P-glükoproteiini (P-gp) ega rinnavähi resistentsuse proteiini (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraat, millega võib seletada paremat efektiivsust kesknärvisüsteemis. P-gp ja BCRP on transportvalgud, mis on ekspresseeritud hematoentsefaalbarjääril ja nad vähendavad ravimite jaotumist kesknärvisüsteemi. Alektiniib on hästi talutav hea ohutusprofiiliga ravim. Päevane annus on 1200 mg manustatuna suu kaudu (600 mg kaks korda päevas) kuni haiguse progressioonini.

Alektiniib on Euroopa Liidus registreeritud ALK+ lokaalselt levinud või kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi ravis.

Esimene kliinilise kasutusse jõudnud ALK-inhibiitor oli krisotiniib. Alektiniibiga on läbi viidud kaks suurt rahvusvahelist randomiseeritud uuringut, kus alektiniibi võrreldi krisotiniibiga eelnevalt ravi mitte-saanud patsientidel 1.rea ravis ja eelnevalt krisotiniibravi saanud patsientidel.

ALEX on randomiseeritud III-faasi uuring, kus võrreldi alektiniibi krisotiniibiga ALK+ mitteväikerakk-kopsuvähi esmase ravina. Alektiniibi rühmas oli nii statistiliselt kui kliiniliselt oluliselt pikem progressioonivaba elulemus, seda olenemata kesknärvisüsteemi haaratusest. Alektiniib vähendas 12-kuu jooksul märkimisväärselt kesknärvisüsteemi metastaaside teket.

ALUR on randomiseeritud III-faasi uuring, kus võrreldi alektiniibi keemiaraviga ALK+ patsientidel, kellel oli tekkinud haiguse progressioon krisotiniibravi ajal.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Alektiniibravi tõenduspõhisus ALK+ NSCLC ravis tugineb kahel III faasi randomiseeritud uuringul ALUR ja ALEX. Uuringute tulemused on avaldatud rahvusvahelistel kongressidel (ESMO, ASCO, WCLC) ja ajakirjas *New England Journal of Medicine*.

ALUR on III-faasi randomiseeritud mitmekeskuseline avatud uuring metastaseerunud ALK+ mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, keda on varem ravitud plaatina-põhise keemiaravi ja krisotiniibiga. Uuringus võrreldi alektiniibi (uuringurühm) efektiivsust ja ohutust standardravi dotsetakseeli või pemetrekseediga (kontrollrühm).

ALEX uuring on III-faasi randomiseeritud mitmekeskuseline avatud uuring ravinaiivsetel (esimene ravivalik) metastaseerunud ALK+ NSCLC patsientidel, kus võrreldi alektiniibi (uuringurühm) efektiivsust ja ohutust standardravi krisotiniibiga (kontrollrühm).

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

ALEX uuringusse kaasati 303 ALK+ kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti (ECOG 0-2), kellest 152 said alektiniibi ja 151 krisotiniibi:

	alektiniib	krisotiniib
vanus	58 (25-88)	54 (18-91)
naised	55%	58%
mehed	45%	42%
valge rass	55%	54%
asiaadid	45%	46%
mittesuitsetaja	61%	65%
suitsetajad	40%	35%
ECOG 0-1	93%	93%
ECOG 2	7%	7%
KNS metastaase ei olnud uuringusse värbamisel	58%	62%
KNS metastaasid uuringusse värbamisel	42%	38%

1. S. Gadgeel, S. Peters, T. Mok, et al. Alektiniib vs krisotiniib in treatment-naïve ALK+ NSCLC: CNS efficacy results from the ALEX study. *ESMO* 2017.
2. Shaw, S.Peters, T.Mok, et al. Alektiniib vs krisotiniib in treatment-naïve advanced ALK+ NSCLC: primary results of the global phase III ALEX study (LBA9008) *ASCO* 2017.
3. S.Peters, R.Camidge, A.T. Shaw, et al. Alektiniib versus Krisotiniib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 2017, DOI: 10.1056/NEJMoa1704795

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus

ALEX uuring: alektiniib ALK+ kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravis

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

ALEX uuring: krisotiniib

4.2.4 Uuringu pikkus

ALEX uuring: august 2014 – jaanuar 2016

4.2.5 Esmane tulemusnäitaja

ALEX uuring: uurija poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (progression free survival; PFS) RECIST 1.1 järgi

Uuringu esmasesse analüüsi on kaasatud andmed seisuga 9.02.2017. Selleks ajaks oli haigus progresseerunud alektiniibi rühmas 41% juhtudest (62 patsienti 152-st) ja krisotiniibi rühmas 68% juhtudest (102 patsienti 151-st).

