

## 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) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi<sup>1</sup>. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Onkoteraapia Ühing Dr. Kersti Oselin, onkoloog, juhatuse liige
1.2 Taotleja postiaadress	
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	<a href="mailto:kersti.oselin@regionaalhaigla.ee">kersti.oselin@regionaalhaigla.ee</a>
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Kersti Oselin
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	<a href="mailto:kersti.oselin@regionaalhaigla.ee">kersti.oselin@regionaalhaigla.ee</a>

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	309R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoterapiakuur, ravimi brigatiniib (Alunbrig) 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)	

<sup>1</sup> Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)<sup>2</sup>
- 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)<sup>3</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine<sup>4</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>5</sup>
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>6</sup>
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2<sup>7</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Käesoleva taotluse eesmärgiks on lisada tervishoiuteenuse 309R „Kopsukasvajate kemoterapiakuur“ komplekshinda ALK-positiivse (nn ALK-fusioon geeniga) mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC) ravi brigatiniibiga (Alunbrig).

Nimetatud geneetilise mutatsiooniga patsiendid reageerivad tavapärasele keemiaravile halvemini, mistõttu arenenud riikides on ALK-positiivse NSCLC esmavaliku raviks vastavalt rahvusvahelistele ravijuhistele (ESMO, NCCN) ALK-inhibiitorid (lisaks brigatiniibile veel krisotiniib, alektiniib ja tseritiniib). Ükski neist ravimitest ei ole seni Eestis patsientidele Haigekassa rahastusel kättesaadav. Brigatiniib on uue põlvkonna ALK-inhibiitor, mille efektiivsust on hinnatud nii 2. valiku ravis pärast krisotiniibi (ALTA uuring), kui ka ALK-positiivse NSCLC esmavaliku ravis (ALTA 1L uuring). ALTA 1L uuringus vähendas brigatiniib võrdluses krisotiniibiga haiguse progresseerumise või surma riski 51%. Brigatiniib oli samuti oluliselt efektiivsem algtaseme ajumetastaasidega patsientidel (intrakraniaalne ORR brigatiniibi rühmas 78% ja krisotiniibi rühmas 29%). Kaudses võrdluses teiste ALK-inhibiitoritega patsientidel, kellel haigus oli ravi korral krisotiniibiga progresseerunud, pikendas brigatiniib tseritiniibiga võrdluses statistiliselt olulisel määral nii PFS-i kui ka OS-i, ning alektiniibiga võrdluses statistiliselt olulisel määral PFS-i, samas kui tulemused OS-i osas olid sarnased.

Seega võib väita, et brigatiniib on ALK-positiivse NSCLC esmavaliku ravis efektiivsem kui krisotiniib ja vähemalt sama efektiivne kui alektiniib, ning teise valiku ravis efektiivsem kui tseritiniib ja alektiniib.

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

#### 3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

*Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või*

Brigatiniib monoterapiaplane on näidustatud eelnevalt krisotiniibiga ravitud anaplastilise lümfoomi kinaasi suhtes positiivse (ALK-positiivse) kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC) raviks täiskasvanud

<sup>2</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

<sup>3</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>7</sup> 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“

<p><i>teenuse sihtgruppi laiendada.</i>  <b>NB!</b> <i>Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</i></p>	<p>patsientidel.          Brigatiniib monoteeraapiana on näidustatud ALK-positiivse NSCLC esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel.*          *Eelistatav teenuse näidustus; antud näidustuse heakskiitmist on oodata 2019. aasta teises pooles, st enne 2020. aastast kehtima hakkavate tervishoiuteenuste heakskiitmist.</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>C34</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus  <i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Kopsuvähk on teine kõige sagedamini diagnoositud pahaloomuline kasvaja maailmas (sageduselt neljas pahaloomuline kasvaja arenenud riikides). Samas on kopsuvähk seotud kõige kõrgema suremusemääraga, põhjustades iga aasta umbes sama palju surmajuhte kui rinnavähk, eesnäärmevähk ja kolorektaalvähk kokku. Kuigi vanuse suhtes standardiseeritud kopsuvähi esinemissagedus aastatel 1990-2015 on meestel vähenenud, suureneb see kogu maailmas naistel.<sup>1</sup> Vaatamata paranenud ravivõimalustele on kopsuvähi 5-aasta elulemus endiselt väga madal: umbes 18% USA-s ja 13% Euroopas.<sup>2,3</sup> Kopsuvähil võib eristada 3 peamist tüüpi: väikerakk-kopsuvähk (SCLC; 10-15% kõigist kopsuvähkidest), mitteväikerakk-kopsuvähk (NSCLC; 80-85%) ja kopsukartsinoid (&lt;5%). Histoloogiliselt on NSCLC kõige sagedasemateks vormideks adenokartsinoom, lamerakuline kartsinoom ja harva esinev täpsustamata NSCLC.<sup>4-6</sup> Enamusel NSCLC patsientidest ei ilmne tavaliselt sümptoome enne, kui haigus on jõudnud kaugelearenenud staadiumisse: üldisteks sümptomiteks on enamasti püsiv köha, kehakaalu langus, valu rindkeres, väsimus, korduvad bronhiidid või pneumooniad, metastaseerumise korral võivad lisanduda neuroloogilised nähud (ajumetastaaside korral), luuvähi (luumetastaaside korral) ja ikterus (maksametastaaside korral).<sup>6</sup></p> <p>NSCLC metastaseerub sageli aju, 7-10% patsientidest esinevad ajumetastaasid haiguse diagnoosimisel ja kuni 50% patsientidest tekivad need haiguse käigus. Aju metastaseerumine on oluliselt sagedasem ALK-positiivsetel patsientidel, umbes 30% patsientidest esinevad ajumetastaasid haiguse diagnoosimisel ja kuni 60% patsientidest tekivad ajumetastaasid haiguse progresseerumisel kriteeriumi ajajal. Ajumetastaasid on seotud olulise elukvaliteedi languse ja vähenenud elulemusega.<sup>4,7</sup></p> <p>Viimastel aastatel on NSCLC ravis kasutusele võetud nn sihtmärgistatud raviviisid, mis toimivad teatud kindla geneetilise profiiliga kasvajatele. Esmaselt jõudsid kliinilisse kasutusse türosiinkinaasi inhibiitorid EGFR-mutatsiooniga kasvaja korral, ka Eestis on EGFR-inhibiitorid erlotiniib, gefitiniib ja afatiniib lisatud kopsukasvajate kemoteeraapiakuuri raames kasutatavate ravimite nimekirja. Niinimetatud ALK-fusioon geen (ALK-positiivne NSCLC), mis on sihtmärgiks ALK-inhibiitorite ravimiklassile (lisaks brigatiniibile veel kriptotiniib, alektiniib ja tseritiniib), esinevad umbes 5% (2-8%) NSCLC patsientidest.<sup>4</sup> On leitud, et ALK-positiivne NSCLC esineb sagedamini noorematel inimestel (vanuse mediaan 52 eluaastat) ja mittedimetiseeritud<sup>4,5</sup>, samuti reageerivad need patsiendid reeglina halvemini tavapärasele keemiaravile.<sup>8</sup> Täpsed andmed ALK-positiivse NSCLC patsientide arvu kohta Eestis puuduvad, sest vastavat geneetilist testimist ei tehta süstemaatiliselt, aga Eesti Onkoteeraapia Ühing on varasemates taotlustes (kriptotiniib ja alektiniib) hinnanud, et selliseid patsiente võiks Eestis aastas olla umbes 5-6 uut patsienti. 2018. aasta novembri seisuga ALK-inhibiitorid Eestis tervishoiuteenuste raames ega soodusravimitena patsientidele kättesaadavad ei ole, kriptotiniibi, alektiniibi ja tseritiniibi taotlused on samuti menetluses. Üksikud patsiendid on kriptotiniibravi saanud heategevusfondi „Kingitud elu“ rahastamisel, samuti on 1 patsient alustanud ravi brigatiniibiga tasuta kasutamise programmi (<i>Named Patient Program</i>) raames.</p>	

#### 4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

##### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Brigatiniibi efektiivsust ja ohutust ALK-positiivse NSCLC patsientidel on uuritud kokku 3 käimasolevas (järelkontrolli periood veel kestab) kliinilises uuringus:

Uuring	Faas	Lühikirjeldus	Staatus
1/2 faasi uuring (NCT01449461)	1/2	Ühe uuringurühmaga mitmes keskuses läbi viidud avatud annuse eskaleerimise ja kohordi suurendamise faasiga uuring erinevate kaugelearenenud pahaloomuliste kasvajatega patsientidel (va leukeemia)	Aktiivne, patsientide kaasamine lõppenud
ALTA (NCT02094573)	2	Avatud mitmes keskuses läbi viidud rahvusvaheline 2 uuringurühmaga randomiseeritud annuse leidmise uuring täiskasvanud lokaalselt levinud või metastaatilise ALK-positiivse NSCLC-ga patsientidel, kelle haigus on progresseerunud ravi korral krisotiniibiga	Aktiivne, patsientide kaasamine lõppenud
ALTA-1L (NCT02737501)	3	Randomiseeritud avatud uuring, milles võrreldakse brigatiniibi ja krisotiniibi lokaalselt levinud või metastaatilise ALK-positiivse NSCLC esmavaliku ravis	Aktiivne, patsientide kaasamine lõppenud

Alljärgnevalt on neid uuringuid täpsemalt käsitletud.

##### 4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhjuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

###### 1/2 faasi uuring (uuring 101)<sup>9,10</sup>

###### 4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Kokku kaasati 1/2 faasi uuringusse ja raviti brigatiniibiga 137 patsienti, kellest 79 (58%) oli tegemist ALK-positiivse NSCLC-ga. 79-st ALK-positiivse NSCLC-ga patsiendist 71 olid varem saanud krisotiniibi. 82% patsientidest olid valgenahalised, 13% Aasia päritolu ja 5% muudest rassidest. Patsientide mediaanvanus oli 54 eluaastat ja enamusel patsientidest oli histoloogiliselt tegemist adenokartsinoomiga.

Uuringus oli 5 kohorti:

- Kohort 1: ALK-positiivse NSCLC-ga patsiendid, kes varem ei olnud ALK-inhibiitoreid saanud;
- Kohort 2: ALK-positiivse NSCLC-ga patsiendid, kes olid resistentsed krisotiniibile (st kelle haigus oli krisotiniibravi ajal progresseerunud);
- Kohort 3\*: NSCLC-ga patsiendid, kellel oli tegemist EGFR T790M mutatsiooniga, ja kes olid resistentsed ühe EGFR-inhibiitori suhtes;
- Kohort 4\*: mistahes pahaloomulise kasvajaga patsiendid, kellel oli tegemist ALK, EGFR, ROS1 või muude brigatiniibile tundlike mutatsioonidega;
- Kohort 5: ALK-positiivse NSCLC-ga patsiendid, kellel oli tegemist aktiivsete ajumetastaasidega, ja kes olid või ei olnud varem saanud krisotiniibi\*

Uuringus oli 2 faasi: annuse eskaleerimise faas (3+3 ülesehitus) ja kohordi suurendamise faas.

