

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Kopsukasvajate keemiaravikuur, ravimi brigatiniib (Alunbrig) lisamine kompleksshinda
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1334
Kuupäev	18.04.2020

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Hinnatakse, kas teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes. Vajadusel esitatakse omapoolsed täiendused/parandused koos selgituste ja põhjendustega ning viidetega vastavatele allikatele, mille põhjal on soovitud tehtud.

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

Taotluses olev info selle kohta, et ALK- positiivse kopsuvähiga patsiendid reageerivad tavapärasele keemiaravile halvemini, on õige. Vastavalt rahvusvahelistele ravijuhenditele on ALK- positiivse NSCLC esmavaliku raviks ALK-inhibiitor.

ALK- inhibiitoreid ALK- positiivse NSCLC raviks on registreeritud praeguseks mitmeid – alektiniib, tseritiniib, brigatiniib, krisotiniib, lorlatiniib.

Eesti Haigekassa soodusravimite loetelus on 1. ravireas kättesaadav tseritiniib ning teadaolevalt jätkuvad läbirääkimised alektiniibi ja krisotiniibi lisamiseks. Samuti on muutunud kopsukasvajate ravikuuri kood võrreldes taotluse esitatuga (309R-> 265R)

Brigatiniibi Euroopa Meditsiiniagentuuri (EMA) poolt registreeritud näidustus: brigatiniib monoterapiana on näidustatud eelnevalt krisotiniibiga ravitud anaplastilise lümfoomi kinaasi suhtes positiivse (ALK-positiivse) kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) raviks täiskasvanud patsientidel(1).

Teadaolevalt jätkub arutelu EMA registreeringu muutmises ja brigatiniibi lisamises esimesse raviliini.

FDA poolt on registreeritud ravim 2017 aasta aprillis samal näidustusel (see tähendab teises raviliinis peale haiguse progresseerumist krisotiniib- ravi foonil), I liini näidustuse osas käib samuti alles arutelu (24.02.2020: FDA grants priority review for Supplemental New Drug Application for brigatinib as a First Line Treatment for ALK+ Metastatic Non- Small Cell Lung Cancer).

Kuna Eestis on ALK- inhibiitoritest hetkel 1. raviliinis kättesaadav ainult tseritiniib, siis on väga raske anda ülevaadet nende patsientide situatsioonist Eestis, kes võiksid saada teises raviliinis peale haiguse progressiooni krisotiniib- ravi foonil ravi brigatiniibiga. Krisotiniibi

on saanud üksikud patsiendid SA Hille Tänavsuu Vähiravifondi „Kingitud Elu“ toel, lisaks on Eestis teadaolevalt saadud ALK- inhibiitorites ravi brigatiniibiga tasuta kasutamise programmi (*Named Patient Program*) raames.

Taotluses esitatud info, et ALK- inhibiitorid ei ole Eestis soodusravimina ALK- mutatsiooniga NSCLC patsientidele, ei ole antud ajahetkel enam korrektne.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Hinnatakse, kas esitatud haiguse või tervise seisundi iseloomustus (sh. etioloogia, levimus, sümptomaatika) on adekvaatne ja ajakohane.

Nahavähi järel on kopsuvähk sageduselt teine pahaloomuline kasvaja paige maailmas, suremuse põhjusena kasvajalisse haigusse on kopsuvähk esikohal (2).

Eesti Vähiregistri andmetel diagnoositi 2017. aastal kopsuvähk 827- patsiendil, pea pooltel patsientidel esinesid diagnoosimisel kaugmetastaasid, lisaks tekivad umbes 25%-l kaugmetastaasid haiguse edasises kulus, seega vajab väga suur osa kopsuvähi patsientidest kasvavastast süsteemravi (3).

Kasvajavastane süsteemravi sõltub kopsuvähi histoloogilisest alatüübist. Kopsuvähil on teada kolm peamist histoloogilist tüüpi, mis omakorda jagunevad alatüüpideks. Peamised histoloogilised tüübid on mitteväikerakk- kopsuvähk (NSCLC), väikerakk- kopsuvähk ja neuroendokriinsed kasvajakartsinoidid. Mitteväikerakk- kopsuvähi sagedasemad histoloogilised alatüübid on adenokartsinoom, lamerakuline kartsinoom, täpsustamata NSCLC. Lisaks histoloogilisele alatüübile on tänapäevase ravi aluseks ka kasvaja molekulaarne alatüüp.

Kasvajavastases ravis, kaasa arvatud NSCLC, on viimastel aastatel võetud kasutusele sihtmärkravi, mis toimib teatud kindlate muutuste korral kasvajakoes.