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	ALEX uuring: PFS krisotiniibi rühmas 11,1 kuud (95%CI: 9,1-13,1) PFS alektiniibi rühmas NR (<i>not reached</i>) (95%CI: 17,1-NR) HR=0,47 (95%CI: 0,34-0,65), p<0,0001
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	ALEX uuring: <ul style="list-style-type: none"> • sõltumatu komitee poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (<i>progression free survival</i>; PFS) • aeg kesknärvisüsteemi metastaaside tekkeni • ravivastus (<i>overall response rate</i>; ORR) • ravivastuse kestvus (<i>duration of response</i>, DoR) • üldelulemus (<i>overall survival</i>; OS) • ohutus ja taluvus • elukvaliteet, patsiendi poolt hinnatuna (<i>patient reported outcomes</i>, PRO)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	ALEX uuring: <ul style="list-style-type: none"> • Sõltumatu komitee poolt hinnatud PFS: <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibi rühmas 25,7 kuud (95%CI: 19,9-NR) ▪ krisotiniibi rühmas 10,4 kuud (95%CI: 7,7-14,6) ▪ HR=0,50 (95%CI: 0,36-0,70), p<0,001 • PFS patsientidel, kellel olid uuringusse värbamisel KNS metastaasid: <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibi rühmas NR (95%CI: 9,2-NR) ▪ krisotiniibi rühmas 7,4 kuud (95%CI: 6,6-9,6) ▪ HR=0,40 (95%CI: 0,25-0,64), p<0,0001 • PFS patsientidel, kellel uuringusse värbamisel ei olnud KNS metastaase: <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibi rühmas NR ▪ krisotiniibi rühmas 14,8 kuud (95%CI: 10,8-20,3) ▪ HR=0,51 (95%CI: 0,33-0,80), p=0,0024 • Aeg KNS metastaaside tekkeni, kumulatiivselt 12 kuu jooksul: <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibiga 9,4% (95%CI: 5,4-14,7) ▪ krisotiniibiga 41,4% (95%CI: 33,2-49,4) ▪ HR=0,16 (95%CI: 0,10-0,28), p<0,001 • Ravivastuse määr: <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibi rühmas 82,9% (95%CI: 76,0-88,5) ▪ krisotiniibi rühmas 75,5% (95%CI: 67,8-82,1) ▪ p=0,09 • Ravivastuse kestvus: <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibiga NR ▪ krisotiniibiga 11,1 kuud (95%CI: 7,9-13,0) ▪ HR=0,36 (95%CI: 0,24-0,53) • Üldelulemus: <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibi rühmas NR ▪ krisotiniibi rühmas NR • 12-kuu elulemuse määr: <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibiga 84,3% (95%CI: 78,4-90,2) ▪ krisotiniibiga 82,5% (95%CI: 76,1-88,9)

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	<p>ALUR uuringusse kaasati 107 ALK+ mitteväikerakk-kopsuvähiga (IIIb-IV staadium) patsienti (ECOG 0-2), kellest 72 said alektiniibi ja 35 keemiaravi</p> <table border="1" data-bbox="600 300 1442 831"> <thead> <tr> <th></th> <th>alektiniib</th> <th>keemiaravi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>vanus</td> <td>55 (21-82)</td> <td>59 (37-80)</td> </tr> <tr> <td>18-64 a</td> <td>83,3%</td> <td>71,4%</td> </tr> <tr> <td>≥65 a</td> <td>16,7%</td> <td>28,6%</td> </tr> <tr> <td>naised</td> <td>43,1%</td> <td>51,4%</td> </tr> <tr> <td>mehed</td> <td>56,9%</td> <td>48,6%</td> </tr> <tr> <td>valge rass</td> <td>61%</td> <td>80%</td> </tr> <tr> <td>asiaadid</td> <td>6,9%</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>mittesuitsetajad</td> <td>48,6%</td> <td>45,7%</td> </tr> <tr> <td>suitsetajad</td> <td>51,4%</td> <td>54,3%</td> </tr> <tr> <td>ECOG 0-1</td> <td>91,7%</td> <td>85,7%</td> </tr> <tr> <td>ECOG 2</td> <td>8,3%</td> <td>14,3%</td> </tr> <tr> <td>KNS metastaase ei olnud uuringusse värbamisel</td> <td>34,7%</td> <td>25,7%</td> </tr> </tbody> </table> <ol style="list-style-type: none"> 1. J.Wolf, I.-J.Oh, J.Mazières, et al. ALUR: a phase III study of alektiniib versus chemotherapy in previously treated ALK+ nonsmall cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2017, poster 120TiP 2. S.Novello, J.Mazières, I.-J.Oh, et al. Primary results from the phase III ALUR study of alektiniib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2017, oral presentation. 3. J. de Castro, S.Novello, J.Mazières, et al. CNS efficacy results from the phase III ALUR study of alektiniib vs chemotherapy in previously treated ALK+ NSCLC. ESMO 2017, poster 1346P 4. J.Mazières, S.Novello, J. de Castro, et al. Patient-reported outcomes and safety from the phase III ALUR study of alektiniib vs chemotherapy in pre-treated ALK+ NSCLC. WCLC 2017, poster P1.01-013 		alektiniib	keemiaravi	vanus	55 (21-82)	59 (37-80)	18-64 a	83,3%	71,4%	≥65 a	16,7%	28,6%	naised	43,1%	51,4%	mehed	56,9%	48,6%	valge rass	61%	80%	asiaadid	6,9%	20%	mittesuitsetajad	48,6%	45,7%	suitsetajad	51,4%	54,3%	ECOG 0-1	91,7%	85,7%	ECOG 2	8,3%	14,3%	KNS metastaase ei olnud uuringusse värbamisel	34,7%	25,7%
	alektiniib	keemiaravi																																						
vanus	55 (21-82)	59 (37-80)																																						
18-64 a	83,3%	71,4%																																						
≥65 a	16,7%	28,6%																																						
naised	43,1%	51,4%																																						
mehed	56,9%	48,6%																																						
valge rass	61%	80%																																						
asiaadid	6,9%	20%																																						
mittesuitsetajad	48,6%	45,7%																																						
suitsetajad	51,4%	54,3%																																						
ECOG 0-1	91,7%	85,7%																																						
ECOG 2	8,3%	14,3%																																						
KNS metastaase ei olnud uuringusse värbamisel	34,7%	25,7%																																						
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	ALUR uuring: alektiniib ALK+ metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks peale haiguse progressiooni krisotiniibril																																							
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	ALUR uuring: keemiaravi (dotsetakseel või pemetrekseed)																																							
4.2.4 Uuringu pikkus	ALUR uuring: 2015-2017																																							
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	ALUR uuring: uurija poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS) ravikavatsustlikus populatsioonis (<i>intention-to-treat</i> ; ITT)																																							
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	ALUR uuring: PFS alektiniibi rühmas 9,6 kuud (95%CI: 6,9-12,2) PFS keemiaravi rühmas 1,4 kuud (95%CI: 1,3-1,6) HR=0,15 (95%CI: 0,08-0,29), p<0,001																																							
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	ALUR uuring: <ul style="list-style-type: none"> • sõltumatu komitee poolt hinnatud progressioonivaba elulemus • sõltumatu komitee poolt hinnatud ravivastuse määr kesknärvisüsteemi metastaasidega haigetel • ravivastus (<i>objective response rate</i>; ORR) • haiguse kontrolli määr (<i>disease control rate</i>; DCR) • ravivastuse kestvus (<i>duration of response</i>, DoR) • üldelulemus (<i>overall survival</i>; OS) 																																							