	*Kohortides 3 ja 4 ei ole hetkel plaanis brigatiniibi müügiluba taotleda.																														
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Esimeses faasis said patsiendid brigatiniibi suukaudsetes annustes 30 - 300 mg. Teises faasis said patsiendid ühte kolmest brigatiniibi raviskeemist: 90 mg üks kord ööpäevas (n = 18), 180 mg üks kord ööpäevas koos 7-päevase sissejuhatava perioodiga annuses 90 mg üks kord ööpäevas (90 mg → 180 mg üks kord ööpäevas; n = 32) või 180 mg üks kord ööpäevas (n = 48). Efektiivsuse analüüsis on esimese ja teise faasi patsientide tulemused kombineeritud.																														
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusravi uuringus ei kasutatud.																														
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuring viidi läbi ajavahemikus septembrist 2011 kuni juuli 2014 kokku 10 uuringukohas (9 USA-s ja 1 Hispaanias). Järelkontrolli periood on veel käimas.																														
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<u>Esimene faas</u> Esmane tulemusnäitaja: soovitatav teise faasi annus (RP2D) <u>Teine faas:</u> Esmane tulemusnäitaja: objektiivne ravivastuse määr (ORR) RECIST v1.1. kriteeriumite alusel																														
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Esimese faasi tulemuste põhjal jätkati teises faasis annustega 90 mg üks kord ööpäevas ja 90 mg → 180 mg üks kord ööpäevas (RP2D). Efektiivsuse tulemused patsientidel, kes olid varem saanud krisotiniibi (uurija hinnang): <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">ALK-positiivse NSCLC patsiendid, kes olid varem saanud krisotiniibi</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Kõik annused (n = 71)</th> <th>90 mg → 180 mg üks kord ööpäevas (n = 25)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORR, n (%) [95% CI]</td> <td>52 (73) [61-83]</td> <td>20 (80) [59-93]</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>5 (7)</td> <td>3 (12)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>47 (66)</td> <td>17 (68)</td> </tr> <tr> <td>Kinnitatud ORR, n (%) [95% CI]</td> <td>45 (63) [51-75]</td> <td>19 (76) [55-91]</td> </tr> <tr> <td>DOR (kinnitatud ravivastused), mediaan (95% CI), kuud</td> <td>14,5 (9.0-26.1)</td> <td>[ei ole esitatud]</td> </tr> <tr> <td>PFS, mediaan [95% CI], kuud</td> <td>13,2 [ei ole esitatud]</td> <td>16,3 [9,2-28,1]</td> </tr> <tr> <td>OS, mediaan [95% CI], kuud</td> <td>30,1 [ei ole esitatud]</td> <td>29,5</td> </tr> <tr> <td>Ennustatav 2-aasta OS, %</td> <td>61</td> <td>64</td> </tr> </tbody> </table> CR, täielik ravivastus; PR, osaline ravivastus.	ALK-positiivse NSCLC patsiendid, kes olid varem saanud krisotiniibi				Kõik annused (n = 71)	90 mg → 180 mg üks kord ööpäevas (n = 25)	ORR, n (%) [95% CI]	52 (73) [61-83]	20 (80) [59-93]	CR	5 (7)	3 (12)	PR	47 (66)	17 (68)	Kinnitatud ORR, n (%) [95% CI]	45 (63) [51-75]	19 (76) [55-91]	DOR (kinnitatud ravivastused), mediaan (95% CI), kuud	14,5 (9.0-26.1)	[ei ole esitatud]	PFS, mediaan [95% CI], kuud	13,2 [ei ole esitatud]	16,3 [9,2-28,1]	OS, mediaan [95% CI], kuud	30,1 [ei ole esitatud]	29,5	Ennustatav 2-aasta OS, %	61	64
ALK-positiivse NSCLC patsiendid, kes olid varem saanud krisotiniibi																															
	Kõik annused (n = 71)	90 mg → 180 mg üks kord ööpäevas (n = 25)																													
ORR, n (%) [95% CI]	52 (73) [61-83]	20 (80) [59-93]																													
CR	5 (7)	3 (12)																													
PR	47 (66)	17 (68)																													
Kinnitatud ORR, n (%) [95% CI]	45 (63) [51-75]	19 (76) [55-91]																													
DOR (kinnitatud ravivastused), mediaan (95% CI), kuud	14,5 (9.0-26.1)	[ei ole esitatud]																													
PFS, mediaan [95% CI], kuud	13,2 [ei ole esitatud]	16,3 [9,2-28,1]																													
OS, mediaan [95% CI], kuud	30,1 [ei ole esitatud]	29,5																													
Ennustatav 2-aasta OS, %	61	64																													

	<p><b>Efektiivsuse tulemused patsientidel, kes ei olnud varem saanud krisotiniibi (uurija hinnang):</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Varasemalt krisotiniibiga mitteravitud patsiendid (n = 8)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kinnitatud ORR, n (%)</td> <td>8 (100)</td> </tr> <tr> <td>Kinnitatud CR</td> <td>3 (38)</td> </tr> <tr> <td>Kinnitatud PR</td> <td>5 (63)</td> </tr> <tr> <td>DOR, mediaan (95% CI), kuud</td> <td>32,4 (5,6-NR)</td> </tr> <tr> <td>PFS, mediaan, kuud</td> <td>34,2</td> </tr> <tr> <td>Ennustatav 2-aasta OS, %</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>NR, ei ole saavutatud</p> <p><b>Intrakraniaalne ravivastus patsientidel, kellel algtasemel oli tegemist ajumetastaasidega (IRC hinnang):</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Algtasemel mõõdetavate intrakraniaalsete metastaasidega patsiendid (n = 15)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Ravivastused</b></td> </tr> <tr> <td>CR, n (%)</td> <td>1 (7)</td> </tr> <tr> <td>PR, n (%)</td> <td>7 (47)</td> </tr> <tr> <td>Kinnitatud intrakraniaalne ORR, n/N (%)</td> <td>8/15 (53)</td> </tr> <tr> <td>Intrakraniaalse DOR mediaan, kuud</td> <td>18,9</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Algtasemel mitte-mõõdetavate intrakraniaalsete metastaasidega patsiendid (n = 31)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kinnitatud intrakraniaalne ORR, n/N (%)</td> <td>11/31 (35)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Algtasemel intrakraniaalsete metastaasidega - kõik patsiendid (n = 46)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Intrakraniaalne PFS, mediaan (95% CI), kuud</td> <td>15,6 (13,0-NR)</td> </tr> </tbody> </table> <p>IRC, sõltumatu hindamiskomitee</p>	Varasemalt krisotiniibiga mitteravitud patsiendid (n = 8)		Kinnitatud ORR, n (%)	8 (100)	Kinnitatud CR	3 (38)	Kinnitatud PR	5 (63)	DOR, mediaan (95% CI), kuud	32,4 (5,6-NR)	PFS, mediaan, kuud	34,2	Ennustatav 2-aasta OS, %	100	Algtasemel mõõdetavate intrakraniaalsete metastaasidega patsiendid (n = 15)		<b>Ravivastused</b>		CR, n (%)	1 (7)	PR, n (%)	7 (47)	Kinnitatud intrakraniaalne ORR, n/N (%)	8/15 (53)	Intrakraniaalse DOR mediaan, kuud	18,9	Algtasemel mitte-mõõdetavate intrakraniaalsete metastaasidega patsiendid (n = 31)		Kinnitatud intrakraniaalne ORR, n/N (%)	11/31 (35)	Algtasemel intrakraniaalsete metastaasidega - kõik patsiendid (n = 46)		Intrakraniaalne PFS, mediaan (95% CI), kuud	15,6 (13,0-NR)
Varasemalt krisotiniibiga mitteravitud patsiendid (n = 8)																																			
Kinnitatud ORR, n (%)	8 (100)																																		
Kinnitatud CR	3 (38)																																		
Kinnitatud PR	5 (63)																																		
DOR, mediaan (95% CI), kuud	32,4 (5,6-NR)																																		
PFS, mediaan, kuud	34,2																																		
Ennustatav 2-aasta OS, %	100																																		
Algtasemel mõõdetavate intrakraniaalsete metastaasidega patsiendid (n = 15)																																			
<b>Ravivastused</b>																																			
CR, n (%)	1 (7)																																		
PR, n (%)	7 (47)																																		
Kinnitatud intrakraniaalne ORR, n/N (%)	8/15 (53)																																		
Intrakraniaalse DOR mediaan, kuud	18,9																																		
Algtasemel mitte-mõõdetavate intrakraniaalsete metastaasidega patsiendid (n = 31)																																			
Kinnitatud intrakraniaalne ORR, n/N (%)	11/31 (35)																																		
Algtasemel intrakraniaalsete metastaasidega - kõik patsiendid (n = 46)																																			
Intrakraniaalne PFS, mediaan (95% CI), kuud	15,6 (13,0-NR)																																		
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p><b>Esimene faas</b> Teisesed tulemusnäitajad: maksimaalne talutav annus (MTD), ohutus, talutatavus, annust piiravad toksilisused (DLT), farmakokineetilised parameetrid</p> <p><b>Teine faas:</b> Teisesed tulemusnäitajad: ohutus, talutatavus, farmakokineetilised parameetrid, progressioonivaba elulemus (PFS), ravivastuse kestvus (DOR), üldine elulemus (OS)</p>																																		
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Vt esmase tulemusnäitaja tulemused. Ohutustulemused on esitatud kokkuvõtlikult kõigi uuringute kohta lõigus 4.3</p>																																		
<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel <b>ALTA uuring (uuring 201)<sup>11, 12</sup></b></p>																																			
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>ALTA uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli tegemist lokaalselt levinud või metastaatilise ALK-positiivse NSCLC, ja kelle haigus oli varasema krisotiniibravi (+/- varasem keemiaravi) ajal progresseerunud. Kokku kaasati uuringusse 222 patsienti, kes olid jagatud kahte rühma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rühm A: 90 mg brigatiniibi üks kord ööpäevas (n=112)</li> <li>• Rühm B: 90 mg → 180 mg brigatiniibi üks kord ööpäevas (n=110)</li> </ul>																																		