ALK- mutatsiooni esineb ~5% NSCLC patsientidest, antud mutatsiooni osas testimist soovivad rahvusvahelised ravijuhendid kõikidele NSCLC patsientidele, kellel on histoloogilisel tegemist adenokartsinoomi, suurerakulise kartsinoomi ja täpsustamata NSCLC, lisaks patsientidel lamerakulise kartsinoomiga, kes ei ole kunagi suitsetanud või kelle kasvaja histoloogia on segatüüpi (nt adenoskvamoomne kartsinoom) (4).

Taotluses esitatud andmed selle kohta, et ALK- mutatsiooniga kasvaja esineb rohkem noorematel inimestel (vanuse mediaan 53 aastat) ja et antud patsiendid reageerivad halvemini tavapärasele keemiaravile, on korrektsed.

Lisaks on õige info selle kohta, et ALK- mutatsiooniga patsientidel esineb sagedamini ajumetastaase kui teiste NSCLC tüüpide korral ja ravivalikutes tuleb arvestada ka ravimi efektiivsust ajumetastaaside korral.

ALK- mutatsiooniga NSCLC patsientide arv aastas on taotluses hinnatud suurusjärku 5-6 patsienti. Testimine antud mutatsiooni osas on muutumas süstemaatiliseks, arvestades seda, et 1) ALK- inhibiitor on soodusravimite nimekirjas ja patsientidele kättesaadav, 2) et kõik rahvusvahelised juhendid soovivad adenokartsinoomi histoloogiaga patsientidel, segatüüpi histoloogiaga patsientidel ja ka osadel lamerakulise kartsinoomiga patsientidel ALK- mutatsiooni osas testimist (ESMO, NCCN), 3) lisaks on Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus kirjeldatud veel kahte teenust, mille kasutamine eeldab ALK- mutatsiooni testimist (koodiga 254R tähistatud teenus sisaldab pembrolizumabi monoravina eelnevalt mitteravitud metastaatilise mitteväikerakk-kopsukasvajaga patsiendil, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$ ja kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone ja koodiga 268R tähistatud teenus sisaldab pembrolizumabi, platinapreparaadi ja pemetrekseedi kombinatsioonravi metastaatilise mittelamerakk-mitteväikerakk-kopsukasvaja esimese rea raviks täiskasvanul,

kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) 1–49% ja kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone).

Arvestades, et Eestis diagnoositakse aastas üle 800 kopsuvähi juhu, NSCLC moodustab nendest üle 80% ja arvestades, et u 5%-l NSCLC patsientides esineb ALK- mutatsioon, siis süstemaatilisel testimisel prognoositav NSCLC patsientide arv, kellel ALK mutatsioon leitakse, on tõenäoliselt edaspidi mõnevõrra suurem, kui taotluses prognoositav 5-6 patsienti (2, 3, 4).

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

Hinnatakse taotluses esitatud kliiniliste uuringute ja/või metaanalüüside asjakohasust ning tulemuste usaldusväärsust taotluses esitatud näidustusel. Analüüsitakse, esitatud on andmed asjakohaste tulemusnäitajate kohta ning kas tulemused (nii tulemusnäitaja numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed kui ka olulisuse tõenäosuse näitaja (p-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

Diagnostilise uuringu korral hinnatakse uuringu karakteristikuid: ohutus¹, täpsus², spetsiifilisus³, tundlikkus⁴ ning selgitatakse, millist mõju avaldab uuringu tulemus haiguse edasisele ravile ning patsiendi tervisele pikema perioodi jooksul.

Vajadusel esitatakse lisaandmed ja täpsustused tulemuste osas ning lisatakse põhjendused ja kasutatud kirjanduse viited. Kui hindajale on teada muud asjakohased uuringud, mille kohta taotluses ei ole esitatud viiteid, esitab hindaja need hinnangus alljärgneva tabeli kuju koos viidetega allikatele:

Taotluses esitatud teaduskirjanduse otsingu kirjelduses puudub info kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- ning valikukriteeriumite kohta, kuid info selle kohta, et brigatiniibi efektiivsust ja ohutust ALK- positiivse NSCLC patsientidel on uuritud kolmes suuremas uuringus, on õige. Samuti on korrektsed andmed uuringute tulemuste kohta.

Toon välja kõigi kolme uuringu kokkuvõtvad andmed:

½ faasi uuring (uuring 101)- *Acivity and safety of brigatinib in ALK- rearranged non-small-cell lung cancer and ohter malignancies: a single arm, open-label, phase ½ trial.(5)*

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringurühmade lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringurühmi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Kokku kaasati 1/2 faasi uuringusse ja raviti brigatiniibiga 137 patsienti, kellest 79 (58%) oli tegemist ALK-positiivse NSCLC-ga. 79-st ALKpositiivse 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
---	---

¹ Uuringu ohutus (safety) näitab uuringu teostamisest tekkivate kõrvaltoimete esinemist.