	<ul style="list-style-type: none"> • PFS kesknärvisüsteemi metastaasidega patsientidel • aeg kesknärvisüsteemi metastaaside tekkeni • haiguse kontrolli määr ja ravivastuse kestvus kesknärvisüsteemi metastaasidega haigetel • ohutus • farmakokineetika • elukvaliteet, patsiendi poolt hinnatuna (<i>patient reported outcomes, PRO</i>)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>ALUR uuring:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sõltumatu komitee poolt hinnatud PFS: <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibiga 7,1 kuud (95%CI: 6,3-10,8) ▪ keemiaraviga 1,6 kuud (95%CI: 1,3-4,1) ▪ HR=0,32 (95%CI: 0,17-0,59) • Sõltumatu komitee poolt hinnatud ravivastuse määr kesknärvisüsteemi metastaasides: <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibiga 54,2% (95%CI: 33-74) ▪ keemiaraviga 0% (95%CI: 0-21) ▪ p<0,001 • Haiguse kontrolli määr kesknärvisüsteemi metastaasides: <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibiga 79,2% ▪ keemiaraviga 31,2% ▪ erinevus rühmade vahel 47,9% (95%CI:16-73), p<0,001 • Uuriija poolt hinnatud objektiivse ravivastuse määr <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibiga 37,5% (95%CI: 26,0-50,0) ▪ keemiaraviga 2,9% (95%CI: 0,0-15,0) ▪ erinevus rühmade vahel 34,6% (95%CI:15-53) • Sõltumatu komitee poolt hinnatud objektiivse ravivastuse määr <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibiga 36,1% (95%CI: 25,0-48,0) ▪ keemiaraviga 11,4% (95%CI: 3,0-27,0) ▪ erinevus rühmade vahel 24,7% (95%CI:5-43) • Haiguse kontrolli määr: <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibiga 80,6% (95%CI: 70,0-89,0) ▪ keemiaraviga 28,6% (95%CI: 15,0-46,0) ▪ erinevus rühmade vahel 52% (95%CI:33-69) • Ravivastuse kestvus: <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibiga 9,3 kuud (95%CI: 6,9-NE) ▪ keemiaraviga 2,7 kuud (95%CI: NE) • Keskmise ravipikkus: <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibiga 20 nädalat (95%CI: 0,4-62,1) ▪ keemiaraviga 6 nädalat (95%CI: 1,9-47,1) • Kumulatiivselt (6 kuud) KNS metastaaside esinemine (kogu uuringu populatsioon): <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibiga 11% (95%CI: 5-24) ▪ keemiaraviga 48% (95%CI: 33-70) ▪ HR=0,14 (95%CI: 0,06-0,36) • Kumulatiivselt (6 kuud) KNS metastaaside esinemine patsientidel, kellel uuringusse värbamisel esinesid KNS metastaasid <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibiga 15% (95%CI: 7-33)

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keemiaraviga 52% (95% CI: 35-77) ▪ HR=0,16 (95% CI: 0,06-0,43) • Kumulatiivselt (6 kuud) KNS metastaaside esinemine patsientidel, kellel uuringusse värbamisel ei olnud KNS metastaase <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibiga 0% (95% CI: NE-NE) ▪ keemiaraviga 39% (95% CI:) ▪ HR=NE (95% CI: NE) • Üldelulemuse andmed on esialgsed (andmed seisuga 26.01.17): <ul style="list-style-type: none"> ▪ alektiniibiga 22% juhtudest toimunud ▪ keemiaraviga 20% juhtudest toimunud ▪ 71% keemiaravi rühma patsientidest jätkasid peale progressiooni ravi alektiniibiga
--	--