	<p>Uuringusse kaasatud patsientide algtaseme demograafilised näitajad on esitatud allolevas tabelis:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Algtaseme näitajad</th> <th>Üldpopulatsioon (N = 222)</th> <th>Rühm B (90 mg → 180 mg; n = 110)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vanus, mediaan (vahemik), aastat</td> <td>54 (18-82)</td> <td>56,5 (20-81)</td> </tr> <tr> <td>Sugu, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Mees</td> <td>96 (43)</td> <td>46 (42)</td> </tr> <tr> <td>  Naine</td> <td>126 (57)</td> <td>64 (58)</td> </tr> <tr> <td>Etniline kuuluvus, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Aasia päritolu</td> <td>69 (31)</td> <td>30 (27)</td> </tr> <tr> <td>  Valgenahaline</td> <td>148 (67)</td> <td>76 (69)</td> </tr> <tr> <td>  Muu</td> <td>5 (2)</td> <td>4 (4)</td> </tr> <tr> <td>Suitletamine anamneesis, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Ei/teadmata</td> <td>135 (61)</td> <td>63 (57)</td> </tr> <tr> <td>  Jah</td> <td>87 (39)</td> <td>47 (43)</td> </tr> <tr> <td>ECOG staatus, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  0/1</td> <td>206 (93)</td> <td>101 (92)</td> </tr> <tr> <td>  2</td> <td>16 (7)</td> <td>9 (8)</td> </tr> <tr> <td>Varasem keemiaravi, n (%)</td> <td>164 (74)</td> <td>81 (74)</td> </tr> <tr> <td>Parim ravivastus krisotiniibile n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  PR või CR</td> <td>144 (64)</td> <td>73 (65)</td> </tr> <tr> <td>  Muu ravivastus või teadmata</td> <td>78 (36)</td> <td>37 (35)</td> </tr> <tr> <td>Ajumatasaasid, n (%)</td> <td>154 (69)</td> <td>74 (67)</td> </tr> </tbody> </table>	Algtaseme näitajad	Üldpopulatsioon (N = 222)	Rühm B (90 mg → 180 mg; n = 110)	Vanus, mediaan (vahemik), aastat	54 (18-82)	56,5 (20-81)	Sugu, n (%)			Mees	96 (43)	46 (42)	Naine	126 (57)	64 (58)	Etniline kuuluvus, n (%)			Aasia päritolu	69 (31)	30 (27)	Valgenahaline	148 (67)	76 (69)	Muu	5 (2)	4 (4)	Suitletamine anamneesis, n (%)			Ei/teadmata	135 (61)	63 (57)	Jah	87 (39)	47 (43)	ECOG staatus, n (%)			0/1	206 (93)	101 (92)	2	16 (7)	9 (8)	Varasem keemiaravi, n (%)	164 (74)	81 (74)	Parim ravivastus krisotiniibile n (%)			PR või CR	144 (64)	73 (65)	Muu ravivastus või teadmata	78 (36)	37 (35)	Ajumatasaasid, n (%)	154 (69)	74 (67)
Algtaseme näitajad	Üldpopulatsioon (N = 222)	Rühm B (90 mg → 180 mg; n = 110)																																																											
Vanus, mediaan (vahemik), aastat	54 (18-82)	56,5 (20-81)																																																											
Sugu, n (%)																																																													
Mees	96 (43)	46 (42)																																																											
Naine	126 (57)	64 (58)																																																											
Etniline kuuluvus, n (%)																																																													
Aasia päritolu	69 (31)	30 (27)																																																											
Valgenahaline	148 (67)	76 (69)																																																											
Muu	5 (2)	4 (4)																																																											
Suitletamine anamneesis, n (%)																																																													
Ei/teadmata	135 (61)	63 (57)																																																											
Jah	87 (39)	47 (43)																																																											
ECOG staatus, n (%)																																																													
0/1	206 (93)	101 (92)																																																											
2	16 (7)	9 (8)																																																											
Varasem keemiaravi, n (%)	164 (74)	81 (74)																																																											
Parim ravivastus krisotiniibile n (%)																																																													
PR või CR	144 (64)	73 (65)																																																											
Muu ravivastus või teadmata	78 (36)	37 (35)																																																											
Ajumatasaasid, n (%)	154 (69)	74 (67)																																																											
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Uuringus oli 2 rühma: rühm A sai 90 mg brigatiniibi üks kord ööpäevas ja rühm B sai 90 mg → 180 mg brigatiniibi üks kord ööpäevas (müügiloas heakskiidetud annus). Uuring ei olnud statistiliselt kavandatud neid 2 annust omavahel võrdlema, siiski on esitatud <i>post hoc</i> analüüsi tulemused PFS osas, mis toetavad heakskiidetud annuse valikut.																																																												
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusravi uuringus ei kasutatud.																																																												
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuring viidi läbi ajavahemikus juunist 2014 kuni septembrini 2015 kokku 94 uuringukohas (USA, Euroopa, Aasia, Kanada ja Austraalia. Järelekontrolli periood on veel käimas (mediaan 90 mg → 180 mg rühmas 24,3 kuud).																																																												
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kinnitatud ORR RECIST 1.1 alusel (uurija hinnang).																																																												
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Efektiivsusandmed heakskiidetud annuse 90 mg → 180 mg üks kord ööpäevas kohta nii uurija kui IRC hinnangul pärast jälgimisperioodi mediaani 8,3 kuud (0,1-20,2 kuud)<sup>11</sup>:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th colspan="2">90 mg → 180 mg (n = 110)</th> </tr> <tr> <td></td> <th>Uurija hinnang<sup>a</sup></th> <th>IRC hinnang</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kinnitatud ORR, n (%)</td> <td>59 (54)</td> <td>58 (53)</td> </tr> <tr> <td>97,5% või 95% CI</td> <td>43-65<sup>b</sup></td> <td>43-62<sup>c</sup></td> </tr> <tr> <td>Ravivastused, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  CR, kinnitatud</td> <td>4 (4<sup>d</sup>)</td> <td>5 (5<sup>d</sup>)</td> </tr> <tr> <td>  PR, kinnitatud</td> <td>55 (50<sup>d</sup>)</td> <td>53 (48<sup>d</sup>)</td> </tr> <tr> <td>DOR, mediaan (95% CI), kuud<sup>e</sup></td> <td>11,1 (9,2-13,8)</td> <td>13,8 (9,3-NR)</td> </tr> <tr> <td>PFS, mediaan (95% CI), kuud<sup>e</sup></td> <td>12,9 (11,1-NR)</td> <td>15,6 (11,0-NR)</td> </tr> <tr> <td>1-aasta OS (95% CI), %<sup>e</sup></td> <td>80 (67-88)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Tulemusnäitaja	90 mg → 180 mg (n = 110)			Uurija hinnang <sup>a</sup>	IRC hinnang	Kinnitatud ORR, n (%)	59 (54)	58 (53)	97,5% või 95% CI	43-65 <sup>b</sup>	43-62 <sup>c</sup>	Ravivastused, n (%)			CR, kinnitatud	4 (4 <sup>d</sup> )	5 (5 <sup>d</sup> )	PR, kinnitatud	55 (50 <sup>d</sup> )	53 (48 <sup>d</sup> )	DOR, mediaan (95% CI), kuud <sup>e</sup>	11,1 (9,2-13,8)	13,8 (9,3-NR)	PFS, mediaan (95% CI), kuud <sup>e</sup>	12,9 (11,1-NR)	15,6 (11,0-NR)	1-aasta OS (95% CI), % <sup>e</sup>	80 (67-88)																															
Tulemusnäitaja	90 mg → 180 mg (n = 110)																																																												
	Uurija hinnang <sup>a</sup>	IRC hinnang																																																											
Kinnitatud ORR, n (%)	59 (54)	58 (53)																																																											
97,5% või 95% CI	43-65 <sup>b</sup>	43-62 <sup>c</sup>																																																											
Ravivastused, n (%)																																																													
CR, kinnitatud	4 (4 <sup>d</sup> )	5 (5 <sup>d</sup> )																																																											
PR, kinnitatud	55 (50 <sup>d</sup> )	53 (48 <sup>d</sup> )																																																											
DOR, mediaan (95% CI), kuud <sup>e</sup>	11,1 (9,2-13,8)	13,8 (9,3-NR)																																																											
PFS, mediaan (95% CI), kuud <sup>e</sup>	12,9 (11,1-NR)	15,6 (11,0-NR)																																																											
1-aasta OS (95% CI), % <sup>e</sup>	80 (67-88)																																																												