² Uuringu täpsus (accuracy) näitab uuringu võimet eristada uuritava haigusega patsiendid nendest, kellel uuritavat haigust ei ole

³ Uuringu spetsiifilisus (specificity) näitab negatiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud.

⁴ Uuringu tundlikkus (sensitivity) näitab tegelikult positiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud

	<p>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 pahaloomalise 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.</p> <p>*Kohortides 3 ja 4 ei ole hetkel plaanis brigatiniibi müügiluba taotlema.</p>
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Esimises 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</p>
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Võrdlusravi uuringus ei kasutatud.
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.
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esimene faas Esmane tulemusnäitaja: soovitatav teise faasi annus (RP2D) Teine faas: 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). Uuringutulemused taotluses esitatud korrektselt.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Esimene faas Teised tulemusnäitajad: maksimaalne talutav annus (MTD), ohutus, talutatavus, annust piiravad toksilisused (DLT), farmakokineetilised parameetrid Teine faas: Teised tulemusnäitajad: ohutus, talutatavus, farmakokineetilised parameetrid, progressioonivaba elulemus (PFS), ravivastuse kestvus (DOR), üldine elulemus (OS) Uuringutulemused taotluses esitatud korrektselt.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Ohutustulemused lõigus 4.3

ALTA uuring (uuring 201)- randomiseeritud mitmekeskuseline II faasi uuring (*Brigatinib in patients with Crizotinib- Refractory Anaplastiv Lymphoma Kinase- positive Non- Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial*) (6).

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	ALTA uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli tegemist lokaalselt levinud või metastaatilise ALKpositiivse NSCLC, ja kelle haigus oli varasema krisotiniibravi (+/- varasem keemiaravi) ajal progresseerunud. Kokku kaasati uuringusse 222 patsienti, kes olid jagatud kahte rühma: • Rühm A: 90 mg brigatiniibi üks kord ööpäevas (n=112) • Rühm B: 90 mg → 180 mg brigatiniibi üks kord ööpäevas (n=110) Uuringu demograafiliste näitajate kohta esitatud info taotluses on korrektne.
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 post hoc analüüsi tulemused PFS osas, mis toetavad heakskiidetud annuse valikut.
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Võrdlusravi uuringus ei kasutatud.
Uuringu pikkus	Uuring viidi läbi ajavahemikus juunist 2014 kuni septembrini 2015 kokku 94 uuringukohas (USA, Euroopa, Aasia, Kanada ja Austraalia. Järelkontrolli periood on veel käimas (mediaan 90 mg → 180 mg rühmas 24,3 kuud).
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	Tulemusnäitajad esitatud taotluses korrektselt.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Teised tulemusnäitajad: • Kinnitatud ORR (IRC hinnang) • Intrakraniaalne ravivastus IRC hinnangul (ORR ja PFS aktiivsete ajumetastaasidega patsientidel) • DOR • PFS • OS • Ohutus ja talutavus • Patsientide poolt hinnatavad kopsuvähi sümptomid ja HRQOL skoorid hinnatuna EORTC QLQ-C30 (v3.0) alusel
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Ohtutustulemused kokkuvõtlikult lõigus 4.3

ALTA 1L uuring- avatud mitmekeskuseline III faasi uuring võrdlemaks brigatiniibi ja krisotiniibi ALK- mutatsiooniga kauglearenenud NSCLC patsientidel, kes ei olnud varasemal saanud ravi ALK- inhibiitoriga (*Brigatinib versus Crizotinib in ALK- Positive Non- Small-Cell Lung Cancer*)(7,8)

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>ALTA 1L uuring on käimasolev III faasi randomiseeritud mitmes keskusis 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. Demograafilised andmed taotluses esitatud korrektselt.</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Uuringus on 2 rühma: brigatiniib 90 mg → 180 mg üks kord ööpäevas ja krisotiniib 250 mg kaks korda ööpäevas.</p>
<p>Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i></p>	<p>Krisotiniib 250 mg kaks korda ööpäevas</p>
<p>Uuringu pikkus</p>	<p>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 korrektselt.</p> <p>Taotluses puuduolevad II vaheanalüüsi andmed, mis esitati novembris 2019 ESMO ASIA kongressil suulise ettekandena:</p> <p>Peale ~ 25 kuu pikkust jälgimisperioodi: Progressioonivaba elulemuse (PFS) paremus võrreldes krisotiniibiga hinnatuna sõltumatute hindajate poolt (HR: 0,49; p< 0,0001), hinnatuna uurijate poolt HR: 0.43; p< 0,0001).</p> <p>Progressioonivaba elulemus parem kõikides alagruppides brigatiniibi saavatel patsientidel (progressiooni või surma riski vähenemine 75% ajumetastaasidega patsientidel võtteldes krisotiniibi saavate patsientidega (sõltumatu hinnangu alusel HR 0.25). Progressioonivaba elulemuse lõplikud andmed endiselt pole kirjeldatavad (<i>not mature</i>) brigatiniibi saavatel patsientidel, kellel randomiseerimisel ei esinenud ajumetastaase.</p> <p>Ravivastus brigatiniibi grupis oli kõrge (74%) brigatiniibi grupis. Kui krisotiniibi harus ravivastuse kestvus 13,8 kuud, siis brigatiniibi grupis ravivastuse andmed ei ole veel esitatavad (<i>median duration of response not yet reached</i>).</p> <p>Intrakraniaalne ravivastus (<i>intracranial ORR</i>) brigatiniib grupis väga kõrge (75% brigatiniibi grupis vs 26% krisotiniibi saavad patsiendid) ja ravivastuse kestvus on pikaajaline (9,2 kuud krisotiniibi grupis vs brigatiniibi grupp, kus vastuse pikkuse andmed ei ole veel teada (<i>median duration of response not yet reached with brigatinib</i>)).</p>