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus – ALEX uuringu andmed	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	<p>Alektiniibiga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aneemia (20%) • perifeersed tursed (17%) • müalgia (16%) • ALT tõus seerumis (15%) • bilirubiini tõus seerumis (15%) • AST tõus seerumis (14%) • iiveldus (14%) • diarröa (12%) • kehakaalu tõus (10%) <p>Krisotiniibiga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • iiveldus (48%) • diarröa (45%) • oksendamine (38%) • ALT tõus seerumis (30%) • perifeersed tursed (28%) • AST tõus seerumis (25%) • düsgeusia (19%) • nägemise halvenemine (12%)
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	<p>Alektiniibiga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oksendamine (7%) • fotosensitiivsed reaktsioonid (5%) • düsgeusia (3%) • nägemise halvenemine (1%) <p>Krisotiniibiga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aneemia (5%) • müalgia (2%) • bilirubiini tõus seerumis (1%)
Rasked kõrvaltoimed	<p>Alektiniibiga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALT tõus seerumis (5%)

	<ul style="list-style-type: none"> • AST tõus seerumis (5%) • aneemia (5%) • bilirubiini tõus seerumis (2%) • iiveldus (1%) • kehakaalu tõus (1%) <p>Krisotiniibiga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALT tõus seerumis (15%) • AST tõus seerumis (11%) • iiveldus (3%) • oksendamine (3%) • diarröa (2%) • perifeersed tursed (1%) • aneemia (1%)
Võimalikud tüsistused	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus – ALUR uuringu andmed	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	<p>Alektiniibiga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kõhukinnisus (18,6%) • aneemia (14,3%) <p>Keemiaraviga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • väsimus (26,5%) • iiveldus (17,6%) • neutropeenia (14,7%)
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	<p>Alektiniibiga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • düspnoe (8,6%) • väsimus (5,7%) • bilirubiini tõus seerumis (5,7%) • neutropeenia (2,9%) • diarröa (2,9%) • iiveldus (1,4%) <p>Keemiaraviga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aneemia (8,8%) • kõhukinnisus (8,8%) • diarröa (8,8%) • sügelus (8,8%) • stomatiit (5,9%)
Rasked kõrvaltoimed	<p>Alektiniibiga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pneumoonia (2,9%) • asteenia (2,9%) • sünkoop (2,9) • äge neerukahjustus (2,9%) • aneemia (1,4%) <p>Keemiaraviga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neutropeenia (11,8%) • väsimus (8,8%) • aneemia (5,9%) • febrilne neutropeenia (5,9%)

	<ul style="list-style-type: none"> • stomatiit (5,9%) • iiveldus (2,9%) • kõhukinnisus (2,9%) • asteenia (2,9%)
Võimalikud tüsistused	
<p>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> <i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p>	
<p>Pole kohaldatav Spetsiifiline kõrvaltoimete ravi vajadus puudub. Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimete ravi oli tavapärane ja sümptomite põhine.</p>	
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</i></p>	
<p>ALK+ kopsuvähk esineb umbes 5% kaugelearenenud NSCLC patsientidest. Arvestades haiguse suhteliselt madalat esinemissagedust, siis on kahe III-faasi randomiseeritud uuringu näol tegemist väga tugeva tõendus põhiseuga. Alektiniibravi soovivad tugeva tõendus põhiseuga ka vastavad erialaühendused Ameerikas (NCCN) ja Euroopas (ESMO) nii ravinaiivsetel patsientidel kui krisotiniibravi järgselt.</p>	

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 <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaelgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Eestis puudub siiani rahastus märklaudravi, ALK-inhibiitorite, kasutamiseks ALK+ kopsuvähi patsientidel	309R plaatina-põhine keemiaravi	
2.		
3.		

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 soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase	
		<i>Soovitused teenuse osas</i>	<i>taotletava</i>		
		<i>Soovitused raviviisi osas</i>	<i>alternatiivse</i>		
1. NCCN (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>), 8.2017 https://www.nccn.org/professional_s/physician_gls/f_guidelines.asp#nsc1	2017	ALK+ mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravi			
		• alektiniib		<i>category 1, preferred treatment</i>	
		• krisotiniib		<i>category 1</i>	
		• tseritiniib		<i>category 1</i>	
		• keemiaravi, millele järgneb alektiniib, krisotiniib või tseritiniib		<i>category 2A</i>	
ALK+ mitteväikerakk-kopsuvähi ravi peale haiguse progressiooni (teine ravivalik)					
• alektiniib		<i>category 2A</i>			
• krisotiniib		<i>category 2A</i>			
• tseritiniib		<i>category 2A</i>			
• brigatiniib		<i>category 2A</i>			
ESMO (<i>European Society of Medical Oncology</i>) http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer	2016	ALK+ mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravi			
		• krisotiniib		IA	
		ALK+ mitteväikerakk-kopsuvähi ravi peale haiguse progressiooni (teine ravivalik)			
		• alektiniib		IIIA	
• tseritiniib		IIIA			
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p> <p>ALK+ mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendi valikravi on sihtmärkravi ALK-inhibiitoriga. Euroopa Liidus registreeritud ja kliinilises kasutuses on kolm ALK-inhibiitorit – krisotiniib, tseritiniib ja alektiniib. Antud taotlus käsitleb alektiniibi lisamist kopsuvähi keemiaravikuuri 309R teenuskoodi. Mõlemad eelpool kirjeldatud uuringud (ALEX, ALUR) tõestasid alektiniibi efektiivsust võrreldes krisotiniibi ja keemiaraviga esmase tulemusnäitaja PFS osas. Umbes 70% võrdlusrühma patsientidest jätkas peale haiguse progressiooni alektiniibiga, mis segab üldelulemuse hindamist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • III faasi randomiseeritud uuring ALEX näitas alektiniibi statistilist ja kliinilist paremust efektiivsuse ja ohutuse osas võrreldes krisotiniibiga ALK+ kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravis. <p>Alektiniibiga saavutati 12-kuu sündmusvaba elulemus (<i>event free survival</i>, EFS) 68,4% ja krisotiniibiga 48,7%. Haiguse progressiooni või surma risk vähenes alektiniibiga 53%. Progressioonivaba elulemus paranes alektiniibiga 15,3 kuud – haiguse progressiooni või surma risk vähenes 50% võrreldes krisotiniibiga. Need tulemused on nii statistiliselt kui kliiniliselt olulised. Alektiniibi rühmas pikenes progressioonivaba elulemus nii neil patsientidel, kellel olid uuringusse värbamise hetkel kesknärvisüsteemi (KNS) metastaasid kui neil, kellel ei olnud. Alektiniibiga pikenes oluliselt aeg KNS metastaaside tekkeni võrreldes krisotiniibiga – 12 kuu jooksul vähenes KNS metastaaside tekkerisk 85%. Alektiniib läbib hematoentsefaalbarjääri. ALEX uuring näitab</p>					

