

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE ALGATAMISEKS
VAJALIKUD ANDMED

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	Eesti Onkoterapia Ühing
Postiaadress	Puusepa 8, ruum H201, Tartu 51014
Telefoni- ja faksinumber	Tel:7319800
E-posti aadress	<i>onkoterapia@kliinikum.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Peeter Padrik</i> <i>7319800</i> <i>peeter.padrik@kliinikum.ee</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoterapiakuur Ravimi krisotiniib (Xalkori) lisamine komplekshinda
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	309R
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	Lisada teenusele punkt 12) krisotiniibi monoterapia: mitteväikerakk-kopsuvähi II rea ravi ALK positiivsetel patsientidel kui platinapreparaati sisaldav ravi osutus ebaefektiivseks
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu ¹ <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmise ² <input checked="" type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmise ³

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 3 ning 10.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

	<input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

3. Tõendus põhisisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Krisotiniib on näidustatud täiskasvanutele, varem ravitud anaplastilise lümfoom-kinaaspositiivse (ALK-positiivse) kaugelearenenud mitte-väikerakulise kopsuvähi (MVRKV) raviks. ALK-positiivsete MVRKV patsientide haiguse kulg on oluliselt raskem ning elulemusnäitajad oluliselt halvemad kui ALK-negatiivsetel patsientidel. Antud patsientide grupis on krisotiniibil olulised eelised (PFS, ravivastus) olemasolevate ravivõimaluste (pemetreksed, dotsetakseel) ees. Krisotiniib on ainus ravim, mis on näidustatud ALK-positiivsete MVRKV patsientide raviks.

ALK fusiogeneeni olulisusest

Kopsuvähk on üks kõige sagedamini esinevatest vähipaikmetest terves maailmas, sh Euroopa Liidus. Kopsuvähk on kõrge suremusega haigus, olles maailmas juhtiv vähisurmade põhjustaja. Edusammud kasvajate bioloogia mõistmisel on viinud paljude oluliste, kasvaja kasvu juhtivate molekulaarsete radade identifitseerimiseni. Kasvufaktoritel on oluline roll rakkude paljunemise, jagunemise ja programmeeritud rakusurma (apoptoosi) mõjutamisel. Kasvufaktorid seonduvad konkreetsete retseptoritega rakkude pinnal, nn türosiin-kinaasete retseptorite ehk retseptor-türosiin-kinaasidega (RTK). RTK düsregulatsiooni ja rakuprotsesside normaalse kontrolli hälbeid on leitud paljude vähitüüpide puhul.

Geneetiliste mutatsioonide esinamus MVRKV populatsioonis on erinev; ligikaudu 20%-l on KRAS (varase rakusisese signaaliülekanne geeni) mutatsioon, 15%-l EGFR (epidermaalse kasvuteguri retseptori geeni) mutatsioon, 3-5%-l ALK fusioon-geenid ning 2%-l HER2 (inimese epidermaalse kasvufaktori 2 geeni) mutatsioonid (Cheng jt, 2010; Horn ja Pao, 2009; Pao jt, 2011).

Üheks uuemaks molekulaarseks sihtmärgiks MVRKV patsientide seas on ALK fusioon-geen (EML4-ALK), nn EML4-ALK fusioon-onkogeen. ALK fusioon-geen on kopsu kantserogeensuse vahetu juhtija (nn ALK-positiivsus).

⁴ Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

Anaplastiline lümfokinaas (ALK) ehk ALK türosiin-kinaas retseptor ehk türosiinkinaasne retseptor on ensüüm (valk), mida kodeerib nn ALK geen. ALK geen võib olla kasvaja teket soodustav (onkogeenne) kahel viisil: ühinedes teiste geenidega (nn fusioon-geen) või geeni muteerumisel. ALK fusioon-geen on kopsu kantserogeensuse vahetu juhtija (nn ALK-positiivsus).

ALK-osiivsetel MVRKV patsientidel tundub olevat rida tunnuseid: noorem vanuse mediaan võrreldes üldise MVRKV polulatsiooniga (Inamura et al., 2008, Shaw et al., 2009, Wong et al., 2009, Zhang et al., 2010); ei ole varem suitsetanud või on vähesel määral suitsetanud ((Koivunen et al., 2008, Shaw et al., 2009, Takahashi et al., 2010, Wong et al., 2009), kuigi mõned uuringud ei ole tuvastanud sellist seost (Martelli et al., 2009, Inamura et al., 2008, Boland et al., 2009); histoloogiliselt adenokartsinoo, kuigi vähesel määral on leitud ALK-positiivsust ka lamerakulise e skvamoose kartsinoomi korral (Rodig et al., 2009, Wong et al., 2009, Yoshida et al., 2011, Takeuchi et al., 2009, Takahashi et al., 2010, Boland et al., 2009, Martelli et al., 2009); enamikel juhtudel ei esine ALK fusioon koos teiste mutatsioonidega (EGFR, HER2, KRAS) (Soda et al., 2007, Inamura et al., 2008, Koivunen et al., 2008, Shinmura et al., 2008, Shaw et al., 2009, Takahashi et al., 2010, Wong et al., 2009, Martelli et al., 2009).

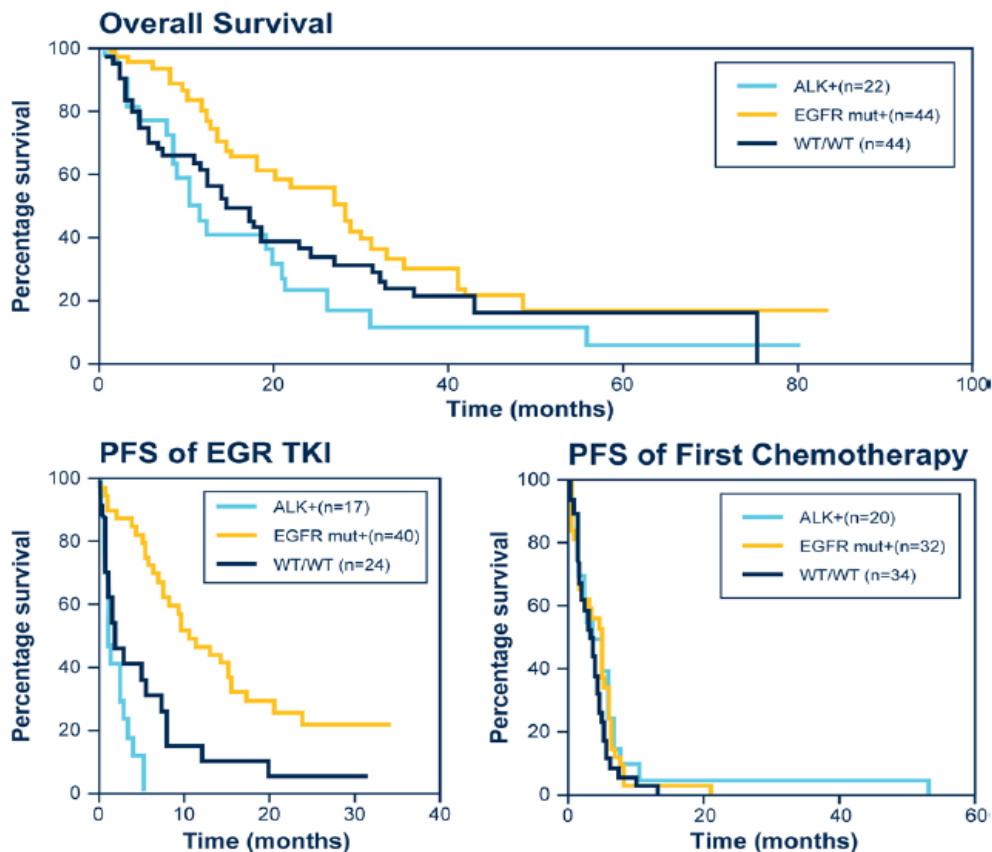
ALK-positiivse MVRKV patsientidel on halvad elulemuse näitajad. Progressioonivaba elulemuse mediaan ALK-positiivse kaugelearenenud MVRKV patsientidel on 10 kuud. ALK-positiivsus on MVRKV puhul negatiivne prognostiline faktor:

- ALK-positiivsete patsientide 5- aasta progressioonivaba elulemus või taastekke vaba elulemus on oluliselt madalam kui ALK-negatiivsetel MVRKV patsientidel (Yang et al 2011);
- *kopsuvähi sündmuse suhteline risk ALK-positiivsetel patsientidel (n=22) oli enam kui kaks korda kõrgem kui ALK-negatiivsetel patsientidel (n=181) (P < 0.05) (Yang et al., 2011).*

Kopsuvähiga patsientide elulemuse statistika on erinev sõltudes kasvaja staadiumist diagnoosimise hetkel. Enamikul MVRKV patsientidel on diagnoosimise hetkel kaugelearenenud, ravimatu haigus (IIIb staadium pleura efusiooniga ja IV staadium).