	<p><sup>a</sup> Uuriija poolt hinnatud ORR oli esmane tulemusnäitaja.  <sup>b</sup> 97,5% CI  <sup>c</sup> 95% CI  <sup>d</sup> Protsendid ümardati lähima täisarvuni  <sup>e</sup> Kaplan-Meier hinnang</p> <p><b>Intrakraniaalseid ravivastuseid hindas ainult IRC<sup>11</sup>:</b></p> <p><b>Tulemusnäitaja</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Möödetavate (≥10 mm) ajumetastaasidega patsiendid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patsientide arv</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>Kinnitatud intrakraniaalne ORR, n (%)</td> <td>12 (67)</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ravivastuse kestvus, mediaan (95% CI), kuud</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>PFS, mediaan (95% CI), kuud<sup>e</sup></td> <td>12,8 (11,0-NR)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Efektiivsusandmed 27.09.2017 analüüsi seisuga nii uuriija kui IRC hinnangul pärast jälgimisperioodi mediaani 24,3 kuud<sup>12</sup>:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th colspan="2">90 mg → 180 mg (n = 110)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Uuriija hinnang<sup>a</sup></th> <th>IRC hinnang</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kinnitatud ORR, n (%)</td> <td>56 (45-67)<sup>b</sup></td> <td>56 (47-66)<sup>c</sup></td> </tr> <tr> <td>97,5% või 95% CI</td> <td>43-65<sup>b</sup></td> <td>43-62<sup>c</sup></td> </tr> <tr> <td>DOR, mediaan (95% CI), kuud<sup>e</sup></td> <td>13,8 (10,2-19,3)</td> <td>15,7 (12,8-21,8)</td> </tr> <tr> <td>PFS, mediaan (95% CI), kuud<sup>e</sup></td> <td>15,6 (11,1-21,0)</td> <td>16,7 (11,6-21,4)</td> </tr> <tr> <td>OS mediaan (95% CI), %<sup>e</sup></td> <td>34,1 (27,7-NR)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1-aasta OS (95% CI), %<sup>e</sup></td> <td>80 (71-87)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2-aasta OS (95% CI), %<sup>e</sup></td> <td>66 (56-74)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> Uuriija poolt hinnatud ORR oli esmane tulemusnäitaja.  <sup>b</sup> 97,5% CI  <sup>c</sup> 95% CI  <sup>d</sup> Protsendid ümardati lähima täisarvuni  <sup>e</sup> Kaplan-Meier hinnang</p>		Möödetavate (≥10 mm) ajumetastaasidega patsiendid	Patsientide arv	18	Kinnitatud intrakraniaalne ORR, n (%)	12 (67)	95% CI		Ravivastuse kestvus, mediaan (95% CI), kuud	NR	PFS, mediaan (95% CI), kuud <sup>e</sup>	12,8 (11,0-NR)	Tulemusnäitaja	90 mg → 180 mg (n = 110)			Uuriija hinnang <sup>a</sup>	IRC hinnang	Kinnitatud ORR, n (%)	56 (45-67) <sup>b</sup>	56 (47-66) <sup>c</sup>	97,5% või 95% CI	43-65 <sup>b</sup>	43-62 <sup>c</sup>	DOR, mediaan (95% CI), kuud <sup>e</sup>	13,8 (10,2-19,3)	15,7 (12,8-21,8)	PFS, mediaan (95% CI), kuud <sup>e</sup>	15,6 (11,1-21,0)	16,7 (11,6-21,4)	OS mediaan (95% CI), % <sup>e</sup>	34,1 (27,7-NR)		1-aasta OS (95% CI), % <sup>e</sup>	80 (71-87)		2-aasta OS (95% CI), % <sup>e</sup>	66 (56-74)	
	Möödetavate (≥10 mm) ajumetastaasidega patsiendid																																							
Patsientide arv	18																																							
Kinnitatud intrakraniaalne ORR, n (%)	12 (67)																																							
95% CI																																								
Ravivastuse kestvus, mediaan (95% CI), kuud	NR																																							
PFS, mediaan (95% CI), kuud <sup>e</sup>	12,8 (11,0-NR)																																							
Tulemusnäitaja	90 mg → 180 mg (n = 110)																																							
	Uuriija hinnang <sup>a</sup>	IRC hinnang																																						
Kinnitatud ORR, n (%)	56 (45-67) <sup>b</sup>	56 (47-66) <sup>c</sup>																																						
97,5% või 95% CI	43-65 <sup>b</sup>	43-62 <sup>c</sup>																																						
DOR, mediaan (95% CI), kuud <sup>e</sup>	13,8 (10,2-19,3)	15,7 (12,8-21,8)																																						
PFS, mediaan (95% CI), kuud <sup>e</sup>	15,6 (11,1-21,0)	16,7 (11,6-21,4)																																						
OS mediaan (95% CI), % <sup>e</sup>	34,1 (27,7-NR)																																							
1-aasta OS (95% CI), % <sup>e</sup>	80 (71-87)																																							
2-aasta OS (95% CI), % <sup>e</sup>	66 (56-74)																																							
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad  <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Teised tulemusnäitajad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinnitatud ORR (IRC hinnang)</li> <li>• Intrakraniaalne ravivastus IRC hinnangul (ORR ja PFS aktiivsete ajumetastaasidega patsientidel)</li> <li>• DOR</li> <li>• PFS</li> <li>• OS</li> <li>• Ohutus ja talutus</li> <li>• Patsientide poolt hinnatavad kopsuvähi sümptomid ja HRQOL skoorid hinnatuna EORTC QLQ-C30 (v3.0) alusel.</li> </ul>																																							
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Vt esmase tulemusnäitaja tulemused. Ohutustulemused on esitatud kokkuvõtlikult kõigi uuringute kohta lõigus 4.3</p>																																							
<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel  <b>ALTA 1L uuring<sup>13</sup></b></p>																																								



4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes  
*Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.*

ALTA 1L uuring on käimasolev III faasi randomiseeritud mitmes keskuses läbi viidav avatud uuring, milles võrreldakse brigatiniibi 90 mg → 180 mg üks kord ööpäevas krisotiniibiga 250 mg kaks korda ööpäevas lokaalselt levinud või metastaseerunud ALK-positiivse NSCLC esmavaliku ravis (1 varasem keemiaravi skeem on lubatud).  
 Kokku kaasati uuringusse 275 patsienti, 137 brigatiniibi ja 138 krisotiniibi rühma. Patsiendid stratifitseeriti algtaseme ajumetastaaside ja varasema keemiaravi alusel. Algtaseme demograafilised näitajad (ITT populatsioon) on esitatud allolevas tabelis (tabel on paremini loetav taotlusele lisatud artiklis):

**Table 1. Baseline Patient Characteristics in the Intention-to-Treat Population.\***

Characteristic	Brigatiniib (N= 137)	Krisotiniib (N= 138)	Total (N= 275)
Age—yr†			
Median	58	60	59
Range	27–86	29–89	27–89
Female sex—no. (%)	69 (50)	81 (59)	150 (55)
Race—no. (%)‡			
Non-Asian	78 (57)	89 (64)	167 (61)
Asian	59 (43)	49 (36)	108 (39)
ECOG performance status score—no. (%)‡			
0 or 1	131 (96)	132 (96)	263 (96)
2	6 (4)	6 (4)	12 (4)
History of tobacco use—no. (%)			
Never smoked	84 (61)	75 (54)	159 (58)
Former smoker	49 (36)	56 (41)	105 (38)
Current smoker	4 (3)	7 (5)	11 (4)
Stage of disease at trial entry—no. (%)			
IIIb	8 (6)	12 (9)	20 (7)
IV	129 (94)	126 (91)	255 (93)
Histologic type—no. (%)			
Adenocarcinoma	126 (92)	137 (99)	263 (96)
Adenosquamous carcinoma	3 (2)	1 (1)	4 (1)
Squamous-cell carcinoma	4 (3)	0	4 (1)
Large-cell carcinoma	2 (1)	0	2 (1)
Other	2 (1)	0	2 (1)
ALK status assessed locally with the use of FDA-approved test—no. (%)§	123 (90)	112 (81)	235 (85)
Brain metastases—no. (%)¶	40 (29)	41 (30)	81 (29)
Previous radiotherapy to brain—no. (%)	18 (13)	19 (14)	37 (13)
Previous chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic disease—no. (%)	36 (26)	37 (27)	73 (27)

\* Percentages may not sum to 100 because of rounding. FDA denotes Food and Drug Administration.  
 † Race was reported by the investigator.  
 ‡ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status scores range from 0 to 5, with higher numbers indicating increasing impairment in activities of daily living.  
 § ALK-positive status was confirmed locally by fluorescence in situ hybridization (FISH) or immunohistochemical assay (Ventana).  
 ¶ The presence of brain metastases was assessed by the investigator.  
 || Previous chemotherapy was defined as completion of at least one full cycle of chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic disease. Among 36 patients who received previous chemotherapy in the brigatiniib group, 2 (6%) had a complete response, 9 (25%) had a partial response, 10 (28%) had stable disease, and 8 (22%) had progressive disease; the best response to previous chemotherapy was "other or unknown" in 7 patients (19%). Among 37 patients who received previous chemotherapy in the krisotiniib group, 2 (5%) had a complete response, 8 (22%) had a partial response, 13 (35%) had stable disease, and 7 (19%) had progressive disease; the best response to previous chemotherapy was "other or unknown" in 7 patients (19%).

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus

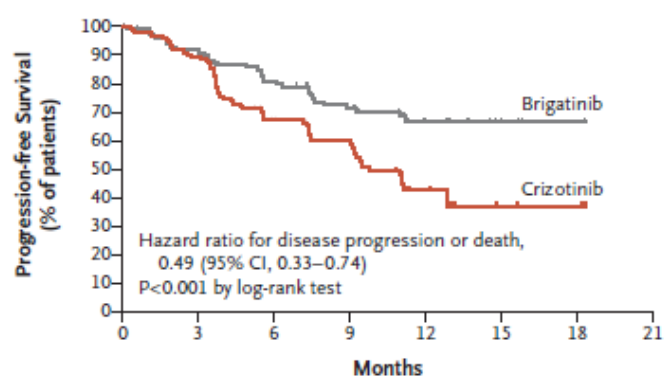
Uuringus on 2 rühma: brigatiniib 90 mg → 180 mg üks kord ööpäevas ja krisotiniib 250 mg kaks korda ööpäevas.

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

Krisotiniib 250 mg kaks korda ööpäevas

4.2.4 Uuringu pikkus

Patsientide kaasamine uuringusse toimus 20 riigi 124 uuringukeskuses ajavahemikus aprillist 2016 kuni augustini 2017. Uuringu esimene vaheanalüüs oli kavandatud pärast 99 haiguse progresseerumise või surma juhtu (50% oodatavast 198 sündmusest), mille tulemused on taotluses esitatud. Järgmine vaheanalüüs on kavandatud pärast 149 haiguse progresseerumise

	või surma juhtu (75% oodatavatest sündmustest, eeldatav aeg 2019. aasta veebruaris-märtsis), need esitatakse kohe pärast avaldamist taotluse täiendusena.																																				
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Uuringu esmane tulemusnäitaja oli IRC poolt hinnatud PFS vastavalt RECIST v1.1 kriteeriumitele																																				
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Esimese vaheanalüüsi ajal (jälgimisperioodi mediaan brigatiniibi rühmas 11,0 kuud ja krisotiniibi rühmas 9,3 kuud) oli uuringu populatsioonis registreeritud 99 haiguse progresseerumise või surma juhtu: 36 juhtu 137 patsiendil brigatiniibi rühmas (26%) ja 63 juhtu 138 patsiendil krisotiniibi rühmas (46%).</p> <p>Hinnanguline 12-kuuline PFS määr ravist mitteteadliku IRC hinnangul oli 67% (95% CI 56-75) brigatiniibi rühmas ja 43% (95% CI 32-53) krisotiniibi rühmas, mis tähendab haiguse progresseerumise või surma riski suhtarvu (HR) 0,49 (95% CI 0,33-0,74; <math>p &lt; 0,001</math>). See tähendab, et brigatiniib vähendas haiguse progresseerumise või surma riski krisotiniibiga võrreldes 51% ja uuringu esmane tulemusnäitaja oli esimesel vaheanalüüsil saavutatud. PFS-i Kaplan-Meieri kõver (IRC hinnang):</p> <p><b>A Progression-free Survival</b></p> <table border="1" data-bbox="877 1075 1356 1209"> <thead> <tr> <th></th> <th>Median (95% CI) mo</th> <th>At 1 Yr (95% CI) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Brigatinib</td> <td>NR</td> <td>67 (56-75)</td> </tr> <tr> <td>Crizotinib</td> <td>9.8 (9.0-12.9)</td> <td>43 (32-53)</td> </tr> </tbody> </table>  <table border="1" data-bbox="782 1590 1388 1680"> <thead> <tr> <th>No. at Risk</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Brigatinib</td> <td>137</td> <td>114</td> <td>90</td> <td>64</td> <td>26</td> <td>3</td> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Crizotinib</td> <td>138</td> <td>117</td> <td>75</td> <td>50</td> <td>18</td> <td>3</td> <td>2</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Sarnased tulemused saadi ka uurija hinnangul: hinnanguline 12-kuu PFS määr 69% (95% CI 59-76) brigatiniibi rühmas ja 40% (95% CI 30-50) krisotiniibi rühmas; haiguse progresseerumise või surma riski suhtarv 0,45 (95% CI 0,30-0,68). Brigatiniibi efektiivsus oli parem kui krisotiniibil kõigis alarühmades, sh algtaseme ajumetastaasidega ja varasemalt keemiaravi saanud patsientidel:</p>		Median (95% CI) mo	At 1 Yr (95% CI) %	Brigatinib	NR	67 (56-75)	Crizotinib	9.8 (9.0-12.9)	43 (32-53)	No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	Brigatinib	137	114	90	64	26	3	1		Crizotinib	138	117	75	50	18	3	2	
	Median (95% CI) mo	At 1 Yr (95% CI) %																																			
Brigatinib	NR	67 (56-75)																																			
Crizotinib	9.8 (9.0-12.9)	43 (32-53)																																			
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21																													
Brigatinib	137	114	90	64	26	3	1																														
Crizotinib	138	117	75	50	18	3	2																														