väga selgelt, et **alektiniibravi vähendab oluliselt KNS metastaaside tekkeriski ja hea ravivastus saavutatakse ka juhul, kui KNS metastaasid on juba tekkinud.**

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed alektiniibiga (vs kirsotiniib) on aneemia (20% vs 5%), müalgia (16% vs 2%), plasma bilirubiini taseme tõus (15% vs 1%), kaalutõus (10% vs 0%), lihas-liigesvalu (7% vs 2%) ja fotosensitiivsus (5% vs 0%). Samas krisotiniibiga esines enam iiveldust (48% vs 14%), kõhulahtisust (45% vs 12%) ja oksendamist (38% vs 7%).

Tõsiseid, 3.-5. astme kõrvaltoimeid esines alektiniibi rühmas vähem kui krisotiniibiga (41% vs 50%). Alektiniibi annust langetati kõrvaltoime tõttu 16%, krisotiniibi rühmas 21% patsientidest. Ravi tuli kõrvaltoimete tõttu lõpetada alektiniibi rühmas 11% ja krisotiniibi rühmas 13% patsientidest.

ALEX uuring võrdles ALK+ mitteväikerakk-kopsuvähi ravis alektiniibi efektiivsust ja ohutust senise standardravi krisotiniibiga. ALEX uuring tõestas, et alektiniib on hea talutavusega efektiivne ravi, mis pikendas oluliselt nii PFS kui vähendas KNS metastaaside esinemist võrreldes krisotiniibiga.

- III faasi randomiseeritud uuring **ALUR** näitas alektiniibi statistilist ja kliinilist paremust efektiivsuse ja ohutuse osas võrreldes keemiaraviga ALK+ kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi ravis **peale haiguse progressiooni krisotiniibiga (≥ 2 valiku ravina).**

Esmane tulemusnäitaja – **progressioonivaba elulemus** pikenes alektiniibiga **8,2 kuud**, ja haiguse progressiooni ning surma risk vähenes 85% võrreldes seni kehtiva standardravi keemiaraviga.

Teised tulemusnäitajad tõestavad veenvalt, et alektiniib vähendab KNS metastaaside tekkeriski ja kasvu:

- objektiivse ravivastuse määr KNS metastaasides oli alektiniibiga 54,2%, keemiaraviga 0%
- haiguse kontrolli määr KNS metastaasides alektiniibiga 79,2% ja keemiaraviga 31,2% – erinevus ravirühmade vahel 47,9%
- patsientidel, kellel uuringusse värbamisel ei esinenud KNS metastaase, neid 6 kuu jooksul alektiniibravil ka ei tekkinud, keemiaravi rühmas tekkis KNS metastaase ravi ajal aga 39%
- patsientidel, kellel uuringusse värbamisel esinesid KNS metastaasid, tekkis 6 kuu jooksul uusi KNS metastaase alektiniibi rühmas 15%, keemiaravi rühmas aga 52% patsientidel

Üldise ravivastuse (ORR) ja haiguse kontrolli määr (DCR) oli alektiniibiga oluliselt parem kui keemiaraviga:

- ORR erinevus 34,6% alektiniibi kasuks
- DCR erinevus 52% alektiniibi kasuks

Kõrvaltoimeid ja tõsiseid kõrvaltoimeid esines mõlemas uuringurühmas võrdselt. Tõsiseid, 3-5. raskusastme kõrvaltoimeid esines alektiniibiga vähem – 27,1% patsientidest, kui keemiaraviga 41,2%. Sagedasemad neist alektiniibi ja keemiaravi rühmades vastavalt – neutropeenia (0% vs 11,8%), väsimus (0% vs 8,8%), aneemia (1,4% vs 5,9%), kõhukinnisus (0% vs 2,9%), iiveldus (0% vs 2,9%). Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid alektiniibiga ei esinenud, keemiaraviga 2,9%.