Informatsioon ALK-positiivse MVRKV kulu kohta on käesoleval ajal piiratud. On andmeid objektiivse ravivastuse määra (objective response rate, ORR) ja progressioonivaba elulemuse (progression-free survival, PFS) kohta.

Shaw ja kolleegid (2009) viisid läbi retrospektiivse efektiivsuse analüüsi kaugelearenenud MVRKV patsientidel, kes olid EML4-ALK fusion-geeni kandjad. Analüüsis hinnati patsiente, kes said raviks plaatinal põhinevat kemoterapiat. ALK-positiivsetel MVRKV patsientidel oli ravivastus kemoterapiale 25% võrreldes 35%-ga ALK/EGFR metsikut tüüpi (WT/WT) MVRKV patsientidel, mis viitab ALK-positiivse MVRKV patsientide halvemale kemoterapia ravivastuse trendile. TTP (time to tumor progression) mediaan patsientidel, kes said plaatinal põhinevat kemoterapiat, oli kõigi kolme genotüübi (EML4-ALK, EGFR, WT/WT) korral vahemikus 8 kuni 10 kuud.



Joonis 1. Allikas: Kim et al 2011

Üldise elulemuse mediaan EML4-ALK patsientidel oli 20 kuud, võrreldes 32 kuuga EGFR mutatsiooniga patsientidel ja 16 kuuga WT/WT patsientidel, kuigi need erinevused ei olnud statistiliselt olulised. Uuringus leiti, et ALK-positiivse MVRKV patsiendid ei allunud hästi EGFR TKI ravile. Analüüs ei arvestanud gruppidevahelisi erinevusi vanuse ja suitsetamise osas.

Kontrollitud või juhtkontrolluuringud on näidanud, et ALK-positiivsus võib olla negatiivne prognostiline tunnus MVRKV patsientidel. Kahes retrospektiivses analüüsis võrreldi ALK-positiivse MVRKV ja ALK-negatiivse MVRKV patsientide võimalikke prognostilisi kliinilisi näitajaid. Esimene uuring oli retrospektiivne kohortuuring kõigis staadiumites kopsu adenokartsinoomiga patsientidel, kes ei olnud kunagi suitsetanud. Selles analüüsis ilmnis halvim 5-aasta progressioonivaba elulemus või taastekke-vaba elulemus (RFS) (möödeti diagnoosi püstitamise kuupäevast alates ning defineeriti kui mis tahes esimene taastekke-, progresseerumise või surmajuht) ALK-positiivsetel MVRKV patsientidel võrreldes ALK-negatiivsete MVRKV patsientidega (Yang et al. 2011). Kopsuvähi tekke suhteline risk ALK-positiivse kasvajaga patsientidel oli enam kui kaks korda kõrgem võrreldes ALK-negatiivse kasvajaga patsientidega.

Teine analüüs (Kim et al 2011) keskendus IIIb – IV staadiumi MVRKV juhtudele (adenokartsinoom ja suurakuline kartsinoom), mis jagunesid patsientide soo, haiguse diagnoosimise hetkel vanuse ja haiguse staadiumi järgi. See uuring näitas, et ALK-positiivsete patsientide (n=22) üldine elulemus oli lühem (statistiliselt mitte-oluline) kui ALK-negatiivsetel patsientidel (n=44): 10.4 kuud vs 14.5 kuud. ALK-positiivsete patsientide üldine elulemus oli lühem võrreldes EGFR-positiivsete või metsikut tüüpi (WT/WT) MVRKV patsientidega. Kuigi ALK-positiivsete patsientide ravivastus platinapõhisele keemiaravile ei erinenud võrdlusrühmast, olid ALK-positiivsed patsiendid rohkme resistentsed EGFR TKI ravile, isegi võrreldes metsikut tüüpi MVRKV patsientidega. Elulemuse tulemused on kujutatud ülalpool toodud joonisel.

Nende retrospektiivsete uuringute andmed näitavad, et ALK staatus ennustab ebapiisavat ravivastust EGFR TKI ravile. Krisotiniib on ainus ALK-positiivsete MVRKV patsientide raviks

registreeritud ravim Euroopa Liidus. Krisotiniib on näidustatud täiskasvanutele varem ravitud ALK-positiivse kaugelarenenud MVRKV raviks. Krisotiniib on selles rühmas esimene suukaudne tugevatoimeline ja selektiivne ALK inhibiitor.

3.2. teenuse tõendus põhisis avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes.

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori(te) nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet⁷</i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Muu(d)tulemus(ed) mida mõõdeti/hinnati</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>	<i>Jälgimise periood</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
1	PROFILE 1014 Kliinilise uuringu number: NCT01154140		Isikute arv: 334 positiivne translokatsioon või inversioon, mis hõlmab ALK geeni; lokaalselt levinud või metastaatiline haigus; varasema süsteemse ravi puudumine.	Kliiniline uuring, mis hindas krisotiniibi efektiivsust võrreldes standardse kemoterapiaga (pemetreksed+tsisplatiin või karboplatiin) ALK-positiivse mitteskvamoose kopsuvähi patsientidel.	PFS, mis põhineb RECIST versioonil 1.1.	ORR, OS, kõrvalnähud, PRO valu, hingeldus, köha, haiguse/raviga seotud sümptomid, üldine tervislik seisund, tervishoiuressursside kasutus.	pemetreksed+tsisplatiin või karboplatiin	kestab
2	PROFILE 1007 Kliinilise uuringu number: NCT00932893		Isikute arv: 347 positiivse ALK fusioon-geeniga paikselt kaugelearenenud või kaugmetastaasidega MVRKV, kui haigus on progresseerunud pärast ühte eelnevat platiinat sisaldavat kemoterapiat ravirežiimi.	Võrdleb krisotiniibi ja pemetreksedi või dotsetakseeli ohutust ja kasvajakvast aktiivsust pärast 1 eelneva kemoterapiat ravirežiimi ebaõnnestumist, mis sisaldas vähemalt 1 platiinipreparaati paikselt kaugelearenenud või kaugmetastaasidega MVRKV patsientidel, kellel on spetsiifiline geeniprofiil, mis hõlmab ALK geeni.	PFS	ORR, OS, PRO elukvaliteet ja kopsuvähi sümptomid; ohutus	pemetreksed või dotsetakseel	Jälgimisperioodi mediaan: krisotiniib 12,2 kuud (95% CI 11,0–13,4) kemoterapia 12,1 kuud (95% CI 10,6–13,6)
3	PROFILE 1001		Isikute arv:136;	Mitmekeskuseline, rahvusvaheline, avatud ühe	Objektiivne ravivastus (ORR)			

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõendus põhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõendus põhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõendus põhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõendus põhine on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori(te) nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet⁷</i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Muu(d)tulemus(ed) mida mõõdeti/hinnati</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>	<i>Jälgimise periood</i>
			ALK-positiivsesse MVRKV kohorti kaasati üle 18-aastased nais- ja meessoost patsiendid juhul, kui neil oli histoloogiliselt või tsütoloogiliselt kinnitatud ALK-positiivne MVRKV	rühmaga uuring, kus suukaudset krisotiniibi kasutati kaugelearenenud pahaloomalise haigusega patsientidel ning mis sisaldas kohorti patsientidest, kellel oli ALK-positiivne MVRKV.	vastavalt soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumitele RECIST, versioon 1.0.			
4	PROFILE 1005		Isikute arv: 261; üle 18-aastased nais- ja meessoost patsiendid, kel oli histoloogiliselt või tsütoloogiliselt diagnoositud ALK-positiivne kaugelearenenud MVRKV	käimasolev mitmekeskseline, rahvusvaheline, avatud, ühe rühmaga II faasi toetav uuring kaugelearenenud ALK-positiivse MVRKV patsientidel, kes olid saanud vähemalt ühe eelneva kemoteraapia ravikuuri.	objektiivne ravivastus vastavalt RECIST versioonile 1.1	aeg kasvaja ravivastuse saavutamiseni (TTR), ravivastuse kestus (DR), haiguse kontrolli määr (DCR), progressioonivaba elulemus (PFS), üldine elulemus (OS) ning elukvaliteet.		

I ja II faasi kliinilised uuringud

Aju metastaasidega või ilma ALK-positiivse kaugelearenenud MVRKV ravi krisotiniibiga (ainsa ravimina) hinnati kahes mitmekeskuselises, ühe rühmaga uuringus – uuring A8081001 (siin ja edaspidi viidatud kui PROFILE 1001) ja uuring A8081005 (siin ja edaspidi viidatud kui PROFILE 1005).