	<p><b>B Subgroup Analysis</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgroup</th> <th colspan="2">No. of Patients</th> <th rowspan="2">Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Brigatinib</th> <th>Crizotinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall</td> <td>137</td> <td>138</td> <td>0.49 (0.33–0.74)</td> </tr> <tr> <td>Age</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  18–64 yr</td> <td>93</td> <td>95</td> <td>0.44 (0.26–0.74)</td> </tr> <tr> <td>  ≥65 yr</td> <td>44</td> <td>43</td> <td>0.59 (0.30–1.18)</td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Female</td> <td>69</td> <td>81</td> <td>0.44 (0.24–0.84)</td> </tr> <tr> <td>  Male</td> <td>68</td> <td>57</td> <td>0.49 (0.28–0.85)</td> </tr> <tr> <td>Race</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Non-Asian</td> <td>78</td> <td>89</td> <td>0.54 (0.33–0.90)</td> </tr> <tr> <td>  Asian</td> <td>59</td> <td>49</td> <td>0.41 (0.20–0.86)</td> </tr> <tr> <td>History of tobacco use</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Never smoked</td> <td>84</td> <td>75</td> <td>0.47 (0.27–0.84)</td> </tr> <tr> <td>  Former smoker</td> <td>49</td> <td>56</td> <td>0.51 (0.27–0.97)</td> </tr> <tr> <td>ECOG performance-status score</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  0</td> <td>58</td> <td>60</td> <td>0.19 (0.06–0.55)</td> </tr> <tr> <td>  1</td> <td>73</td> <td>72</td> <td>0.60 (0.37–0.98)</td> </tr> <tr> <td>Brain metastases at baseline</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Yes</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>0.20 (0.09–0.46)</td> </tr> <tr> <td>  No</td> <td>97</td> <td>97</td> <td>0.72 (0.44–1.18)</td> </tr> <tr> <td>Previous chemotherapy</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Yes</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>0.35 (0.14–0.85)</td> </tr> <tr> <td>  No</td> <td>101</td> <td>101</td> <td>0.55 (0.34–0.88)</td> </tr> </tbody> </table>	Subgroup	No. of Patients		Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)	Brigatinib	Crizotinib	Overall	137	138	0.49 (0.33–0.74)	Age				18–64 yr	93	95	0.44 (0.26–0.74)	≥65 yr	44	43	0.59 (0.30–1.18)	Sex				Female	69	81	0.44 (0.24–0.84)	Male	68	57	0.49 (0.28–0.85)	Race				Non-Asian	78	89	0.54 (0.33–0.90)	Asian	59	49	0.41 (0.20–0.86)	History of tobacco use				Never smoked	84	75	0.47 (0.27–0.84)	Former smoker	49	56	0.51 (0.27–0.97)	ECOG performance-status score				0	58	60	0.19 (0.06–0.55)	1	73	72	0.60 (0.37–0.98)	Brain metastases at baseline				Yes	40	41	0.20 (0.09–0.46)	No	97	97	0.72 (0.44–1.18)	Previous chemotherapy				Yes	36	37	0.35 (0.14–0.85)	No	101	101	0.55 (0.34–0.88)
Subgroup	No. of Patients		Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)																																																																																												
	Brigatinib	Crizotinib																																																																																													
Overall	137	138	0.49 (0.33–0.74)																																																																																												
Age																																																																																															
18–64 yr	93	95	0.44 (0.26–0.74)																																																																																												
≥65 yr	44	43	0.59 (0.30–1.18)																																																																																												
Sex																																																																																															
Female	69	81	0.44 (0.24–0.84)																																																																																												
Male	68	57	0.49 (0.28–0.85)																																																																																												
Race																																																																																															
Non-Asian	78	89	0.54 (0.33–0.90)																																																																																												
Asian	59	49	0.41 (0.20–0.86)																																																																																												
History of tobacco use																																																																																															
Never smoked	84	75	0.47 (0.27–0.84)																																																																																												
Former smoker	49	56	0.51 (0.27–0.97)																																																																																												
ECOG performance-status score																																																																																															
0	58	60	0.19 (0.06–0.55)																																																																																												
1	73	72	0.60 (0.37–0.98)																																																																																												
Brain metastases at baseline																																																																																															
Yes	40	41	0.20 (0.09–0.46)																																																																																												
No	97	97	0.72 (0.44–1.18)																																																																																												
Previous chemotherapy																																																																																															
Yes	36	37	0.35 (0.14–0.85)																																																																																												
No	101	101	0.55 (0.34–0.88)																																																																																												
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Uuringu teised tulemusnäitajad olid kinnitatud ORR ja kinnitatud intrakraniaalne ORR.</p>																																																																																														
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>IRC poolt hinnatud kinnitatud ORR oli 71% (95% CI 62-78) brigatiniibi rühmas ja 60% (95% CI 51-68) krisotiniibi rühmas. Kinnitatud ravivastusega patsientidel püsis ravivastus vähemalt 12 kuud 78% patsientidest (95% CI 67-86) brigatiniibi rühmas ja 48% patsientidest (95% CI 31-63) krisotiniibi rühmas. Kinnitatud intrakraniaalne ORR mõõdetavate (≥10 mm) ajumetastaasidega patsientidel oli 78% (95% CI 52-94) brigatiniibi rühmas ja 29% (95% CI 11-52) krisotiniibi rühmas. Täpsemad andmed on esitatud allolevas tabelis:</p>																																																																																														

**Table 2. Rates of Systemic and Intracranial Objective Response, Assessed by Blinded Independent Review.\***

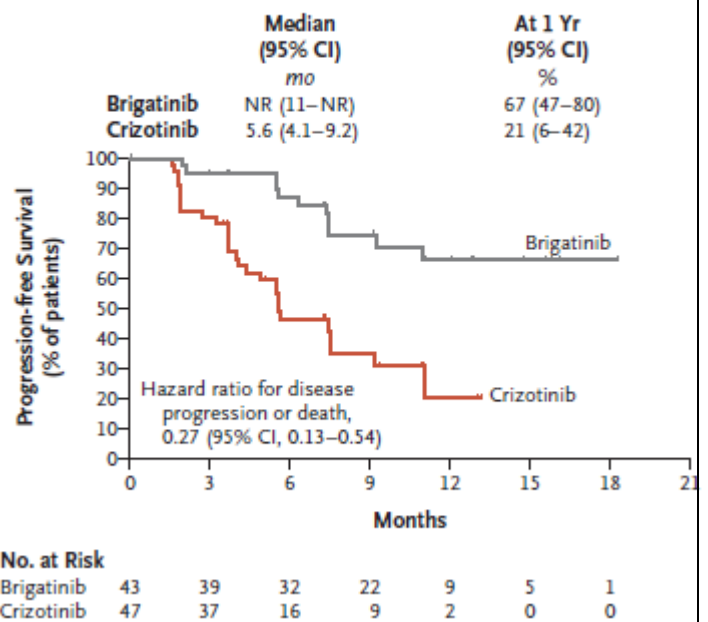
Variable	Brigatinib	Crizotinib	Odds Ratio (95% CI)
<b>Intention-to-treat population</b>			
No. of patients	137	138	
<b>Confirmed objective response</b>			
No. of patients	97	83	
% (95% CI)	71 (62–78)	60 (51–68)	1.59 (0.96–2.62)
Complete response — no. (%)	5 (4)	7 (5)	
Partial response — no. (%)	92 (67)	76 (55)	
Rate of objective response at ≥1 assessment — % (95% CI)	76 (68–83)	73 (65–80)	1.13 (0.66–1.97)
Complete response — no. (%)	9 (7)	11 (8)	
Partial response — no. (%)	95 (69)	90 (65)	
Median duration (95% CI) of confirmed response — mo	NR (NR–NR)	11.1 (9.2–NR)	
12-mo rate (95% CI) of maintaining response	75 (63–83)	41 (26–54)	
<b>Patients with measurable brain metastases at baseline, as assessed by blinded independent review†</b>			
No. of patients	18	21	
<b>Confirmed intracranial objective response</b>			
No. of patients	14	6	
% (95% CI)	78 (52–94)	29 (11–52)	10.42 (1.90–57.05)
Intracranial complete response — no. (%)	2 (11)	0	
Intracranial partial response — no. (%)	12 (67)	6 (29)	
Rate of intracranial objective response at ≥1 assessment — % (95% CI)	83 (59–96)	33 (15–57)	9.29 (1.88–45.85)
Intracranial complete response — no. (%)	2 (11)	0	
Intracranial partial response — no. (%)	13 (72)	7 (33)	
<b>Patients with any brain metastases at baseline, as assessed by blinded independent review</b>			
No. of patients	43	47	
<b>Confirmed intracranial objective response</b>			
No. of patients	29	8	
% (95% CI)	67 (51–81)	17 (8–31)	13.00 (4.38–38.61)
Intracranial complete response — no. (%)	16 (37)	2 (4)	
Intracranial partial response — no. (%)	13 (30)	6 (13)	
Rate of intracranial objective response at ≥1 assessment — % (95% CI)	79 (64–90)	23 (12–38)	16.30 (5.32–49.92)
Intracranial complete response — no. (%)	19 (44)	4 (9)	
Intracranial partial response — no. (%)	15 (35)	7 (15)	

\* NR denotes not reached.