<p>Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Uuringu esmane tulemusnäitaja oli IRC poolt hinnatud PFS vastavalt RECIST v1.1 kriteeriumitele</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Tulemused esitatud taotluses korrektselt. 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%). 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; p<0,001). See tähendab, et brigatiniib vähendas haiguse progresseerumise või surma riski krisotiniibiga võrreldes 51% ja uuringu esmane tulemusnäitaja oli esimesel vaheanalüüsil saavutatud. 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>
<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>Andmed taotluses korrektsed: 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.</p>

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Taotluses esitatud andmed kõrvaltoimete korda on õiged ja asjakohased.

Alljärgnevalt on esitatud uuringutes 101 ja 201 (ALTA) registreeritud kõrvaltoimed, ALTA 1L uuringu kõrvaltoimete profiil oli sarnane varasematele uuringutele, uusi ohutusprobleeme ei ole uuringus seni ilmnud (5,6,7,8)

Väga sagedased ($\geq 1/10$)

Infektsioonid ja infestatsioonid: kopsupõletik, ülemiste hingamisteede infektsioon

Vere ja lümfisüsteemi häired: aneemia, lümfotsüütide arvu vähenemine, APTT pikenemine, vere valgeliblede arvu vähenemine, neutrofiilide arvu vähenemine, trombotsüütide arvu vähenemine

Ainevahetus- ja toitumishäired: hüperglükeemia, hüperinsulineemia, hüpofosfateemia, söögiisu vähenemine, hüpokaleemia, hüpomagneseemia, hüponatreemia, hüperkaltseemia

Psühhiaatrilised häired: unetus

Närvisüsteemi häired: peavalu, perifeerne neuropaatia, pearinglus

Silma kahjustused: nägemishäire

Vaskulaarsed häired: hüpertensioon

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired: köha, düspnoe

Seedetrakti häired: lipaasi aktiivsuse tõus, iiveldus, kõhulahtisus, amülaasi aktiivsuse tõus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu, suukuivus, stomatiit

Maksa ja sapiteede häired: ASAT-i aktiivsuse tõus, ALAT-i aktiivsuse tõus, aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: lööve, sügelus

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused: kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus veres, müalgia, artralgia, lihas-skeleti valu rindkeres.

Neerude ja kuseteede häired: kreatiniini sisalduse tõus veres Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: väsimus, turse, palavikulisus

Sagedased kõrvaltoimed ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$):

Närvisüsteemi häired: mälu halvenemine, düsgeusia

Südame häired: tahhükardia, elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine, bradükardia, südamepekslemine

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired: pneumoniit

Seedetrakti häired: düspepsia, kõhupuhitus

Maksa ja sapiteede häired: laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse tõus veres, hüperbilirubineemia

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: nahakuivus, valgustundlikkusreaktsioon

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused: jäsemevalu, lihas-skeleti jäikus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: valu, mitteekardiaalne valu rindkeres, ebamugavustunne rinnus

Uuringud: kehakaalu vähenemine

Rasked kõrvaltoimed:

3.-4. raskusastme kõrvaltoimed (CTCAE klassifikatsiooni alusel) uuringutes 101 ja 201 (ALTA) olid järgmised¹³: kopsupõletik, lümfotsüütide arvu vähenemine, aPTT

pikenemine, aneemia, neutrofiilide arvu vähenemine, hüpofosfateemia, 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, kretiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus veres, jäsemevalu, müalgia, väsimus, mittekardiaalne valu rindkeres, palavikulisus, kehakaalu vähenemine.

Kõrvaltoimete ravi: kirjeldatud, nagu ka taotluses esitatud, ravimiomaduste kokkuvõttes lõigus 4.2 tabelites 1 ja 2.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside aluse, hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on korrektsed ja asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Taotluses kirjeldamata.