III faasi uuringud

Uuring A8081007 (siin ja edaspidi viidatud kui PROFILE 1007) on III faasi randomiseeritud avatud uuring, kus krisotiniibi võrreldakse standardraviga (pemetreksed või dotsetakseel) varasemalt ravitud MVRKV patsientidel, kellel kasvaja varjas ALK fusiooni. Uuring A8081014 (siin ja edaspidi viidatud kui PROFILE 1014) on III faasi randomiseeritud avatud uuring, kus krisotiniibi võrreldakse kas pemetreksedi ja tsisplatiini kombinatsiooniga või pemetreksedi ja karboplatiini kombinatsiooniga varasemalt ravi mittesaanud patsientidel, kellel oli mitteskvamoosne kopsuvähk, mis varjas geeni translokatsiooni või inversiooni, mis sisaldas ALK geeni lookust. Tabel annab lisainformatsiooni kahe III faasi uuringu kohta.

I ja II faasi uuringute tulemused:

ALK-positiivse kaugelearenenud MVRKV-ga patsientidel saavutati krisotiniibiga kõrge objektiivne ravivastuse määr (osaline ravivastus + täielik ravivastus), olenemata varasemast ravist ja eelnevate ravirežiimide arvust.

Objektiivne ravivastuse määr tugines uurija hinnangule kasvaja andmete suhtes ning seda määratleti kui protsenti patsientidest ravivastuse hindamise populatsioonist, kellel vastavalt RECIST'ile saavutati kinnitatud täielik ravivastus (CR) või kinnitatud osaline ravivastus (PR). PROFILE 1001 uuringus saavutas ravivastuse hindamise populatsioonis 116st patsiendist 2 patsienti (1,7%) parima üldise vastuse täielikust ravivastusest ning 69 patsienti (59,5%) saavutas parima üldise vastuse osalisest ravivastusest; Objektiivse ravivastuse määr oli 61,2% (95% CI:1.7%...70,1%). PROFILE 1005 uuringus saavutas 133st patsiendist 1 patsient (0,75%) parima üldise vastuse täielikust ravivastusest ja 67 patsienti (50,4%) saavutas kinnitatud osalise ravivastuse (andebaasist andmete võtmise hetkel); üldine objektiivne ravivastuse määr oli 51,1% (95% CI: 42,3%...59,9%).

Best Overall Response ^a Parameter	PROFILE 1001	PROFILE 1005
	ALK-positive NSCLC N = 116 n (%)	N = 133 n (%)
Complete response	2 (1.7)	1 (0.75)
Partial response	69 (59.5)	67 (50.4)
Objective response rate (complete response + partial response)	71 (61.2)	68 (51.1)
95% exact CI ^b	51.7 to 70.1	42.3 to 59.9
Progressive disease	6 (5.2)	10 (7.5)

Krisotiniibiga saavutatakse ALK-positiivse kaugelearenenud MVRKV'ga patsientidel kiire ravivastus.

PROFILE 1001 uuringus ilmnes 71st ravivastusest enam kui pooltel (54,9%) juhtudel ravivastus 8 nädala jooksul alates krisotiniibi esimesest annusest, TTR mediaan oli 7,7 nädalat (vahemik 4,3 kuni 39,6 nädalat); 80,3% ravivastustest ilmnes 16 nädala jooksul.

68 patsiendil, kellel PROFILE 1005 uuringus ilmnes objektiivne kasvaja ravivastus, oli TTR-i mediaan 6,1 nädalat (vahemik 5,1 kuni 24,3 nädalat), mis oli vastavuses kasvaja hindamise esimese kindlaksmääratud ajaga pärast algseisundit.

TTR Parameter	PROFILE 1001	PROFILE 1005
	ALK-positive NSCLC N = 116 n (%)	N = 133 n (%)
Time to tumor response (weeks)^a		
n	71	68
Mean (sd)	11.2 (7.4)	7.6 (1.6)
Median	7.7	6.1
Range	4.3 to 39.6	5.1 to 24.3
Category (weeks)^b		
0 to < 8	39 (54.9)	54 (79.4)
8 to < 16	18 (25.4)	10 (14.7)
16 to < 24	10 (14.1)	3 (4.4)
≥ 24	4 (5.6)	1 (1.5)

Krisotiniibiga ravitud ALK-positiivse kaugelearenenud MVRKV patsientidel täheldatakse kestvaid ravivastusi.

Ravivastuse kestvust määratleti kui aega nädalates alates esimese dokumenteeritud objektiivse kasvaja ravivastuse ilmnemisest (CR või PR), mille olemasolu kinnitati ka edaspidi kuni esimese dokumenteeritud haiguse progresseerumise või ükskõik millise põhjusega surmani, olenevalt kumb ilmnes esimesena. PROFILE 1001 uuringus oli ravivastuse kestuse esialgne hinnanguline mediaan Kaplan-Meieri meetodil 48,1 nädalat (95% CI: 35,9 nädalat kuni mitte saabumiseni); kuid analüüsi hetkel esines vaid 36,6% ravivastusega patsientidest haiguse progresseerumine või surm. 26-l ravivastusega patsiendil 71st (36,6%), oli ravivastuse kestvuse mediaan 26,2 nädalat (vahemik 8,1 kuni 72,9 nädalat).

PROFILE 1005 uuringus esines 68-l patsiendil 133st (51,1%) ravivastuse hindamise (RE) populatsioonis kinnitatud osaline ravivastus (PR) andmebaasist andmete võtmise hetkel, kellest 14-l haigus progresseerus. Ravivastuse kestuse mediaan nendel patsientidel oli 12,8 nädalat (kesmine 17,5 nädalat) ning vahemikus 7,1 kuni 41,9 nädalat.

ALK-positiivse kaugelearenenud MVRKV patsientide progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaan.

PROFILE 1001 uuringus oli progressioonivaba elulemuse määra esialgne mediaan 9,2 kuud (95% CI: 7,3 kuud kuni 12,7 kuud). Algses ohutuseanalüüsi (SA) populatsioonis oli 119 patsienti; neist 50-l patsiendil (42,0%) tekkis esimese järgneva haiguse progresseerumine või surm ning 59 patsienti (49,6%) olid progressioonivaba elulemuse määra jätkuval jälgimisel; 10 patsienti oli erinevate põhjuste tõttu uuringust eemaldatud.

PROFILE 1005 uuringus oli progressioonivaba elulemuse määra esialgne mediaan 8,5 kuud (95% CI: 6,5 kuud kuni 9,9 kuud).

PFS võrdlus teiste kasutusel olevate MVRKV II rea ravimitega.

Table 85. Progression-Free Survival in NSCLC

	Pemetrexed ^a	Docetaxel ^b	Erlotinib ^c
Progression-free survival (months)	3.1 ^d	3.0	2.2

NSCLC = non-small cell lung cancer.

^a Source: Scagliotti et al., 2009.

^b Source: Hanna et al., 2004.

^c Source: Shaw et al., 2009.

^d Patients with nonsquamous histology.

ALK-positiivse kaugelearenenud MVRKV patsientidel annab ravi krisotiniibiga esialgse hinnangulise üldise elulemuse näitajaks 87,5% 6ndal kuul ja 75,7% 12ndal kuul.

PROFILE 1001 uuringu andmebaasist andmete võtmise uuendamise hetkel ei olnud veel saavutatud üldise elulemuse mediaani, kuna enamik patsiente olid veel jälgimisel. Siiski oli esialgne võimalik elulemus 6ndal kuul 87,5% (95% CI: 80,4% ...92,2%) ja 12ndal kuul 75,7% (95% CI: 66,8%...82,5%).

Üldise elulemuse võrdlus teiste kasutusel olevate MVRKV II rea ravimitega.

Table 86. One-Year Overall Survival in Non-small Cell Lung Cancer

	Pemetrexed ^a	Docetaxel ^b	Erlotinib ^c
One-year overall survival	41% ^d	30%	31%

^a Source: Scagliotti et al., 2009.

^b Source: Hanna et al., 2004.

^c Source: Shaw et al., 2009.