† Measurable brain metastases were at least 10 mm in diameter.

Hinnanguline 12-kuu elulemus ilma intrakraniaalse haiguse progressioonita patsientidel, kellel algtasemel olid ajumetastaasid, oli 67% (95% CI 47-90) brigatiniibi rühmas ja 21% (95% CI 6-42) krisotiniibi rühmas:

**D Survival without Intracranial Disease Progression among Patients with Brain Metastases at Baseline**



Ohutus:

	<p>Brigatiniibi ja krisotiniibi kõrvaltoimete profiil oli uuringus mõnevõrra erinev (sagedasemad kõrvaltoimed brigatiniibi rühmas olid kreatiinkinaasi sisalduse suurenemine, hüpertensioon ja lipaasi sisalduse suurenemine ning krisotiniibi rühmas iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus ja oksendamine jt). ALTA 1L uuringus vähendati ravimi kõrvaltoimete tõttu annust 29% patsientidest brigatiniibi rühmas ja 21% patsientidest krisotiniibi rühmas ning ravi katkestati kõrvaltoimete tõttu 12% patsientidest brigatiniibi rühmas ja 9% patsientidest krisotiniibi rühmas.</p>
--	--

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	<p>Alljärgnevalt on esitatud uuringutes 101 ja 201 (ALTA) registreeritud kõrvaltoimed<sup>14</sup>, ALTA 1L uuringu kõrvaltoimete profiil oli sarnane varasematele uuringutele, uusi ohutusprobleeme ei ole uuringus seni ilmnenud (vt ka lõik 4.2 ALTA 1L uuringu ülevaade)<sup>13</sup>:</p> <p><i>Infektsioonid ja infestatsioonid:</i> kopsupõletik, ülemiste hingamisteede infektsioon</p> <p><i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i> aneemia, lümfotsüütide arvu vähenemine, APTT pikenemine, vere valgeliblede arvu vähenemine, neutrofiilide arvu vähenemine, trombotsüütide arvu vähenemine</p> <p><i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i> hüperglükeemia, hüperinsulineemia, hüpofosfateemia, söögiisu vähenemine, hüpokaleemia, hüpomagneseemia, hüponatreemia, hüperkaltseemia</p> <p><i>Psühhiaatrilised häired:</i> unetus</p> <p><i>Närvisüsteemi häired:</i> peavalu, perifeerne neuropaatia, pearinglus</p> <p><i>Silma kahjustused:</i> nägemishäire</p> <p><i>Vaskulaarsed häired:</i> hüpertensioon</p> <p><i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i> köha, düspnoe</p> <p><i>Seedetrakti häired:</i> lipaasi aktiivsuse tõus, iiveldus, kõhulahtisus, amülaasi aktiivsuse tõus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu, suukuivus, stomatiit</p> <p><i>Maksa ja sapiteede häired:</i> ASAT-i aktiivsuse tõus, ALAT-i aktiivsuse tõus, aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus</p> <p><i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i> lööve, sügelus</p> <p><i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i> kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus veres, müalgia, artralgia, lihas-skeleti valu rindkeres</p>

	<p><i>Neerude ja kuseteede häired:</i> kreatiniini sisalduse tõus veres</p> <p><i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i> väsimus, turse, palavikulisus</p>
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	<p><i>Närvisüsteemi häired:</i> mälu halvenemine, düsgeusia</p> <p><i>Südame häired:</i> tahhükardia, elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine, bradükardia, südamepekslemine</p> <p><i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i> pneumoniit</p> <p><i>Seedetrakti häired:</i> düspepsia, kõhupuhitus</p> <p><i>Maksa ja sapiteede häired:</i> laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse tõus veres, hüperbilirubineemia</p> <p><i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i> nahakuivus, valgustundlikkusreaktsioon</p> <p><i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i> jäsemevalu, lihas-skeleti jäikus</p> <p><i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i> valu, mittekardiaalne valu rindkeres, ebamugavustunne rinnus</p> <p><i>Uuringud:</i> kehakaalu vähenemine</p>
Rasked kõrvaltoimed	<p>3.-4. raskusastme kõrvaltoimed (CTCAE klassifikatsiooni alusel) uuringutes 101 ja 201 (ALTA) olid järgmised<sup>13</sup>:</p> <p>kopsupõletik, lümfotsüütide arvu vähenemine, aPTT pikenemine, aneemia, neutrofiilide arvu vähenemine, hüpfosfateemia, hüperglükeemia, hüponatreemia, hüpokaleemia, söögiisu vähenemine, perifeerne neuropaatia, peavalu, nägemishäire, QT intervalli pikenemine, hüpertensioon, pneumoniit, düspnoe, lipaasi aktiivsuse tõus, amülaasi aktiivsuse tõus, kõhuvalu, iiveldus, düspepsia, pankreatiit, ALAT-i aktiivsuse tõus, ASAT- i aktiivsuse tõus, aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus, hüperbilirubineemia, lööve, valgustundlikkusreaktsioon, nahakuivus, kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus veres, jäsemevalu, müalgia, väsimus, mittekardiaalne valu rindkeres, palavikulisus, kehakaalu vähenemine</p>
Võimalikud tüsistused	<p><u><i>Pulmonaalsed kõrvaltoimed</i></u></p> <p>Uuringus ALTA tekkis 6,4%-l patsientidest ükskõik millise astmega pulmonaalseid kõrvaltoimeid, sealhulgas interstitsiaalset kopsuhaigust / pneumoniiti, kopsupõletikku ja düspnoed, ravi alustamisel varakult (9 päeva jooksul, mediaanne aeg tekkimiseni: 2 päeva); 2,7%-l patsientidest tekkis 3.–4. astme pulmonaalseid kõrvaltoimeid ja ühel patsiendil (0,5%) tekkis surmaga lõppenud kopsupõletik. Pärast 1.–2. astme pulmonaalsete kõrvaltoimete tekkimist ravi Alunbrigiga katkestati ja seejärel alustati seda uuesti või vähendati annust. Ka annuse eskaleerimise uuringus (uuring 101)</p>

	<p>tekkis patsientidel (N = 137) varakult pulmonaalseid kõrvaltoimeid, sealhulgas kolm surmaga lõppenud juhtu (hüpoksia, ägeda respiratoorse distressi sündroom ja kopsupõletik).</p> <p>Peale selle tekkis uuringus ALTA 2,3%-l patsientidest ravi jooksul hiljem pneumooniit ning neist 2 patsiendil tekkis 3. astme pneumooniit.</p>
<p><b>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</b>  <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, oksendamise 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>Detailsed juhised brigatiniibi annuse kohandamiseks kõrvaltoimete korral on esitatud ravimiomaduste kokkuvõtte lõigu 4.2 Tabelis 2. Enamasti piisab kõrvaltoimete korral ravi katkestamisest kuni kõrvaltoime möödumiseni, ja ravi taasalustamisest väiksema annusega. Eestis brigatiniibi kliinilise kasutamise kogemus praktiliselt puudub. Kirjanduse andmetele tuginedes on suukaudne ravi brigatiniibiga oluliselt paremini talutav kui platinapõhine keemiaravi. Tuginedes teiste riikide onkoloogide kogemusele võib väita, et brigatiniib on üldjuhul väga hästi talutav.</p>	
<p><b>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas</b>  <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad</u> tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i></p>	
<p>Ei ole asjakohane.</p>	

## 5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

<p>5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu  <i>Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.</i></p>		
<p><b>Alternatiivi liik</b>  <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i></p>	<p><b>Alternatiiv</b>  <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i></p>	<p><b>Lisaelgitus / märkused</b>  <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i></p>
<p>1. Tervishoiuteenus</p>	<p>Kopsuvähi kemoterapiakuur (309R)</p>	<p><b>1. valik:</b>  1) platinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi (gemtsitabiin, vinorelbiin, etoposiid, paklitaksel või dotsetaksel) kopsuvähi korral perioperatiivselt või koos samaaegse või järjestikuse kiiritusraviga või kaugelearenenud EGFR-</p>

		<p>mutatsioonita mitteväikerakk-kopsuvähi 1. rea ravis;  2) platinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin)  kombinatsioonravi  pemetrekseediga  kauglearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral;  3) pemetrekseedi monoravi  kauglearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral säilitusraviks patsiendil, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapõhist kombinatsioonravi.</p> <p><u>2. valik:</u>  1) dotsetakseeli monoravi;  2) pemetrekseedi monoravi mittelamerakk-kopsuvähi korral, kui seda pole esimeses reas kombinatsioonina kasutatud.</p> <p>On oluline märkida, et immuunravi (nivolumab, pembrolizumab, atesolizumab) ei ole efektiivsed ega näidustatud ALK-positiivse NSCLC ravis ei esimeses ega järgnevates raviridades hoolimata PD-L1 ekspresioonitasemest.</p>	
2.			
3.			
<p>5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes</p> <p><i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i></p>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises <i>Soovitused taotletava teenuse osas</i> <i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
1. ESMO <sup>15</sup>	2018	Krisotiniib, alektiniib tseritiniib ja brigatiniib on soovitatavad ALK-positiivse NSCLC	IB



		<p>esmavaliku raviks. Brigatiniib parandas võrdluses krisotiniibiga PFS-i lokaalselt levinud või metastaseerunud (IV staadiumi) ALK-positiivse NSCLC patsientidel, keda ei olnud varem ALK-inhibiitoritega ravitud (HR 0.49; 95% CI 0.33-0.74; P&lt;0,001). Algtaseme ajumetastaasidega patsientidel oli intrakraniaalne ORR brigatiniibi rühmas 78% ja krisotiniibi rühmas 29%.</p>	
		<p>ESMO juhised ei soovita keemiaravi ALK-positiivse NSCLC esmavaliku raviks, keemiaravi on soovitatav kolmanda valiku ravina pärast vähemalt kahte ALK-inhibiitorit.</p>	
2. NCCN <sup>4</sup>		<p>Alektiniib, brigatiniib, tseritiniib ja krisotiniib on soovitatavad ALK-positiivse NSCLC esmavaliku raviks.</p>	Kategooria 1
		<p>Juhul, kui ALK-mutatsioon leitakse juba alustatud palliatiivse keemiaravi ajal, võib keemiaravi lõpetada ja seejärel alustada ravi alektiniibi, brigatiniibi, tseritiniibi või krisotiniibiga.</p>	Kategooria 1

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega  
*Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.*

*Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.*

Brigatiniibi kasutamist ALK-positiivse NSCLC esmavaliku ravis soovivad nii ESMO kui NCCN ravijuhised. Tervishoiuteenuste loetelus on ALK-positiivse NSCLC patsientidele esmavaliku ravina Eestis kättesaadav üksnes keemiaravi (vt 5.1), mida eelpoolnimetatud peamised rahvusvahelised ravijuhised (ESMO, NCCN) tänapäeval ei soovita. Kuna brigatiniibi kliiniline arendus toimub ajal, mil esimene ALK-inhibiitor krisotiniib on juba turul (aastast 2012), siis ei ole enam olnud otstarbekas võrrelda brigatiniibi keemiaraviga (esimese ALK-inhibiitori krisotiniibi paremus võrdluses keemiaraviga on juba varasemalt tõendatud), vaid senise esimese valiku ravimi krisotiniibiga. Käimasolevas ALTA 1L III faasi uuringus ALK-positiivse lokaalselt levinud või metastaseerunud NSCLC patsientidel, keda varem ei olnud ALK-inhibiitoritega ravitud (1 varasem keemiaravi skeem oli lubatud), vähendas ravi brigatiniibiga võrdluses krisotiniibiga haiguse progresseerumise või surma riski 51%: riskisuhtarv (HR) 0,49; 95% CI 0,33-0,74; p<0,001. Brigatiniibi efektiivsus oli parem kui krisotiniibil kõigis alarühmades, sh algtaseme ajumetastaasidega ja varasemalt keemiaravi saanud patsientidel. Algtaseme ajumetastaasidega patsientidel oli kinnitatud intrakraniaalne objektiivse ravivastuse määr (ORR) mõõdetavate ( $\geq 10$

mm) ajumetastaasidega patsientidel 78% (95% CI 52-94) brigatiniibi rühmas ja 29% (95% CI 11-52) krisotiniibi rühmas. Seega võib Eestis olla erinevalt muudest riikidest olla võimalus võtta ALK-positiivse NSCLC esmavaliku ravis kohe kasutusele brigatiniib, kui krisotiniibist oluliselt efektiivsem kolmanda põlvkonna ALK-inhibiitor. Varasemas II faasi ALTA uuringus patsientidel, kelle haigus oli ravi ajal krisotiniibiga (+/- varasem keemiaravi) progresseerunud (võrdlusrühmata uuring), saavutas krisotiniibi müügiloajärgse annustamisega rühmas (90 mg → 180 mg üks kord ööpäevas) uuringu esmase tulemusnäitaja (kinnitatud ORR uurija hinnangul) 59% patsientidest (4 patsienti CR ja 55 patsienti PR). Progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaan oli 12,9 kuud ja ennustatav 1-aasta elulemus (OS) 80%. Brigatiniib oli efektiivne ka algtaseme ajumetastaasidega patsientidel: IRC poolt hinnatud ORR oli aktiivsete ajumetastaasidega patsientidel 73% (11/15, kõigil patsientidel oli ravivastuseks PR). Seega oli brigatiniib efektiivne ka patsientidel, kelle haigus oli varasema ravi ajal krisotiniibiga (+/- keemiaravi) progresseerunud.

Patsientidel, kelle haigus on ravi korral krisotiniibiga progresseerunud, on teoreetilisteks alternatiivideks brigatiniibile teised ALK-inhibiitorid tseritiniib ja alektiniib (Eestis ei ole samuti kättesaadavad). Hiljuti avaldati ajakirjas *Current Medical Research and Opinion* brigatiniibi efektiivsuse kaudne võrdlus (*matched-adjusted indirect comparison*, MAIC) tseritiniibi ja alektiniibiga krisotiniibi suhtes refraktaarse ALK-positiivse NSCLC patsientidel. Autorid järeldasid, et tseritiniibiga võrdluses pikendas brigatiniib statistiliselt olulisel määral nii PFS-i kui ka OS-i, ning alektiniibiga võrdluses statistiliselt olulisel määral PFS-i, samas kui tulemused OS-i osas olid sarnased (vt allolevad tabelid).<sup>16</sup>

Table 2. Comparison of ORR, PFS, and OS outcomes before and after matching.

	ASCEND-1 <sup>a</sup>			ASCEND-2			NP28761			NP28673		
	Certinib ASCEND-1 (n = 163)	Brigatinib Pre-Match (n = 110)	Brigatinib Post-Match (ESS = 75.8)	Certinib ASCEND-2 (n = 140)	Brigatinib Pre-Match (n = 110)	Brigatinib Post-Match (ESS = 50.8)	Alectinib NP28761 (n = 87)	Brigatinib Pre-Match (n = 110)	Brigatinib Post-Match (ESS = 77.5)	Alectinib NP28673 (n = 138)	Brigatinib Pre-Match (n = 110)	Brigatinib Post-Match (ESS = 70.7)
ORR												
Response rate, % (95% CI)	56 (49-64)	55 (45-64)	53 (42-65)	36 (28-44)	55 (45-64)	55 (41-68)	40 (30-51)	55 (45-64)	53 (42-64)	45 (37-53)	55 (45-64)	54 (42-66)
PFS												
Median survival, months (95% CI)	6.9 (5.6-8.7)	15.6 (11.1-19.4)	15.7 (11.1-21.0)	7.2 (5.4-9.0)	16.7 (11.6-NA)	18.3 (0.1-NA)	8.2 (6.3-12.6)	16.7 (11.6-NA)	17.6 (11.1-NA)	8.9 (5.6-12.8)	16.7 (11.6-NA)	17.6 (11.1-NA)
12-month survival, % (95% CI)	28.0 <sup>b</sup> (20.6-35.7)	58.0 (47.2-67.4)	60.5 (46.9-71.6)	29.5 <sup>b</sup> (21.1-38.5)	60.6 (49.2-70.1)	62.7 (45.3-75.9)	39.1 <sup>b</sup> (28.5-49.5)	60.6 (49.2-70.1)	59.8 (45.9-71.2)	46.0 <sup>b</sup> (37.4-54.2)	60.6 (49.2-70.1)	62.1 (47.9-73.5)
24-month survival, % (95% CI)	NR	32.1 (20.4-44.3)	30.0 (16.0-45.4)	NR	37.1 (23.6-50.7)	43.3 (24.0-61.1)	NR	37.1 (23.6-50.7)	38.4 (22.2-54.5)	27.9 <sup>b</sup> (20.0-36.4)	37.1 (23.6-50.7)	36.7 (19.7-53.9)
OS												
Median survival, months (95% CI)	NA	NA	NA	14.9 (13.5-NA)	27.6 (27.6-NA)	27.6 (0.1-NA)	22.7 (17.2-NA)	27.6 (27.6-NA)	27.6 (27.6-NA)	26.0 (21.5-NA)	27.6 (27.6-NA)	27.6 (27.6-NA)
12-month survival, % (95% CI)	NA	NA	NA	64.8 <sup>b</sup> (55.9-72.3)	80.1 (71.1-86.6)	83.0 (69.3-90.9)	69.3 <sup>b</sup> (58.2-78.0)	80.1 (71.1-86.6)	75.3 (64-83.5)	74.7 <sup>b</sup> (66.4-81.2)	80.1 (71.1-86.6)	79.5 (67.7-87.3)
24-month survival, % (95% CI)	NA	NA	NA	NR	69.4 (59.3-77.5)	77.7 (63.2-87.1)	47.3 <sup>b</sup> (31.2-61.8)	69.4 (59.3-77.5)	66 (53.6-75.8)	56.5 <sup>b</sup> (47.3-64.6)	69.4 (59.3-77.5)	71.5 (58.7-81.0)

<sup>a</sup>ALK TKI-pretreated cohort.

<sup>b</sup>Estimated from VPL data.

Abbreviations. CI, confidence interval; ESS, effective sample size; NA, not available; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; VPL, virtual patient-level.

Table 3. Relative efficacy comparison of ALTA vs comparator trials for ORR, PFS, and OS before and after matching.

		ASCEND-1 <sup>a</sup>		ASCEND-2		NP28761		NP28673	
		Brigatinib Pre-Match (n = 110)	Brigatinib Post-Match (ESS = 75.8)	Brigatinib Pre-Match (n = 110)	Brigatinib Post-Match (ESS = 50.8)	Brigatinib Pre-Match (n = 110)	Brigatinib Post-Match (ESS = 77.5)	Brigatinib Pre-Match (n = 110)	Brigatinib Post-Match (ESS = 70.7)
ORR	OR	0.96	0.88	2.16*	2.17*	1.78	1.69	1.47	1.44
	95% CI	(0.59-1.57)	(0.51-1.53)	(1.30-3.61)	(1.13-4.20)	(1.01-3.17)	(0.91-3.15)	(0.89-2.44)	(0.81-2.58)
	p-value	.872	.659	.003	.020	.047	.096	.133	.212
PFS	HR	0.40*	0.38*	0.40*	0.33*	0.59*	0.56*	0.64*	0.61*
	95% CI	(0.28-0.55)	(0.26-0.57)	(0.27-0.58)	(0.20-0.56)	(0.40-0.87)	(0.36-0.86)	(0.45-0.92)	(0.40-0.93)
	p-value	<.001	<.001	<.001	<.001	.009	.009	.015	.023
OS	HR	NA	NA	0.45*	0.33*	0.60*	0.70	0.69	0.66
	95% CI			(0.28-0.70)	(0.17-0.63)	(0.37-0.97)	(0.42-1.16)	(0.45-1.06)	(0.39-1.09)
	p-value			<.001	<.001	.037	.163	.091	.104

\*p < .05.

HR <1 and OR >1 suggest better outcome from brigatinib trial.

ORR odds ratios for alectinib are based on the ITT populations of NP28761 and NP28673.

<sup>a</sup>ALK TKI-pretreated cohort.