Brigatiniib registreeritud FDA poolt 28.04.2017 teise liini raviks, EMA poolt II liini raviks novembris 2018 metastaatilise ALK- mutatsiooniga NSCLC raviks.

6. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Hinnatakse, kas taotluses nimetatud alternatiivid on kohased ning käsitletavad antud tervise seisundi hindamiseks või raviks tavapraktikana / standardravina. Hinnatakse, kas taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega korrektne. Vajadusel esitatakse omapoolsed ettepanekud koos põhjendustega.

Taotluses pole võrreldud ravi tõendus põhisust Eesti Haigekassa soodusravimite loetelus oleva ja 1. ravireas kättesaadava tseritiniibiga.

Samuti pole 1. raviliinis brigatiniibi kasutamiseks oma lõplikku heakskiitu andnud ei FDA ega ka EMA.

Lisaks on võrreldes taotluses esitatuga praeguseks muutunud Eesti Haigekassa Tervishoiuteenuste loetelus olevad raviskeemid, mis sisalduvad kopsuvähi kemoteraapia kuuris (265R) ja lisandunud eraldi ravikuurid täiendavate näidustustega võrreldaval patsientide grupil.

Kopsukasvajate kemoteraapiakuuri (kood 265R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme, mis on rakendatavad võrreldaval patsientidegrupil:

1) platiinipõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi (gemtsitabiin, vinorelbiiin, etoposiid, paklitaksel või dotsetaksel) kopsuvähi korral perioperatiivselt või koos samaaegse või järjestikuse kiiritusraviga või kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mitteväikerakk-kopsuvähi 1. rea raviks;

2) platiinipõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi pemetrekseediga kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral 1. rea raviks;

3) pemetrekseedi monoravi kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral säilitusraviks patsiendil, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platiinipõhist kombinatsioonravi, ning EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi 2. rea raviks, kui pemetrekseedi pole 1. reas kasutatud; raviks;

4) bevatsizumabi kombinatsioonravi paklitakseli ja karboplatiiniga kaugelearenenud

mittelamerakk-kopsuvähi 1. rea ravis heas üldseisundis patsiendil (ECOG 0 või 1) koos järgneva monoraviga, kui haigus ei ole progresseerunud pärast platiinapõhist kombinatsioonravi;

6) durvalumabi monoravi lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsiendil, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1 \geq 1% tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platiinapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud;

7) dotsetakseeli monoravi mitteväikerakk-kopsuvähi korral 2. rea ravis;

Uued teenuskoodid, mis sisaldavad immuunravi, ei käi antud patsientide grupi kohta, kuna nende rakendamise eelduseks ALK- mutatsiooni mitte esinemine, lisaks tuleb nõustuda taotluses oleva väitega, et immuunravi ei ole ALK- positiivse NSCLC raviks efektiivne (pembrolisumab, nivolumab, atesolisumab, durvalumab).

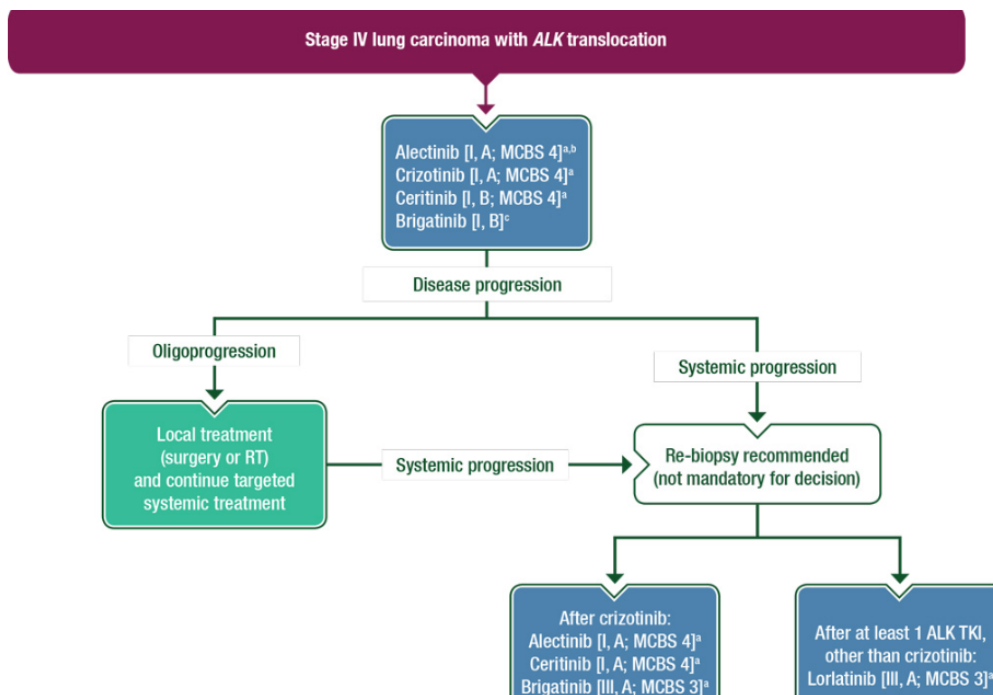
Tavapraktika kohaselt on ALK positiivse NSCLC raviks kasutusel esimeses raviliinis eelistatuna NCCN ravijuhendi alusel alektiniib, alternatiivina tseritiniib või brigatiniib ja teatud juhtudel krisotiniibi, teises raviliinis lorlatiniibi, progressiooni korral krisotiniibi foonil alektiniibi, brigatiniibi, või tseritiniibi või lorlatiniibi (4)