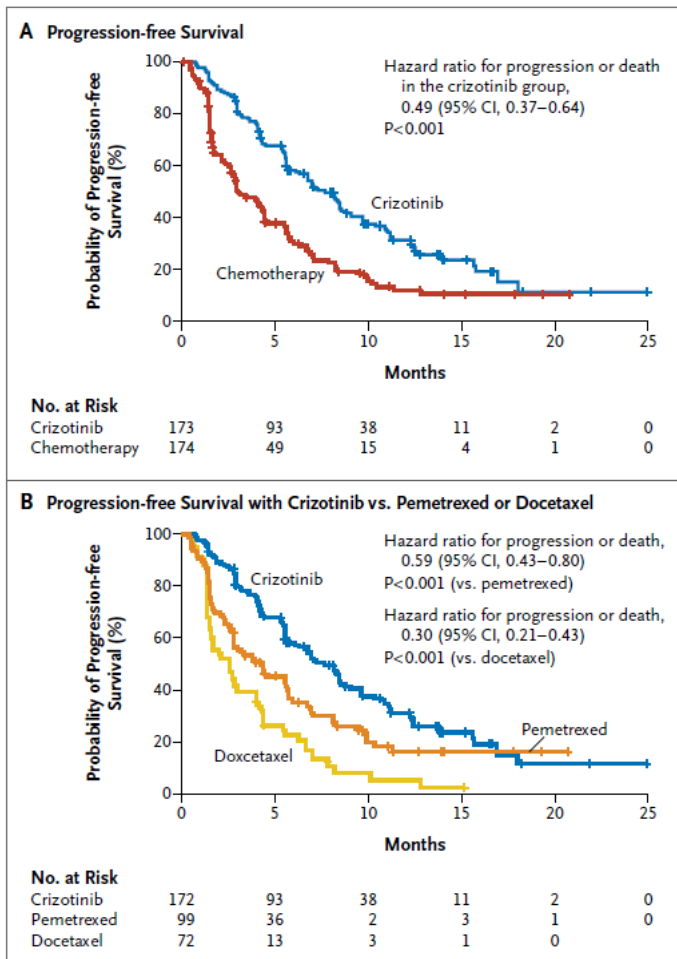
^d Patients with nonsquamous histology.

III faasi kliiniliste uuringute esmased tulemused

PROFILE 1007 on esimene randomiseeritud III faasi uuring ALK-positiivse kaugelearenenud MVRKV patsientidel, mis võrdles krisotiniibi keemiaraviga (pemetreksed või dotsetakseel).

Uuringu esmane tulemusnäitaja progressioonivaba elulemuse mediaan (joonis 2) oli ksriotiniibirühmas 7,7 kuud (95% CI: 6,0 kuud kuni 8,8 kuud) ja kemoterapii rühmas 3,0 kuud (95% CI: 2,6 kuud kuni 4,3 kuud).

Kristoniibiga saavutatud progressioonivaba elulemus oli oluselt parem ka alarühma analüüsis võrreldes nii pemetreksedi kui dotsetakseeliga (joonis1B).



Joonis 2 Allikas: ShawAT et al.2013

Ravikavatsuslikus populatsioonis oli objektiivse ravivastuse määr sõltumatu hindamise järgi krisotiniibirühmas oluliselt kõrgem kui kemoterapiaga ravitud rühmas, vastavalt 65% (95% CI 58 kuni 72) ja 20% (95% CI 14 kuni 26), p<0.001.

Table 2. Summary of Responses in the Intention-to-Treat Population.*

Response	Crizotinib (N=173)	Chemotherapy (N=174)
Type of response — no. (%)		
Complete response	1 (1)	0
Partial response	112 (65)	34 (20)
Stable disease	32 (18)	63 (36)
Progressive disease	11 (6)	60 (34)
Could not be evaluated†	17 (10)	17 (10)
Rate of objective response — % (95% CI)‡	65 (58–72)	20 (14–26)
Duration of response — wk§		
Median	32.1	24.4
Range¶	2.1–72.4	3.0–43.6
Time to response — wk		
Median	6.3	12.6
Range	4.4–48.4	5.0–37.1

* Tumor responses were assessed with the use of Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1, and were confirmed by independent radiologic review.

† Responses were indeterminate in 13 patients in each group and were not available owing to early death in 4 patients in each group.

‡ $P < 0.001$ for the comparison between the two groups.

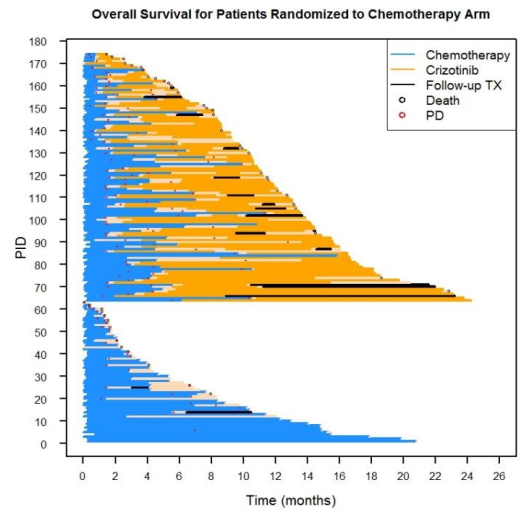
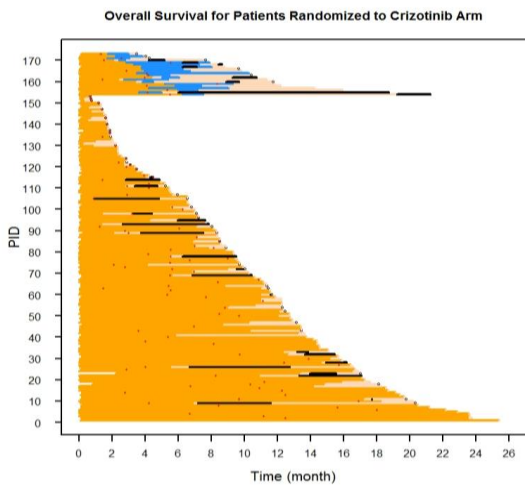
§ The duration of response was calculated from the date of the first documentation of partial or complete response to the date of RECIST-defined progression or death, with the use of the Kaplan–Meier method.

¶ This range takes into account only patients who had subsequent disease progression or who died.

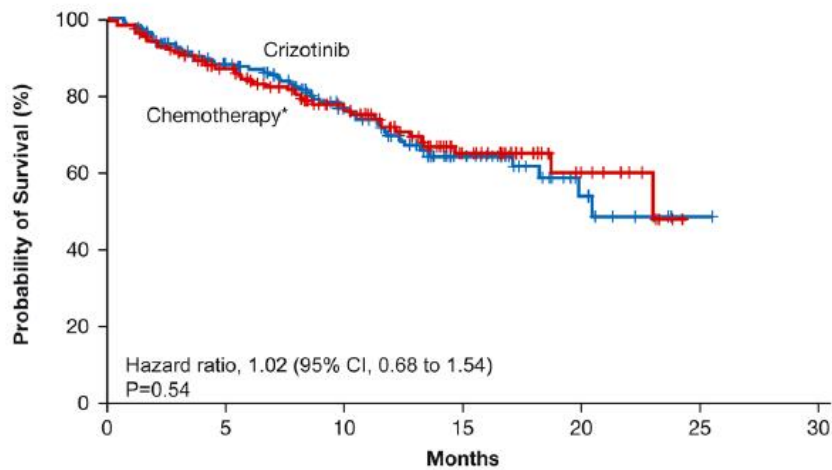
|| The time to response was calculated from the date of randomization to the date of the first documentation of a partial or complete response.

Allikas: ShawAT et al.2013

Üldise elulemuse vaheanalüüsi tegemise hetkeks olid andmed 96 surma kohta ravikavatsusega populatsioonis, mis moodustab 40% lõpliku elulemuse analüüsi jaoks vajalikest sündmustest. Üldise elulemuse mediaan oli 20,3 kuud (95% CI 18,1kuud – saavutamata) krisotiniibrühmas ja 22.8 kuud (95% CI 18,6 kuud - saavutamata) kemoterapia rühmas. 174-st kemoterapia rühma randomiseeritud patsiendist said 112 (64%) pärast uuringust lahkumist krisotiniibi. On tõenäoline, et suure osa kemoterapia patsientide üleminek krisotiniibravile mõjutab ka esialgse üldise elulemuse tulemust. Üldise elulemuse andmed üksikute patsientide kaupa on esitatud joonisel 3 Sellele vaatamata on üldise elulemuse mediaan PROFILE 1007 patsientidel alates teise rea ravi alustamisest märkimisväärselt pikk – üle 20 kuu, mis vihjab sellele, et krisotiniibi lisamine kas enne või pärast teise rea keemiaravi võib mõjutada elulemuse paranemist. Seevastu väikeses retrospektiivses uuringus oli ALK-positiivsetel MVRKV patsientidel, kes ei saanud krisotiniibravi, üldise elulemuse mediaan teise rea ravi alustamise hetkest 6 kuud (Shaw 2011).



Allikas: Pfizer Inc



No. at Risk							
Crizotinib	173	129	83	37	11	1	0
Chemotherapy	174	129	84	34	10	0	

Figure S4. Interim Analysis of Overall Survival.

Shown are Kaplan–Meier estimates of overall survival in the intention-to-treat population. The median overall survival was 20.3 months with crizotinib (with 72% of patients censored) and 22.8 months with chemotherapy (with 73% of patients censored). Vertical lines on the survival curves indicate censoring of data. The asterisk indicates that 112 patients in the chemotherapy arm subsequently received crizotinib outside the study.