Patsientide poolt raporteeritud elukvaliteedi tulemused olid paremad alektiniibi rühmas. Alektiniibi rühmas raporteeriti paremat üldseisundit ning füüsilist, rolliga seonduvat, emotsionaalset, sotsiaalset ja kognitiivset heaolu. Alektiniibiga paranesid nii kopsuvähist kui ravist tingitud sümptomid.

Alektiniibiga esines vähem kõrvaltoimeid, v.a. kõhukinnisus.

Rahvusvahelised ravijuhised soovivad ALK+ mitteväikerakk-kopsuvähi ravis kasutada sihtmärkravi. NCCN juhistes on alektiniib soovitatud kõrgeima tõendus põhiseusega ja eelistatuima ravivalikuna. ESMO ravijuhised on avaldatud 2016, enne ALEX uuringu tulemuste avaldamist ja seetõttu ei ole seal alektiniib esimese ravivalikuna veel soovitatud.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Alektiniibi manustatakse 600 mg kaks korda päevas pidevalt kuni haiguse progressioonini. Ravi läbiviimiseks vajalikud teadmised ja muud tegevused, sh vereanalüüsid ning raviefekti hindamiseks radioloogilised uuringud, on igapäevaselt olemas. Ravi võtab patsient igapäevaselt kodus.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

Onkoloogilise ravi keskused, mis on spetsialiseerunud torakaalonkoloogiale – TÜK ja PERH

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? Loetleda sobivad variandid.

Ambulatoorselt

7.3 Raviarve eriala

Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.

Onkoloogia, süsteemravi, 309R

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.

Oletatav patsientide arv on 5-10 patsienti aastas

7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).

Ravi määrab üksnes kopsuvähi süsteemravis pädevust omav onkoloog.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.

Kopsuvähi süsteemraviga tegelevad onkoloogid.

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

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		<p>ALK+ kopsuvähi esinemissagedus on umbes 5% metastaatilise NSCLC patsientidest. Prognoositav haigete arv aastas on 5-10 uut patsienti. Vähiravifondi 'Kingitud Elu' kaudu on mõned Eesti patsiendid saanud krisotiniibravi ja vähemalt neli patsienti on siiani ravil. Nendel patsientidel on näidustatud haiguse progresseerumisel ravi jätkamine alektiniibiga. Vastavalt ALEX uuringu tulemustele on esmaselt diagnoositud ALK+ levinud kopsuvähiga patsiendile esmane ravivalik alektiniib, mis ei ole Eestis siiani olnud kättesaadav ka mitte Vähiravifondi kaudu.</p>	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
<i>Allpool olevates andmetes on ravikuuri mõistes silmas peetud 1 kuu pikkust ravi alektiniibiga.</i>			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	<p>esmavaliku ravi: 5 esmast patsienti aastas</p> <p>teine ravivalik: 4 patsienti, kes praegu on krisotiniibravil</p>	<p><u>esmavaliku ravi:</u> uuringus ALEX oli ORR 83% ja keskmine sõltumatu PFS 25,7 kuud, st $[5*0,83*25,7=]$ 106,7 ravikuuri ja $[5*0,17*3$ ravikuuri esimese raviefekti hindamiseni=] 2,6 ravikuuri; seega 100-110 ravikuuri on 5 esmaselt diagnoositud patsiendi kogu ravi vajadus, sellest 60 esimesel aastal ja 40 teisel aastal</p> <p><u>teine ravivalik:</u> uuringus ALUR oli keskmine ravi pikkus 20 nädalat, st 5 ravikuuri 1 patsiendi kohta; ORR oli 37,5%, keskmine ravikestus 9,3 kuud, st $[4*0,375*9,3=]$ 14 ravikuuri ja $[4*0,625*3$ ravikuuri esimese</p>	<p>Esmavalik: 60 ravikuuri (5 patsienti, 12 kuud ravi)</p> <p>2.rea ravi: 20-21 ravikuuri</p>

		raviefekti hindamiseni=] 7,5 ravikuuri; seega oleks hinnanguliselt 2.rea ravi kogu vajadus 21,5 ravikuuri	
2. aasta	esmaavaliku ravi: 5 esmast patsienti aastas teine ravivalik: 0 patsienti aastas	esmaavaliku ravi: lihtsustatult 4 patsienti reageerib ravile ja keskmine ravikestus (PFS) on kaks aastat teine ravivalik: lihtsustatult on kogu 2.rea ravi vajadus näidatud 1.aasta all, tegelikkuses kandub tõenäoliselt 2-5 ravikuuri 2.aastas	Esmavalik: 100 (60 ravikuuri esmasel patsiendid ja 40 ravikuuri eelneva aasta patsiendid)
3. aasta	esmaavaliku ravi: 5 esmast patsienti aastas teine ravivalik: 0 patsienti aastas	esmaavaliku ravi: lihtsustatult 4 patsienti reageerib ravile ja keskmine ravikestus (PFS) on kaks aastat teine ravivalik: ei kohaldu	Esmavalik:100
4. aasta	esmaavaliku ravi: 5 esmast patsienti aastas teine ravivalik: 0 patsienti aastas	esmaavaliku ravi: lihtsustatult 4 patsienti reageerib ravile ja keskmine ravikestus (PFS) on kaks aastat teine ravivalik: ei kohaldu	Esmavalik: 100

9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

Eesti Vähiregistri andmetel oli 2014.aastal 821 kopsuvähi esmasjuhtu, millest 70% diagnoositi levinud staadiumis (<http://www.tai.ee/et/tegevused/registrid/vahiregister>).