ESMO ravijuhendi alusel on esimeses raviliinis näidustatud alektiniib, krisotiniib (mõlemad I, A, MCBS 4, eelistatud alektiniib), tseritiniib (I, B; MCBS 4), brigatiniib neljanda variandina (I, B, EMA heakskiiduta); teises raviliinis peale krisotiniib alektiniib, tseritiniib (mõlemad I, A; MCBS 4), brigatiniib (III A, MCBS 3), esimeses liinis muu ALK inhibiitor kui krisotiniib -> lorlatinib (III, A, MCBS 3). Keemiaravi alles peale ravi ammendumist ALK- inhibiitoriga (9)

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

Hinnatakse, kas taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid ning kas taotluses viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel. Vajadusel esitatakse omapoolsed viited ravijuhistele

ESMO ravijuhendi alusel on esimeses raviliinis näidustatud alektiniib, krisotiniib (mõlemad I, A, MCBS 4, eelistatud alektiniib), tseritiniib (I, B; MCBS 4), brigatiniib neljanda variandina (I, B, EMA heakskiiduta); teises raviliinis peale krisotiniib alektiniib, tseritiniib (mõlemad I, A; MCBS 4), brigatiniib (III A, MCBS 3), esimeses liinis muu ALK inhibiitor kui krisotiniib> lorlatinib (III, A, MCBS 3). Keemiaravi alles peale ravi ammendumist ALK- inhibiitoriga (9)



Tavapraktika kohaselt on ALK positiivse NSCLC raviks kasutusel esimeses raviliinis

eelistatuna NCCN ravijuhendi alusel alektiniib, alternatiivina tseritiniib või brigatiniib ja teatud juhtudel krisotiniibi, teises raviliinis lorlatiniibi, progressiooni korral krisotiniibi foonil alektiniibi, brigatiniibi, või tseritiniibi või lorlatiniibi (4).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta: vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused ja ravimiteenuste korral raviskeem), kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud on asjakohaselt kirjeldatud. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Lisaks analüüsitakse taotleja poolt esitatud kuluandmeid: kas esitatud ressursid, nende mahud ja optimaalne kasutusaeg on usutavad.

Tegemist suukaudse ravimiga, seega taotluses esitatud andmed õiged, ravi ordineerimiseks piisab onkoloogi ambulatoorsest visiidist.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Vajadusel täpsustatakse informatsiooni alapunktides 9.1-9.6 koos põhjendustega.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: taotluse andmed ebakorrektsed, lisaks SA Põhja-Eesti Regionaalhaiglale ja SA Tartu Ülikooli Kliinikumile toimub metastaatilise kopsuvähi ravi ka AS Ida- Tallinna Kesksaiglas.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: ambulatoorne teenus.

9.3. Raviarve eriala: taotluses puudub, peaks olema onkoloogia.

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: pole kohaldatav

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: pole kohaldatav

9.6. Teenuseosutaja valmisolek: valmisolek olemas, ALK- inhibiitoriga ravi kättesaadav ja kogemus olemas.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis on korrektsed ja asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Andmed taotluses puuduvad.

Eestis ravi ALK- inhibiitoriga läbi viidud nii SA TÜKis, SA PERHis kui ka AS ITKs, brigatiniibi teadaolevalt kasutatud *named patient program*’i raames.

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

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed, arvestades teenuse osutajate arvu Eestis, olemasolevat infrastruktuuri jm. Hinnatakse, kas patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes ning esitatud selgitused on õiged ja asjakohased. Hinnatakse, kas teenuse prognoos arvestades teenust vajavate isikute arvu ning keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta, on õige ja asjakohane. Vajadusel esitatakse oma ettepanekud koos põhjendustega muudatuste kohta.

Andmed taotluses esitatud enne, kui soodusravimite nimekirja lisatud tseritiniib ja polnud teada ALTA1 II vaheanalüüsi tulemused.

Arvestades ALK- mutatsiooni testimise sagenemist, epidemioloogilisi andmeid (~5% NSCLC ALK- mutatsiooniga), siis on tõenäone ALK- inhibiitoreid saavate patsientide arvu suurenemine.