Joonis 3. Üldise elulemuse vaheanalüüs (Shaw AT et al, 2013)

Krisotiniibiga saadi oluliselt paremaid tulemusi elukvaliteedi ja kopsuvähiga seotud sümptomite osas võrreldes kemoterapiiaga ($p < 0.001$).

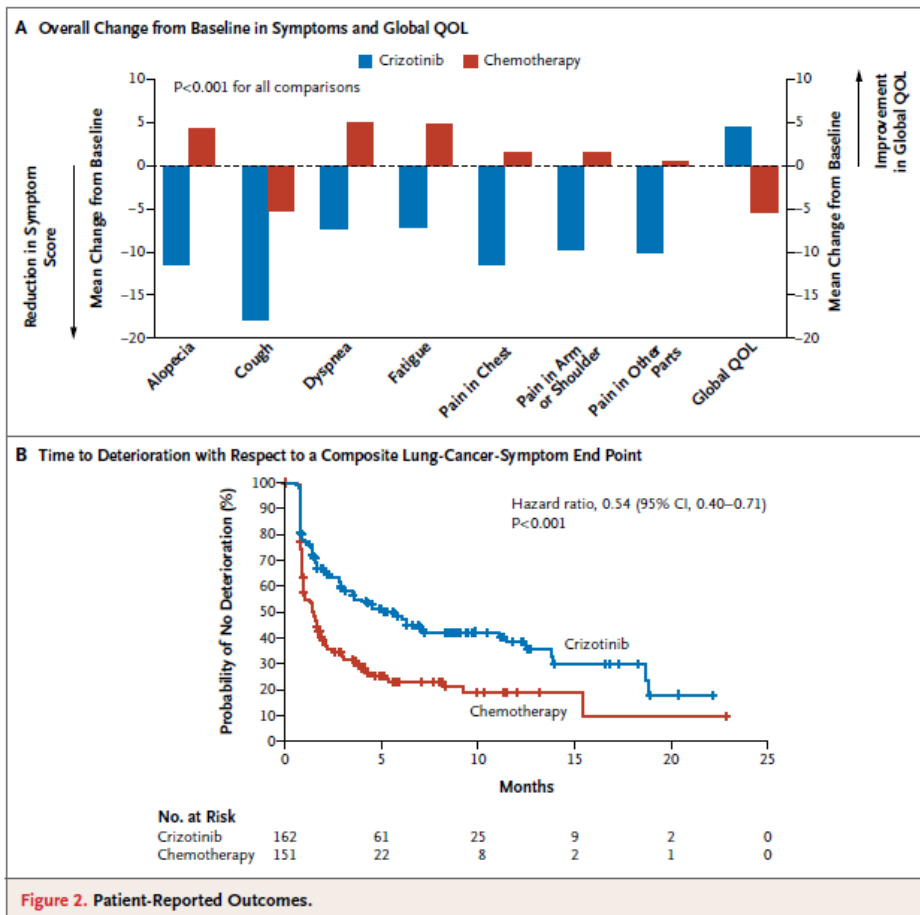


Figure 2. Patient-Reported Outcomes.

Kristotiniibiga ravitud patsientide sümptomite halvenemine toimus oluliselt hiljem. Kolmest sümptomist koosneva ühendtulemuse (köha, düspnoe või valu rindkeres) halvenemiseks kulunud aja mediaan oli krisotiniibiga ravitud patsientidel 5,6 kuud ning keemiaravi rühmas 1,4 kuud (krisotiniibi riski suhe 0,54; 95% CI 0,40 – 0,71; p<0.001).

PROFILE 1007 näitas, et krisotiniib võrreldes keemiaraviga pikendas progressioonivaba elulemust, suurendas ravivastuse määra ja parandas eelnevalt ravitud ALK-positiivse kauglearenenud MVRKV patsientide elukvaliteeti.

Uuringud PROFILE 1007 ja PROFILE 1014 jätkuvad.

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Olulisemad avaldatud mitteväikerakk-kopsuvähi rahvusvahelised ravijuhised:

- **Ameerika Ühendriigid: NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ASCO Selts (American Society of Clinical Oncology)**
- **Euroopa Liit: ESMO (European Society for Medical Oncology)**
- **Kanada: Cancer Care Ontario**
- **Aasia: NCCN Asia (Asian National Comprehensive Cancer Network)**

NCCN ravijuhiste kohaselt on krisotiniib näidustatud esimese rea ravimina MVRKV patsientidel, kes on ALK-positiivsed. Krisotiniib on Euroopa Liidus registreeritud teise rea ravina ALK-positiivse MVRKV patsientidele.

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

2011. aastal osutati Eestis koodiga 309R (kopsukasvajate kemoterapia kuur) 1634 teenust.

3.5. Meditsiinilise tõendus põhise võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

Uuringu nimetus	Teenusest saadav tulemus	krisotiniib	pemetreksed	dotsetakseel
PROFILE 1001*	Objektiivne ravivastuse määr [% (95% usaldusintervall)]	60% (51%, 69%)		
	Aeg kuni kasvaja reageerimiseni [mediaan (vahemik)]	7,9 nädalat (2,1 kuni 39,6 nädalat)		
	Ravivastuse kestus ^b [mediaan (95% CI)]	48,1 nädalat (35,7 kuni, 64,1 nädalat)		
	Progressioonivaba elulemus [mediaan]	9,2 kuud (7,3 kuni 12,7 kuud)		
PROFILE 1005*	Objektiivne ravivastuse määr [% (95% usaldusintervall)]	53% (47%, 60%)		
	Aeg kuni kasvaja reageerimiseni [mediaan (vahemik)]	6,1 nädalat (4,9 kuni 30,4 nädalat)		
	Ravivastuse kestus [mediaan (95% CI)]	42,9 nädalat (36,1 kuni 49,7 nädalat)		
	Progressioonivaba elulemus [mediaan]	8,5 kuud (6,5 kuni 9,9 kuud)		
PROFILE 1007**	Progressioonivaba elulemus [mediaan (95% CI)]	7,7 kuud (6,0 kuni 8,8 kuud)	4,2	2,6

	Objektiivne ravivastuse määr [%] [% (95% usaldusintervall)]	65% (58-72%)	20% (14-26%)
--	--	--------------	--------------

***Xalkori SPC; ** A Shaw, 2013**

Uuringutes esinenud kõrvaltoimed (3. ja 4.astme kõrvaltoimed)

	Aneemia	Diarröa	Dispnoe	Väsimus	Febriline neutropeenia	Infektsioon	Neutropeenia	Iiveldus/ oksendamine	Kapsu kt	Lööve
Crizotinib ¹⁾	2,0%	0,0%	4,0%	2,0%	1,0%	0,0%	13,0%	1,0%	0,0%	0,0%
Docetaxel ²⁾	4,3%	2,5%	0,0%	5,4%	12,7%	0,0%	40,2%	1,8%	1,4%	0,7%
Pemetrexed ³⁾	4,2%	0,4%	0,0%	5,3%	1,9%	0,0%	5,3%	2,6%	0,0%	0,8%
Erlotinib ⁴⁾	0,0%	6,0%	0,0%	19,0%	0,0%	2,0%	0,0%	3,0%	0,0%	9,0%

Allikad:

1)Shaw 2013;

2)Hanna 2004;

3)Hanna 2004/Scagliotti 2009;

4)Shepherd 2005;

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Ravim lisandub teenusele 309R, mitteväikese rakulise kopsuvähi ravimite nimekirjale, osakaaluga 0,02 vähendades vastavalt teenuses nii dotsetakseeli kui ka pemetreksedi osakaalu 0,01 võrra .

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Teenust osutavad onkoloogid.

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1.teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Krisotiniib on ainus mitteväikerakk-kopsuvähi ravim kasutatav ALK-inhibiitor. Antud patsiendigrupis ravimile otsest võrdlust ei ole.

Krisotiniibravi pikendab ALK positiivsetel patsientidel võrreldes olemasolevate II rea ravimitega oluliselt progressioonivaba perioodi, tagab kiire ravivastuse ning kõrgema ravivastuse taseme.