ALK+ kopsukasvaja esinemissagedus on 5-10 haiget aastas

http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6765/4/TTH28_Kopsukasvaja_ravi.pdf).

Ravi vajavate isikute arv erinevates raviridades põhineb praegusel ALK+ patsientide ravikogemusel – krisotiniibi saavate patsientide arvul, kellele on näidustatud alektiniib teisese ravivalikuna ja esmaselt diagnoositud juhtudel, kellele on näidustatud alektiniib esimese ravivalikuna.

Eelduseks on, et 3.ja 4.aastal saavad kõik raviks sobilikud ALK+ kopsuvähiga patsiendid ravi 1.raviliinis. Täna ei ole teada ravivõimalustest 2.ravireas peale progressiooni alektiniibravi järgselt.

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
PERH		60% teenuse kogu mahust Prognoos põhineb 309R teenuskoodi jaotumisel
TÜK		40% teenuse kogu mahust Prognoos põhineb 309R teenuskoodi jaotumisel
ITK		309R maht on aastate lõikes jäänud < 5%

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmetega

loeteluga ning mõju töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Alektiniibravi on suukaudne ravi ja väga hea talutavusega. Lisateenuseid ravijuhule ei lisanud. Kuna tegemist on suukaudse raviga, siis pole vajalik keemiaravi infusioonilahuse ettevalmistamine apteegis ning ravimi infusioon ambulatoorse ravi osakonnas. Ravi on püsiv, mistõttu pole vajalik arsti visiit iga kolme nädala järel nagu keemiaravi korral. Haiguse diagnoosimisel ja ravi alustamisel käib patsient visiidil üks kord kuus. Kui ravi on talutav ja haigus ei progresseeru, siis reeglina piisab ühest visiidist kolme kuu järel, probleemide tekkel võtab patsient varem ühendust.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Keemiaravi kasutamisel lisanduvad arstivisiidid iga 3 nädala järel koos vereanalüüside ning intravenoosse keemiaravi valmistamise ja manustamisega.
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>	Alektiniibravi lisamine vähendab keemiaravi kasutamist ALK+ NSCLC patsientide ravis ja parandab oluliselt nende patsientide elukvaliteeti parema ravitaluvuse ja KNS metastaaside esinemise vähenemise kaudu ning pikendab oluliselt progressioonivaba elulemust.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Ei, uusi ravijuhte juurde ei tule.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad 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, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. 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>	Alektiniibravi toimib üksnes patsientidel, kellel esineb spetsiifiline ALK-translokatsioon, mille määramiseks tuleb kasvajakoes teha immuunohistokeemiline (IHC) analüüs ja/või FISH test. Alektiniibravi on püsiv, mistõttu pole vajalik arsti visiit iga kolme nädala järel nagu keemiaravi korral. Haiguse diagnoosimisel ja ravi alguses käib patsient visiidil üks kord kuus. Kui ravi on talutav ja haigus ei progresseeru, siis reeglina piisab ühest visiidist kolme kuu järel.
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt)	Pole kohaldatav

<p>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>	
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>ALK+ kopsuvähi korral esinevad umbes 30% patsientidest KNS metastaasid haiguse diagnoosimisel ja 60% tekivad KNS metastaasid haiguse progresseerumisel. Alektiniib tungib KNS ja omab aktiivsust KNS metastaaside korral, vähendades 85% KNS metastaaside esinemist. Sellega paraneb oluliselt patsientide elukvaliteet. Kuna tegemist on hästi talutava suukaudse raviga, siis suudab enamik tööealisi patsiente käia töö. Raviga seotud töövõimetuse vähenemine on märkimisväärselt väiksem.</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Alektiniib on pidev ja hästi talutav, ravi tõttu ei viibi patsient töövõimetuslehel, haigusest ja metastaaside lokalisatsioonist tingituna võib patsiendi töövõime olla piiratud. Keemiaravi järgselt on keskmine töövõimetuslehel viibimise aega vähemalt üks nädal peale ravi, kõrvaltoimeid, sh hospitaliseerimist vajavaid kõrvaltoimeid, esineb oluliselt sagedamini.</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgamüügi väljamüügi hind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenususe lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Palume pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügiloa hoidja poole
Kontaktandmed: kadri.maegi-lehtsi@roche.com

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenususe lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügiloahoidjaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁷, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Palume pöörduda majandusliku analüüsi saamiseks ravimi müügiloa hoidja poole
Kontaktandmed: kadri.maegi-lehtsi@roche.com