Kui võtta arvesse seda, et ei EMA ega FDA ei ole heaks kiitnud brigatiniibi esimeses raviliinis ja ka ravijuhendid eelistavad alektiniibi, tseritiniibi ning krisotiniibi ja teises liinis brigatiniib uuritud peale krisotiniibi (mis Eestis kättesaadav ei ole), siis ei näe ka märkimisväärset patsientide hulka, kellele teises raviliinis oleks näidustatud ravi brigatiniibiga (kuna esimeses liinis patsiendid Eestis saavad tseritiniibi). Seega antud tervishoiuteenust vajavate isikute arv eeldatavalt hetkel minimaalne.

Taotletavat tervishoiuteenust võib prognoositavalt rohkem vajalik olla esitada, kui FDA ja EMA registreerivad brigatiniibi esimeses raviliinis ja muutuvad ESMO ja NCCN ravijuhendid (eeldatavalt, kui tulevad täiendavad andmed ALTA1 uuringust).

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

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusele, kas on esitatud kõik asjakohased teenused, mida uus teenus hakkab asendama ning kas on taotluses adekvaatselt esitatud andmed teenuste asendamise osakaalude ja uute ravijuhtude kohta. Vajadusel lisatakse omapoolsed täiendused alapunktides 12.1-12.7 ning ettepanekud koos põhjendustega.

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Andmed taotluses korrektsed

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Andmed taotluses korrektsed, täiendusi ei ole.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Soodusravimite nimekirjas olemas tseritiniib.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Uusi ravijuhte ei lisanduks, antud patsientidel on kasutusel tseritiniib.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Andmed taotluses esitatud punktis 10.2, täiendusi ei ole.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Ei ole

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Kirjeldus taotluses korrektne.

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

Hinnatakse patsiendi omaosaluse vajalikkust, omaosaluse protsenti ja maksmise võimalusi arvestades Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut 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

Taotluses esitatud andmed õiged.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased. Vajadusel esitatakse täiendavad andmed.

Andmed korrektsed, tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Hinnatakse, kas patsiendi isikupära võib mõjutada ravi tulemusi; kui jah, siis lisatakse selgitused, kuidas võib see ravi tulemusi mõjutada.

Patsiendi isikupära ravitulemust ei mõjuta, ainsaks eelduseks patsiendi kasvajakoes esinev ALK- mutatsioon.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Hinnatakse, kas tulenevalt näidustusest, kasutusviisist, ravikvaliteedi tagamise vajadusest vms on põhjendatud lisada teenusele kohaldamise tingimusi. Põhjendatuse korral sõnastada kohaldamise tingimused.

Täiendavaid piiranguid kohaldada ei ole otstarbekas, tervishoiu teenuse osutamise piirangud tulenevad ravijuhenditest ja EMA/FDA heakskiidetud näidustustest.

17. Kokkuvõte

Esitatakse kokkuvõtte koostatud hinnangust, kus kajastatakse alljärgnev informatsioon. Millisel näidustusel teenuse hüvitamist taotletakse. Milline on teenuse tulemuslikkus ja ohutus võrreldes alternatiivsete raviviisidega. Kuidas on ravijuhendites teenust kajastatud? Millised kohaldamise tingimused tuleks sätestada, et oleks tagatud tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalne kasutus.

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

Eelistatavaks teenuse näidustuseks taotluses märgitud esmavaliku ravi ALK- positiivse NSCLC korral.

Brigatiniibi Euroopa Meditsiiniagentuuri (EMA) poolt registreeritud näidustus: brigatiniib monoterapiana on näidustatud eelnevalt krisotiniibiga ravitud anaplastilise lümfoomi kinaasi suhtes positiivse (ALK-positiivse) kauglearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) raviks täiskasvanud patsientidel.

Taotluses esitatud info, et ALK- inhibiitorid ei ole Eestis soodusravimina ALK- mutatsiooniga NSCLC patsientidele, ei ole antud ajahetkel enam korrektne.

Kasvajavastases ravis, kaasa arvatud NSCLC, on viimastel aastatel võetud kasutusele sihtmärkravi, mis toimivad teatud kindlate muutuste korral kasvajakoes.

ALK- mutatsiooni esineb ~5% NSCLC patsientidest, antud mutatsiooni osas testimist soovivad rahvusvahelised ravijuhendid kõikidele NSCLC patsientidele, kellel on histoloogilisel tegemist adenokartsinoomi, suurerakulise kartsinoomi ja täpsustamata NSCLC, lisaks patsientidel lamerakulise kartsinoomiga, kes ei ole kunagi suitsetanud või kelle kasvaja histoloogia on segatüüpi (nt adenoskvamoomne kartsinoom) (4).