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus	Pemetreksed	Dotsetakseel
Profile 1007	Progressioonivaba elulemus [mediaan (95% CI)]	7,7 kuud (6,0 kuni 8,8 kuud)	4,2 kuud	2,6 kuud
	Objektiivne ravivastuse määr [%]	65%	20%	
	QOL Aeg kopsuvähi sümptomite	5,6 kuud	1,4	

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 5.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Ohutusprofiili kokkuvõte

Allpool toodud andmed näitavad krisotiniibi kõrvaltoimeid 172 ALK-positiivse kaugelearenenud MVRKV patsiendil, kes osalesid randomiseeritud III faasi uuringus, mis võrdles krisotiniibi keemiaraviga (pemetreksed või dotsetakseel).. Krisotiniibi annus oli 250 mg, mida võeti 21-päevase tsükli jooksul kaks korda ööpäevas. Randomiseeritud kliinilistest uuringutest pärinevad võrdlevad ohutusandmed on toodud ka punktis 3.5. Krisotiniibi kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mille esinemissagedus oli vähemalt 5% suurem kui keemiaravi korral, olid nägemishäired (kõige sagedamini nägemiskahjustus, fotopsia või ähmane nägemine), kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, maksa aminotransferaaside sisalduse suurenemine, turse, ülemiste hingamisteede infektsioon, düsgeusia ja peapööritus. Enamik nendest kõrvaltoimetest olid 1. ja 2. raskusastmega. Kõige sagedasem 3. ja 4. raskusastmega kõrvaltoime oli maksa aminotransferaaside sisalduse suurenemine (16%). Krisotiniibi rühmas esines 3. või 4. astme neutropeeniat 23 patsiendil (13%), sealhulgas 1 patsiendil febrilne neutropeenia. Kemoterapia rühmas esines 3. või 4. astme neutropeeniat 33 patsiendil (19%), sealhulgas 16 patsiendil oli tegemist febrilse neutropeeniaga. Raviga seotud surmasid esines krisotiniibi rühmas 3 (üks ventrikulaarse arütmia ja 2 interstitsiaalse kopsuhaiguse või pneumoniidi tõttu). Krisotiniibi rühmas arenes ühel patsiendil maksafunktsiooni häire, mis vastas Hy seaduse kriteeriumitele ning lõppes fataalselt Raviga seotud kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi 6%-l krisotiniibi patsientidest ja 10%-l kemoterapia patsientidest.

Vt ka punkt 3.5.

	Aneemia	Diarröa	Düspnoe	Väsimus	Febrilne neutropeenia	Infektsioon	Neutropeenia	Iiveldus/ oksend.	Kopsukt	Lööve
Krisotiniib¹⁾	2,0%	0,0%	4,0%	2,0%	1,0%	0,0%	13,0%	1,0%	0,0%	0,0%
Dotsetakseel²⁾	4,3%	2,5%	0,0%	5,4%	12,7%	0,0%	40,2%	1,8%	1,4%	0,7%
Pemetreksed³⁾	4,2%	0,4%	0,0%	5,3%	1,9%	0,0%	5,3%	2,6%	0,0%	0,8%
Erlotiniib⁴⁾	0,0%	6,0%	0,0%	19,0%	0,0%	2,0%	0,0%	3,0%	0,0%	9,0%

Allikad: 1)Shaw 2013; 2)Hanna 2004; 3)Hanna 2004/Scagliotti 2009; 4) Shepherd 2005;

4.3.punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

Võrreldes hetkel kasutatavate II rea preparaatidega väheneb krisotiniibraviga kulu kõrvaltoimete ja tüsistuste raviks.

Vastavalt farmako-ökonomilisele analüüsile kulub keskmiselt kõrvaltoimete raviks krisotiniibravi korral 203 EUR ning alternatiivsete raviskeemide korral keskmiselt 602EUR.

4.4.taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Krisotiniibravile määramise eeselt tuleb teostada IHC testimine, hindamaks patsiendi ALK positiivsust.

4.5.teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Teenust osutatakse onkoloogia osakondades.

4.6.patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Ravi on mõeldud eelkõige ALK positiivse fusioon-geeniga patsientidele.

5. Vajadus

5.1.Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Hinnanguliselt vajab Eestis krisotiniibravi kuni kuus patsienti aastas.

Eestis diagnoositi 2011. aastal 660 kopsuvähi juhtu. Nendest hinnanguliselt kuni 15%-l tuvastati väikeserakulised kasvaja. Mitteväikeserakulistest kasvajatest avastatakse kaugelearenud kasvaja või lokaalselt levinud kasvaja 70–75%-l ehk ligi 400 patsiendil.

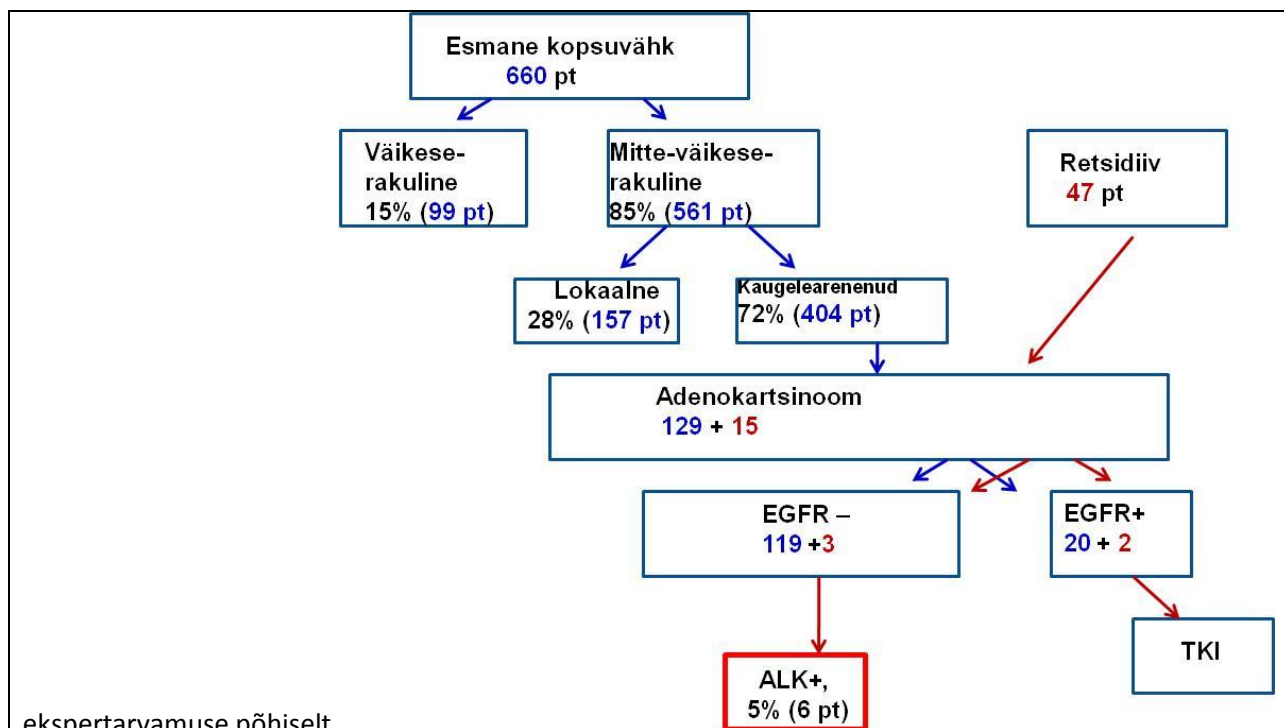
Adenokartsinoomi esinemissagedus on kasvavas trendis.

Eestis avastatakse haigus 30–35% mitteväikeserakuliste kopsukasvajate puhul. Ülemaailmselt on adenokartsinoomi levik laialdasem – kuni 50%. Eestis teostati 2012. aastal kaheksa kuuga 40 EGFR määramist, millest pooled (20) on osutunud positiivseks. Aastas avastatakse 30 EGFR negatiivset patsienti, kellest ligikaudselt 5% on ALK positiivsed.

Lokaalselt levinud kasvajaga patsientidest retsidiveerub absoluutne enamik, nendest 60% kuni 80% (keskmiselt 70%) ei kvalifitseeru edasiseks raviks, ülejäänud 30% patsientidest läbib eelnevaga sarnase jaotumuse. (Joonisel tähistatud punase joone ja punaste numbritega).

Kokku on krisotiniibraviks sobilikke patsiente 3 kuni 6 aastas.

Joonis näitab ALK positiivse MVRKV patsientide arvu kujunemist Eestis, hinnang on koostatud



ekspertarvamuse põhisel.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aasta (2015)	Patsientide arv aastal (2016)	Patsientide arv aastal (2017)	Patsientide arv aastal (2018)
309R	3	5	6	6

Patsientide arvu põhjendus: viimati avaldatud uuringu andmetest lähtuvalt jäi krisotiniibi ravil oldud aeg vahemikku 36 kuni 50 nädalat, keskmiselt 42 nädalat. Kuna tegemist on väga väikese patsientide arvuga, siis iga patsiendi personaalne ravi kulg mõjutab eelarvet olulisel määral. Seetõttu võib eeldada, et mõnel aastal võib korrata ravil olla ka kuni 7 patsienti.

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Ühe ravikuuri maksumus haiglale on eurot*, kokku on aastas 12 ravikuuri.

Aastase ravi maksumus ühele patsiendile on seega eurot*.