⁷ https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse 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 määra (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	08.05.2017	Ravimi müügiloahoidja pole esitanud taotlust alektiniibi kulutõhususe hindamiseks ALK+ kopsuvähi ravis peale haiguse progressiooni krisotiniibravi järgselt (teine ravirida), seetõttu kulutõhususe raport puudub https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1257_17_alektiniib_hydr_ochloride_Alecensa/alektiniib_hydrochloride_Alecensa_Non_Sub
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	juuli 2018	Ravimi müügiloahoidja on esitanud alektiniibi kulutõhususe analüüsi eelnevalt ravimata ALK+ kopsuvähi patsientidel (esimene ravivalik) juulis 2017. NICE hinnang publitseeritakse 20.07.2018 https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10206
		Ravimi müügiloahoidja ei ole esitanud taotlust alektiniibi kulutõhususe hindamiseks ALK+ kopsuvähi patsientide raviks, keda on eelnevalt ravitud krisotiniibiga (teine ravivalik), mistõttu kulutõhususe raport puudub https://www.nice.org.uk/guidance/ta438
<i>pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)</i>	04.05.2017	Ravimi müügiloahoidja on esitanud taotluse alektiniibi kulutõhususe analüüsiks ALK+ kopsuvähi patsientide raviks, keda on eelnevalt ravitud krisotiniibiga (teine ravivalik) ja kellel on kesnärvüsteemi metastaasid. Kulutõhususe hinnang on tehtud II-faasi ühe-haruliste uuringute põhjal, võrdlusgrupina on kasutatud pemetrekseed ± tsiplatiini. ICER/QALY väärtus jäi vahemikku 67 993-417 128 CAD; tervisetulem kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta oli vahemikus 0,416 QALYt ja 1,963 QALYt. https://www.cadth.ca/alecensaro-non-small-cell-lung-cancer-cns-metastases-details
		Alektiniibravi kulutõhususe hinnangut varem ravimata ALK+ kopsuvähi patsientide raviks (esimene ravirida) pole detsember 2017 seisuga avaldatud

<p><i>Australian Government, Department of Health, the Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)</i></p>	<p>juuli 2017</p>	<p>Ravimi müügiloahoidja on esitanud taotluse alektiniibi kulutõhususe analüüsiks lokaalselt levinud (IIIb staadium) või metastaatilise (IV staadium) ALK+ kopsuvähi patsientide raviks, kelle haigus on progresseerunud peale ravi ALK-inhibiitoriga (teine ravivalik) ja kelle üldseisund vastab ECOG PS 0-2. Kulutõhususe hinnang on tehtud II-faasi ühe-haruliste uuringute põhjal, võrdlusravimiks on tseritiniib.</p> <p>PBS soovib alektiniibi ALK+ kopsuvähi patsientide raviks ega määratle ravirida (nii esimeses kui teises ravireas). Alektiniib on efektiivne ka kesknärvisüsteemi metastaasidega patsientidel. Alektiniibil on parem ohutusprofiil kui tseritiniibil.</p> <p><small>http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/alektiniib-psd-july-2017.pdf</small></p>
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p>		
<p>Tegemist on onkoloogilise haiguse raviga, mistõttu patsiendi omaosalus pole põhjendatud.</p>		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</p> <p><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte püüavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i></p>	<p>Puudub</p> <p>Ravi on näidustatud üksnes ALK+ kaugelearenenud kopsuvähi raviks. Ravi viivad läbi üksnes onkoloogid.</p>
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus</p> <p><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></p>	<p>Puudub</p> <p>Ravi tehakse kuni haiguse progressiooni või talumatuseni</p>
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele</p> <p><i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p>	<p>Ei kohaldu</p>
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	<p>Ei</p>
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused</p>	

Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.

ALK+ kaugelearenenud kopsuvähk

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberkanjal koopiad.

1. S. Gadgeel, S. Peters, T. Mok, et al. Alektiniib vs krisotiniib in treatment-naïve ALK+ NSCLC: CNS efficacy results from the ALEX study. ESMO 2017.
2. Shaw, S.Peters, T.Mok, et al. Alektiniib vs krisotiniib in treatment-naïve advanced ALK+ NSCLC: primary results of the global phase III ALEX study (LBA9008) ASCO 2017.
3. S.Peters, R.Camidge, A.T. Shaw, et al. Alektiniib versus Krisotiniib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. NEJM 2017, DOI: 10.1056/NEJMoa1704795
4. Wong DW-S et al. The EML4-ALK Fusion Gene Is Involved in Various Histologic Types of Lung Cancers From Nonsmokers With Wild-type EGFR and KRAS. Cancer 2009;115:1723-33
5. Johung KL et al. Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. J Clin Oncol 2015;34:123-129
6. Yoshida T et al. Clinical impact of crizotinib on central nervous system progression in ALK-positive non-small lung cancer. Lung Cancer 2016;97:43-47
7. J.Wolf, I.-J.Oh, J.Mazières, et al. ALUR: a phase III study of alektiniib versus chemotherapy in previously treated ALK+ nonsmall cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2017, poster 120TiP
8. S.Novello, J.Mazières, I.-J.Oh, et al. Primary results from the phase III ALUR study of alektiniib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2017, oral presentation.
9. J. de Castro, S.Novello, J.Mazières, et al. CNS efficacy results from the phase III ALUR study of alektiniib vs chemotherapy in previously treated ALK+ NSCLC. ESMO 2017, poster 1346P
10. J.Mazières, S.Novello, J. de Castro, et al. Patient-reported outcomes and safety from the phase III ALUR study of alektiniib vs chemotherapy in pre-treated ALK+ NSCLC. WCLC 2017, poster P1.01-013

Taotluse esitamise kuupäev	Allkirjastatud digitaalselt 22.12.2017
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Kersti Oselin Allkirjastatud digitaalselt
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialatühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	