Taotluses esitatud andmed selle kohta, et ALK- mutatsiooniga kasvaja esineb rohkem noorematel inimestel (vanuse mediaan 53 aastat) ja et antud patsiendid reageerivad halvemini tavapärasele keemiaravile, on korrektsed (4).

Lisaks on korrektne info selle kohta, et ALK- mutatsiooniga patsientidel esineb sagedamini ajumetastaase kui teiste NSCLC tüüpide korral ja ravivalikutes tuleb arvestada ka ravimi efektiivsust ajumetastaaside korral (4,9)

Kõik ravijuhendid soovivad ALK- mutatsiooniga NSCLC ravi ALK- inhibiitoriga, kuna sihtmärkravi on antud mutatsiooni esinemise korral oluliselt efektiivsem kui standardne keemiaravi või immuunravi (4,9)

ALK- inhibiitorite paremus keemiaravi üle tõestati I liini ravis ALK- inhibiitori krisotiniibiga võrdluses standardse keemiaraviga (pemetrekseet/plaatinapreparaat), samuti on läbi viidud uuringud võrdlemaks tseritiniibi keemiaraviga I liinis. Brigatiniibiga uuringut võrdlemaks I liinis keemiaraviga läbi viidud ei ole (ei oleks eetilise arvestades ALK- inhibiitorite efektiivsust antud patsientidegrupil). (10,11)

ALK- inhibiitorite kasutamise kogemus Eestis on väike, kuid tuginedes kirjanduse ja uuringutes esitatud andmetele, on ravi ALK-inhibiitoritega, sealhulgas brigatiniibiga oluliselt paremini talutav kui plaatinapõhine keemiaravi.

Taotluses esitatud uuringute seni avaldatud tulemused esitatud korrektselt, toetavad brigatiniibi kasutamist nii teises raviliinis peale krisotiniibi kui ka esimeses raviliinis (varem ravi mitte saanud ALK-positiivsete patsientidel), kuid esimeses raviliinis teostatud ravimuuringu (ALTA1) tulemusi ei ole veel avaldatud (II vaheanalüüsi tulemused esitatud suulise ettekandena).

ESMO ravijuhendi alusel on esimeses raviliinis näidustatud alektiniib, krisotiniib (mõlemad I, A, MCBS 4, eelistatud alektiniib), tseritiniib (I, B; MCBS 4), brigatiniib neljanda variandina (I, B, EMA heakskiiduta, MCBS puudub); teises raviliinis peale krisotiniib alektiniib, tseritiniib (mõlemad I, A; MCBS 4), brigatiniib (III A, MCBS 3), esimeses liinis muu ALK inhibiitor kui krisotiniib -> lorlatinib (III, A, MCBS 3). Keemiaravi alles peale ravi ammendumist ALK-inhibiitoriga (9)

NCCN ravijuhendi kohaselt on ALK posttiivse NSCLC raviks kasutusel esimeses raviliinis eelistatuna alektiniib, alternatiivina tseritiniib või brigatiniib (FDA heakskiiduta) ja teatud juhtudel krisotiniib, teises raviliinis lorlatinib, progressiooni korral krisotiniibi foonil alektiniibi, brigatiniibi, või tseritiniibi või lorlatiniibi (4).

Arvestades hetkel kehtivaid ravijuhendeid ja EMA ning FDA heakskiidetud näidustusi, on brigatiniib soovitatud teises raviliinis peale ALK- positiivse NSCLC progressiooni krisotiniib-ravi foonil (1,4,9)

Teenuse väärkasutamine ebatõenäoline, ohutuks ja optimaalseks kasutuseks vajalik ALK-mutatsiooni testimine, mille võimekus on olemas kõikidel NSCLC raviga tegelevatel haiglatel.

18. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viited 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 viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.

1. Alunbrig, ravimiomaduste kokkuvõte, vt Humaanravimite register:

[www.http://ravimiregister.raviamet.ee](http://ravimiregister.raviamet.ee)

2. 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

3. Tervise Arengu Instituut/Eesti vähiregister.

PK10: Pahaloomuliste kasvaja esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi
<https://www.tai.ee/et/tegevused/registrid/vahiregister/statistika>

4. NCCN Clinical Practice Guidelines. Non-Small Cell Lung Cancer. V3.2020 (published February 11, 2020)

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

5. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al. Activity and safety of brigatinib in ALKrearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1683-1696
6. 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
7. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive nonsmall-cell lung cancer. DOI:10.1056/NEJMoa1810171
8. www.esmo.org –congress coverage- ESMO ASIA 2019
9. Planchard D, Popat S, Kerr K et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2018) Supp4):iv192-iv237, updated version published 18 September 2019 by the ESMO Guideline Committee
10. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-2177
11. Soria JC, Tan DSW, Chiari R et al. First- line ceritinib versus platinum- based chemotherapy in advanced ALK- rearranged non- small- cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label phase 3 study. *Lancet* 2017; 389:917-929