*** Konfidentsiaalne info**

Teenuste arvuline vajadus:

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal (2015)	Teenuse maht aastal (2016)	Teenuse maht aastal (2017)	Teenuse maht aastal (2018)
309R	36	60	72	72

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

Tegemist on tabletraviga, ravimit võetakse vastavalt arsti korraldusele ning arsti poolt ettenähtud kohas

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

ei ole asjakohane

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Tegemist on tabletraviga, ravimit võetakse vastavalt arsti korraldusele ning arsti poolt ettenähtud kohas

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

regionaalhaigla, keskhaigla

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

ei ole asjakohane

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

ei ole asjakohane

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

ei ole asjakohane

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

ei ole asjakohane

8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

	Pfizeri väljamüügihind (EUR)	*Hulgimüügi ostuhind (EUR)	*Hind haiglale k/m-ga (EUR)
XALKORI® 200mg N60			
XALKORI® 250mg N60			

*** konfidetsiaalne info**

XALKORI® (krisotiniib) on näidustatud ALK positiivsetele MVRKV patsientidele. Antud patsientide grupis on krisotiniibil olulised eelised (PFS, ravivastus) olemasolevate ravimite (pemetrexed, dotsetakseel) ees.

Farmako-ökonoomiline analüüs näitab, et võrreldes standardraviga tagab krisotiniibravi patsiendile oluliselt parema elukvaliteedi ning parandab elulemust.

Krisotiniibi farmakoökonoomiline analüüs on teostatud ravimi tootjafirma Pfizer poolt.

Krisotiniibi farmakoökonoomiliseks hindamiseks on koostatud mudel MS Excel formaadis.

Mudeli ülesehitus

Mudel võrdleb (krisotiniibi efektiivsust valitud võrdlusravimitega patsientidel, kellel on ALK-positiivne mutatsioon.

Patsientide sihtpopulatsioon

Patsiendid, kellel on kaugelearenenud või metastaseerunud MVRKV (nt IIIB/IV staadium) ja positiivne testi tulemus ALK fusiooni geeni suhtes. Mudelis on eeldatud, et patsiendid on läbinud ühe eelneva kemoteeraapia ravikuuri (seega II rida).

Ravi strateegiad

Iga ravirea jaoks võib ravi strateegiad määrata eraldi.

Kui esmase ravirea jaoks on ravi võimalused valitud, on nende kasutamine välistatud järgnevate ridade puhul (nt kui erlotiniib valitakse II rea raviks, ei saa seda kasutada III ravireas).

Kui parim toetav ravi valitakse I või II reas, saavad patsiendid parimat toetavat ravi kõigil järgnevatel raviridadel.

II ravirea lõppedes hakkavad progresseerunud haigusega patsiendid saama palliativset ravi.

Võrreldud ravistrateegiad on järgmised:

Krisotiniibi II rea ravi võrreldakse dotsetakseeliga, mis on senine standardravi ALK-positiivsetel patsientidel. Mõlemas rühmas määratakse haiguse progresseerumisel III rea ravina parimat toetavat ravi, kuna haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumite järgi ei ole III rea ravi kompenseeritud.

Prognositav periood

Ajahorisont on 6 aastat. Mudel võimaldab kasutada ka teisi ajaperioode: 1 aastast 5 aastani.

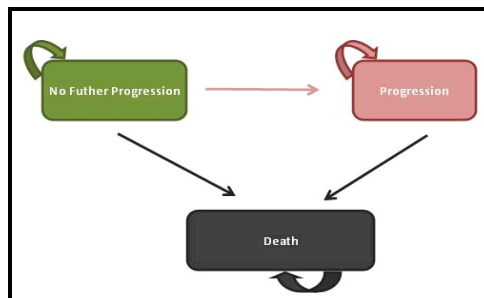
Mudeli kirjeldus

Diagnostiline mudel:

- **mudelis on arvestatud, et ALK-positiivse staatuse kindlaks tegemisel on kasutatud strateegiat: IHC 2+ koos kinnitava FISH testiga;**
- **eeldatakse, et ALK-positiivsed patsiendid hakkavad saama krisotiniibi .**

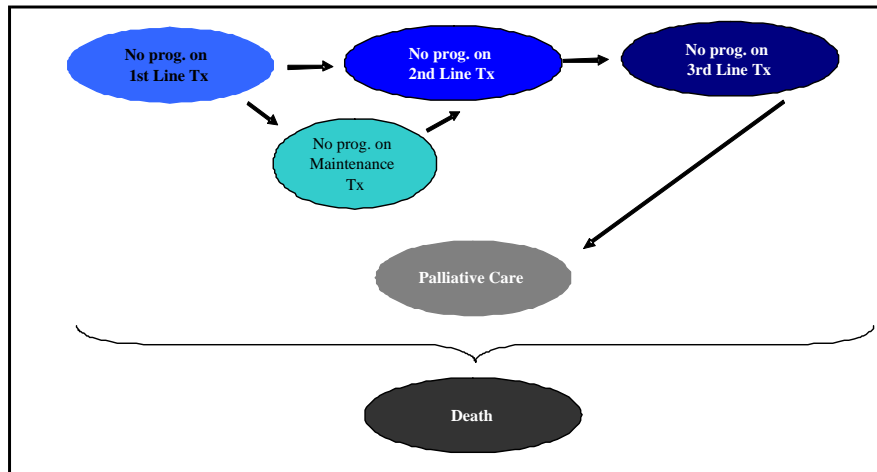
Ravi mudel:

- **kaugelearenenud MVRKV patsientidel on raviga seotud ravimite kogumaksumust ja teisi kulusid hinnatud Markovi mudeli abil.**
- **Mudelis on kolm kindlat tervise-seisundit: (1) stabiilne haigus, (2) progresseerumine ja (3) surm. Surm on lõplik seisund. Progresseerumise ja surma tõenäosused on ülemineku tõenäosused. Peale haiguse progresseerumist hakkavad kehtima progresseerumise ja surma tõenäosused, mis vastavad järgnevale ravireale.**



Joonis 1. Markovi mudelis kasutatud tervise-seisundite skeemid

- **Mudelis kasutatud ravi võimalused on esitatud joonisel 2. Igal ravireal on patsientidel risk haiguse progresseerumiseks, mille järgselt kohaldatakse patsiendile järgnevat ravirida. Patsientidel, kes on kolmandal ravireal ja kelle ravi lõpetatakse haiguse progresseerumise tõttu – jätkub palliatiivne ravi.**



Joonis 2. Markovi mudelis kasutatud raviskeem

- Säilitusravi Eestis ei kasutata. Iga ravietaap on seotud spetsiifilise ravimaksumuse, kõrvalnähtude ja surma riskiga. Kõigil patsientidel on risk surra kaugelearenenud MVRKV tõttu mudeli kestuse ajal.

Tsükli pikkus:

- Mudeli ühe tsükli pikkus võrdub ühe kuuga (arvestusega, et kuus on 30 päeva). Kuna krisotiniibi manustatakse 4-nädalaste tsüklitega ja teiste ravirežiimide tsüklid on 3- või 4-nädala pikkused, on mudeli sisendid (ressursside kasutus ja ravimaksumus) kohandatud nii, et see sobiks Markovi tsükli pikkusega.

Mudeli sisendid

Progresseerumine ja suremuse tõenäosused:

- Ravi iga rea jaoks vajab Markovi mudel kolme transitoorset tõenäosust – tõenäosus progresseerumiseks enne surma; tõenäosus surra enne progresseerumist ja tõenäosus surra pärast progresseerumist. Kuna mudelis eeldatakse, et patsiendid, kellel haigus progresseerub – lähevad üle kas järgneva rea ravile või lõpetavad ravi – on iga antud ravi rea jaoks ainult kaks esimest üleminekut asjakohased. Palliatiivselt ravil olevatele patsientidele kehtib mudelis ainult risk surra.
- Tõenäosused krisotiniibi raviks on saadud ALK-positiivselt populatsioonilt. Tõenäosused võrdlusravimite jaoks on saadud ALK-määramata populatsioonilt, sh nii ALK-positiivsed- kui ALK-negatiivsed patsiendid. Need tõenäosused kehtivad mudelis nii ALK-positiivsetele- kui ka ALK-negatiivsetele patsientidele.

Meetodid ja andmete allikas

Põhjendus:

- Ülemineku tõenäosused progresseerumiseks ja surmaks enne progresseerumist on aktiivravi jaoks loodud kalibreerimise protsessiga. Progresseerumise tõenäosused on saadud iga raviga teostatud kliiniliste uuringute avaldatud andmetest.