Abbreviations. CI, confidence interval; ESS, effective sample size; HR, hazard ratio; NA, not available; OR, odds ratio; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

<p><b>6.1 Teenuse osutamise kirjeldus</b>  <i>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.</i></p>	
<p>Tegemist on suukaudse ravimiga, seetõttu piirdub teenuse osutamine ravimi väljaandmisega patsiendile ambulatoorsel visiidil.</p>	
<p><b>7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks</b></p>	
<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja  <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>Piirkondlikud haiglad – Rõhja-Eesti Regionaalhaigla ja Tartu Ülikooli Kliinikum</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	<p>Ambulatoorselt</p>
<p>7.3 Raviarve eriala  <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	
<p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks  <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i></p>	<p>Ei ole asjakohane, tegemist on suukaudse ravimiga.</p>
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus  <i>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).</i></p>	
<p>Ei ole asjakohane, tegemist on suukaudse ravimiga.</p>	
<p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek  <i>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.</i></p>	
<p>Ei ole asjakohane, tegemist on suukaudse ravimiga.</p>	

<p><b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b></p>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse	

osutamise kordade arv aastate lõikes	
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	
8.6 Ravi tulemused Eestis	

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	<p>Alunbrig 180 mg tablettide pakendis on 28 tabletti.</p> <p>Alunbrig 30 mg tablettide pakendis on 28 tabletti (see annus on vajalik ravi alustamiseks ja annuse vähendamiseks kõrvaltoimete tõttu).</p> <p>Taotluses on eeldatud, et raviarvele kodeeritakse 28-päevase perioodi kohta üks 180 mg pakend või maksimaalselt neli 30 mg pakendit (maksimaalne vähendatud annus on 120 mg ööpäevas). Aastas saab ravimit maksimaalselt kodeerida 13 korda.</p>
--	---

### 9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv 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	4	10	40
2. aasta	10 (6 + 4)	11	110
3. aasta	12 (6 + 4 + 2)	11,3	136
4. aasta	12 (6 + 4 + 2)	11,3	136

### 9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

Eesti Onkoterapia Ühing on varasemalt hinnanud, et ALK-positiivse NSCLC-iga patsientide arv Eestis võiks olla orienteeruvalt 5-6 patsienti. Taotluses on eeldatud, et esimesel aastal alustab ravi 4 patsienti ja edasistel aastatel 6 patsienti. PFS-i mediaan 2. valiku ravis (pärast krisotiniibi) oli ALTA uuringus 15,6 kuud (uuriija hinnangul) ja 16,7 kuud (IRC hinnangul); võib eeldada, et esmavaliku ravis on see kindlasti pikem. PFS-i mediaani pole 1. valiku ravi uuringus (ALTA 1L) veel saavutatud, hinnanguline 12-kuu PFS-i määr brigatiniibi rühmas oli 67%. Seega võib eeldada, et 2/3 patsientidest saab ravi kauem kui 12 kuud; ülaltoodud prognoosis on eeldatud, et ravi kestvus 1/3 patsientidest on 12 kuud ja 1/3 patsientidest 24 kuud ning 1/3 patsientidest 36 kuud. Võttes arvesse asjaolu, et kõik patsiendid ei alusta ravi aasta algusest korruga, on taotluses eeldatud, et 1/2 igal aastal alustavatest uutest patsientidest alustab ravi aasta alguses (13 kodeerimist) ja 1/2 teisest poolaastast (6,5 kodeerimist). Seega on ravijuhtude arv ühe isiku kohta aastas aastate lõikes progresseeruv, taotluses on eeldatud, et esimesel aastal on ravijuhte isiku kohta aastas keskmiselt 10, teisel 11, kolmandal ja neljandal 11,3 (vt Tabel 9.2.1 ja lisatud Exceli fail). Täpsemad arvutused saab esitada

järgmisel aastal, kui on olemas ALTA 1L uuringu teise vaheanalüüsi andmed koos kuluefektiivsuse mudeliga. Ülaltoodud arvutuses on eeldatud, et brigatiniib on ainus tervishoiuteenuse või soodusravimite nimekirjas olev ALK-inhibiitor, kui lisandub teisi ravimeid, siis jagunevad need patsiendid mitme ravimi vahel. Haigekassa otsusel võib patsientidel tekkida võimalus saada ka järjestikku mitut ALK-inhibiitorit, aga seda pole enne vastavate otsuste langetamist võimalik/mõistlik siin prognoosida.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>		
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	~60% raviarvetest
Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	~40% raviarvetest

<b>10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele</b>	
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>	Ei ole
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>	NSCLC adenokartsinoomiga patsientidel lisandub ALK-fusiooni testimise kulu: 66804 - Immuunohistokeemiline või tsütotokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), 30,07 eurot; 66823 - Hematoksüliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 blokk), 12,13 eurot. Immuunohistokeemia 1-2+ positiivsuse (st piiripealse tulemuse) korral on vajalik teha kinnitav FISH test: 66637 - Interfaasi FISH histoloogilisest materjalist lümfo- ja müeloproliferatiivsete haiguste kahtluse korral, hind 258,16 eurot.
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>	Ei
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhutudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhutude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhutu lisandub?	Uusi ravijuhute ei lisandu. ALK-positiivse NSCLC patsiente ravitakse praegu teiste teenuse raames kättesaadavate ravimitega, mis pole aga sellel patsientide sihtrühmal sama efektiivsed.

<p>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.</i>  <i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	Vt 10.2
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.  <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	Ei ole
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuslehest kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?  <i>Kas töövõimetuslehest kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	Sellised otsesed andmed brigatiniibi kohta puuduvad, samas võib eeldada, et oluliselt suurema efektiivsuse tõttu võrdluses praegu kasutatava keemiaraviga, ning ravi parema talutavuse tõttu, võivad osad patsiendid olla võimelised ravi ajal uuesti tööle minema.
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

*Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulгимüügi väljamüügi hind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).*

*Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“*

Brigatiniib 180 mg 28 tabletti pakendi hulгимüügi hind on xxx€ (konfidentsiaalne teave, info tootja esindajal).

Brigatiniib 30 mg 28 tabletti pakendi hulгимüügi hind on xxx€ (konfidentsiaalne teave, info tootja esindajal).

Ravimifirma Takeda on valmis konstruktiivseteks läbirääkimisteks Haigekassaga ravimi hinna osas sõltuvalt ravimi kuluefektiivsuse analüüsi tulemustest ALK-positiivse NSCLC esmavaliku ravis

(esitatakse orienteeruvalt 2019. aasta aprillis) ja teiste ALK-inhibiitorite kompenseerimise olukorrast Eestis 2019. aastal.

## 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>8</sup> §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>9</sup>, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.*

Ravimifirma Takeda palub võimalust esitada kuluefektiivsuse analüüs ALK-positiivse NSCLC esmavaliku ravimina 2019. aasta aprillis pärast ALTA 1L uuringu teise vaheanalüüsi andmete kättesaadavaks muutumist (eeldatavalt 2019. aasta veebruaris, misjärel koostatakse ka vastav kuluefektiivsuse mudel). Kuna krisotiniib ei ole Eestis hetkel tervishoiuteenusena ega soodusravimina kättesaadav, siis ei ole otstarbekas esitada kuluefektiivsuse mudelit, mis käsitleb ravimi kasutamist pärast krisotiniibi.

## 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes

*Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>

## 11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

*Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.*

*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.*

<sup>8</sup> Vabariigi Valitsuse määrus "Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord"

<sup>9</sup> Kättesaadav:

[https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoökonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf)

Kuna tegemist on tervishoiuteenuse raames kasutatava ravimiga, siis patsiendi omaosalust ei ole ette nähtud.

Täiendavad selgitused punktidele:

- 1) Ei ole saavutatav. Otsene alternatiiv hetkel puudub.
- 2) Teenus on suunatud haiguse ravimisele ja kergendamisele. Oodatavaks tulemuseks on patsiendi püsimine remissioonis ja elukvaliteedi tõus, ravim on lisaks suuremale efektiivsusele ka paremini talutav kui keemiaravi. Ajju metastaseerumine on oluliselt sagedasem ALK-positiivsetel patsientidel, umbes 30% patsientidest esinevad ajumetastaasid haiguse diagnoosimisel ja kuni 60% patsientidest tekivad ajumetastaasid haiguse progresseerumisel krisotiniibravi ajal. Ajumetastaasid on seotud olulise elukvaliteedi languse ja vähenenud elulemusega, mistõttu on eriti oluline intrakraniaalne haiguse kontroll. Kahe uuringu (1/2 faasi uuring ja ALTA uuring) andmete koondanalüüsil oli intrakraniaalse ravivastusemäär (iORR) 53% brigatiniibravi saanud patsientidel, kellel esinesid mõõdetavad ( $\geq 10\text{mm}$ ) ajumetastaasid ja kes olid progresseerunud krisotiniibravi ajal, iORR ei sõltunud eelnevast kiiritusravist, ja keskmine intrakraniaalne PFS (iPFS) oli 14,6 kuud<sup>17,18</sup>.
- 3) Kuna tegemist on levinud pahaloomulise kasvaja raviks mõeldud ravimiga, siis ei ole patsientide omaosalus õigustatud.

## 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 piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i></p>	<p>Tervishoiuteenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline.</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>Tervishoiuteenuse liigkasutamine ei ole tõenäoline</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</p>
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	<p>Kuna ravim oleks kättesaadav tervishoiuteenuse 309R raames, siis täiendavate piirangute seadmine pole ilmselt otstarbekas.</p>
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused</p> <p><i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i></p>	
<p> </p>	



### 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 paberkandjal koopiad.

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study *JAMA Oncol.* 2017;3:524-548.
2. SEER Stat Fact Sheets: lung and bronchus cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>. Accessed May 31, 2017.
3. Francisci S, et al. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999–2007: Results from the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer.* 2015;51:2242-2253.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines. Non-Small Cell Lung Cancer. V1.2019 (published 19.10.2018)
5. Novello S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† *Ann Oncol.* 2016;27:v1-v27
6. American Cancer Society. Lung cancer (non-small cell). <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf>. Accessed June 2, 2017
7. Ali A, et al. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Curr Oncol.* 2013;20:e300-e306
8. Shaw AT, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:2385-2394
9. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1683-1696
10. Bazhenova LA, Gettinger SN, Langer CJ, et al. Brigatinib in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): long-term efficacy and safety results from a phase 1/2 trial. *Ann Oncol.* 2017;28 [abstract 1344P]
11. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(22):2490-2498
12. Huber RM, Kim DW, Ahn MJ, et al. Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ non-small cell lung cancer: efficacy updates and exploratory analysis of CNS ORR and overall ORR by baseline brain lesion status. *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl) [abstract 384].
13. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. DOI:10.1056/NEJMoa1810171
14. Alunbrig, ravimiomaduste kokkuvõte, vt Humaanravimite register: <http://ravimiregister.ravimiamet.ee/default.aspx?pv=HumRavimid.Otsing>
15. Planchard D, Popat S, Kerr K et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. doi:10.1093/annonc/mdy275
16. Reckamp K, Lin HM, Huang J et al. Comparative efficacy of brigatinib versus ceritinib and alectinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer, *Current Medical Research and Opinion*, DOI: 10.1080/03007995.2018.1520696
17. Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, et al. Exploratory Analysis of Brigatinib Activity in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and

Brain Metastases in Two Clinical Trials. J Clin Oncol. 2018;36(26):2693-2701.  
18. Zweig JR, Neal JW. Infiltrating the Blood-Brain Barrier in ALK-Positive Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018;36(26):2677-2679.

Taotluse esitamise kuupäev	15.11.2018
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Kersti Oselin Eesti Onkoterapia Ühing, juhatuse liige</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Anneli Elme Eesti Onkoterapia Ühing, juhataja</i>