Tabel 1. Elulemus, progressioonivaba elulemus ja aeg progressioonini (Survival, Progression-Free Survival and Time to Progression: original trial data)

	MediaanOS	% elus- olevatest 6. kuul	% elus- olevatest 1. aastal	% elus- olevatest 2. aastal	MediaanPFS	Mediaan TTP	Kaplan- Meier	Allikas
I ravirida								
Xalkori®		0.875	0.757		10.00		Jah	Study 1001; data cut Camidge 2010
bevacizumab/ platinum doublet	12.30		0.51	0.23	6.20		Ei	Sandler 2006
erlotinib	13.03		0.54			2.80	Ei	Giaccone 2006
paclitaxel/ platinum	10.30		0.44	0.15	4.50		Ei	Sandler 2006
docetaxel/ platinum	9.15		0.31	0.11		4.53	Ei	TAX 326, Schiller 2002
Pemetrexed / platinum	11.00				5.26		OS ainult	Scagliotti 2008 Scagliotti 2009
gemcitabine/plati num	10.30		0.419	0.14	5.10		Jah	Scagliotti 2008
Parim toetav ravi	5.70	0.30	0.16	0.00		8.9	Ei	Roszkowski 2000
II ja III ravirida								
Xalkori®		0.870	0.730	0.490	7.25		Jah	Pfizer data on file - 1007
Docetaxel (ALK+)		0.825	0.670		2.62		Jah	Pfizer data on file - 1007
Docetaxel (ALK-)	7.90		0.297		2.90	3.50	Jah	Hanna 2004
Pemetrexed (ALK+)		0.825	0.670		4.24			Pfizer data on file - 1007
Pemetrexed (ALK-)	9.30				3.10		OS ainult	Hanna 2004 Scagliotti 2009
erlotinib	6.70		0.31		2.20		Jah	Shepherd 2005
Palliatiivne ravi								
Palliatiivne ravi	4.6		0.19			1.55	Ei	Shepherd 2000

Progresseerumise ja suremuse tõenäosused

- **Mudelis kasutatud progresseerumise aja kalibreeritud andmed on toodud tabelis 2. Baasjuhu analüüs eeldab, et mitte-krisotiniib ravi tulemused on ALK-positiivsetel patsientidel samad, mis mitteselekteeritud populatsioonil. II ja III rea ravi tulemuste hindamiseks on kasutatud samu uuringuid.**

Tabel 2. Progresseerumise ja suremuse tõenäosused

	Progresseerumise tõenäosus		Suremuse tõenäosus enne haiguse progressiooni		Suremuse tõenäosus peale haiguse progressiooni		Allikas
	(ALK+)	(ALK-)	(ALK+)	(ALK-)	(ALK+)	(ALK-)	
I ravirida							
Crizotinib	3.72%		2.47%		2.47%		Pfizer data on file - 1001
Bevacizumab/Platinum doublet	7.72%	7.72%	4.47%	4.47%	7.12%	7.12%	Sandler 2006
Erlotinib	19.83%	19.83%	5.35%	5.35%	5.85%	5.85%	Giaccone 2006
Paclitaxel/Platinum	7.57%	7.57%	5.81%	5.81%	9.79%	9.79%	Sandler 2006
Docetaxel/Platinum	12.03%	12.03%	8.03%	8.03%	8.03%	8.03%	Schiller 2002 and http://products.sanofi.us/taxotere/taxotere.html#table9
Pemetrexed/Platinum	8.86%	8.86%	4.76%	4.76%	8.41%	8.41%	Scagliotti 2008/2009
Gemcitabine/Platinum	11.77%	11.77%	4.12%	4.12%	11.04%	11.04%	Scagliotti 2008

BSC 1st line	28.45%	28.45%	3.95%	3.95%	20.00%	20.00%	Roszkowski 2000
Pemetrexed	10.53%	10.53%	3.13%	3.13%	5.67%	5.67%	Ciuleanu 2009
Erlotinib	14.13%	14.13%	4.45%	4.45%	6.17%	6.17%	Cappuzzo 2010
II ravirida							
Crizotinib	7.10%		2.38%		3.56%		Pfizer data on file - 1007
Docetaxel	20.43%	14.75%	3.27%	6.70%	3.27%	14.67%	ALK+, 1007 clinic ; ALK-, Hanna 2004
Pemetrexed	10.62%	16.70%	3.22%	4.50%	3.22%	11.15%	Hanna 2004/Scagliotti 2009
Docetaxel/Pemetrexed	14.09%	15.51%	3.24%	11.35%	3.24%	11.35%	Ciuleanu 2012
Erlotinib	11.93%	11.93%	9.73%	9.73%	9.73%	9.73%	Shepherd 2005
Vinorelbine	27.45%	27.45%	8.74%	8.74%	15.76%	15.76%	
Gefitinib	14.25%	14.25%	8.92%	8.92%	8.92%	8.92%	Kim 2008
Paclitaxel/Platinum	18.47%	18.47%	7.56%	7.56%	7.56%	7.56%	Pallis 2011
Pemetrexed/Platinum	14.60%	14.60%	3.56%	3.56%	16.01%	16.01%	Smit 2009
BSC 2nd line	26.06%	26.06%	14.64%	14.64%	14.64%	14.64%	Shepherd 2000
III ravirida							
Crizotinib	7.10%		2.38%		3.56%		Pfizer data on file - 1007
Docetaxel	14.75%	14.75%	6.70%	6.70%	14.67%	14.67%	Hanna 2004
Erlotinib	11.93%	11.93%	9.73%	9.73%	9.73%	9.73%	Shepherd 2005
Pemetrexed	16.70%	16.70%	4.50%	4.50%	11.15%	11.15%	Hanna 2004/Scagliotti 2009
Vinorelbine	27.45%	27.45%	8.74%	8.74%	15.76%	15.76%	
Gefitinib	14.25%	14.25%	8.92%	8.92%	8.92%	8.92%	Kim 2008
BSC 3rd line	26.06%	26.06%	14.64%	14.64%	14.64%	14.64%	Shepherd 2000
Palliative care			14.64%	14.64%			Probability of mortality: Shepherd et al 2000

Ravi toime ekstrapoleerimine:

Kuna krisotiniibi kliinilised uuringud jätkuvad ja jälgimis periood kliinilistes uuringutes on lühem kui oodatav eluiga, tuleb ekstrapoleerida ravi toimet elulemusele (progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus). Kulu-efektiivsuse mudelis on kaalutud kolme lähenemisviisi:

- **ekstrapoleeritud kasu eeldus (Extrapolated benefit assumption - EBA): ravi-spetsiifilise juhu määr jääb jälgimis perioodil samaks;**
- **säiliva kasu eeldus (Retained benefit assumption - RBA): lisandunud elulemuse eelis on säilitatud, kuid järgnevad määrad on eeldatavasti samad mõlemas ravi rühmas. Sellisel juhul kasutatakse võrdlusravi rühma määrasid.**
- **Stop-and-drop eeldus (SD): lisandunud elulemuse eelis on jälgimis perioodi lõpuks kadunud. Jälgimis perioodi lõpuni kasutatakse võrdlusravi rühma määrasid.**

Kõrvalnähtude tekke tõenäosus:

- **standardraviga seotud kõrvalnähtude määrad on saadud peamistest kliinilistest uuringutest.**
- **Krisotiniibiraviga seotud kõrvalnähtude määrad saadud I ja II faasi kliiniliste uuringute kliinilise ohutuse andmetest.**

Ressursside kasutamine ja maksumus

Mudelis on kaalutud järgmisi tervise näitajaid:

- **võidetud kvaliteeteluaastad (QALY);**
- **võidetud eluaastad (LYG) ja**
- **ravivastus (1. ja 2. aastal).**

Kulude allikad:

- **udelis kasutatud ravimikuuride maksumuseks on võetud haigla apteegi sisseostuhinnad;**
- **kõrvaltoimete ravi maksumus on arvestatud kehtivate raviteenuste hindades.**
-
- **Tulemus**

Eelpool kirjeldatud muutujaid arvesse võttes on farmakoökonomilised tulemused alljärgnevad:

	<i>krisotiniib ALK-positiivsetele patsientidele</i>	<i>Standard ravi ALK-positiivsetele patsientidele</i>	<i>Vahe</i>
Kulu			
<i>ALK diagnoosimise kulu</i>	553€	553€	0€
<i>Ravimi kulu</i>	€	2,334€	€
<i>Ravi administreerimise ja monitoorimise kulu</i>	0€	407€	-407€
<i>Kõrvaltoimete kulu</i>	479€	561€	-82€
<i>Kokku otsene kulu (diskonteeritud)</i>	203€	602€	-399€
Tulemus			
<i>QALY / patsiendi kohta</i>	0.908	0.484	0.424
<i>Life Years / patsiendi kohta</i>	1.264	0.826	0.439
<i>Kulu QALY kohta</i>	108 094 €		
<i>Kulu võidetud eluaasta kohta</i>	104 500 €		

8.2. teenuse osutamise kaasnivate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

Tegemist on tabletraviga, täiendavat teenuste vajadust ei kaasne

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Ajutiste töövõimetuse hüvitiste kulu ei muutu

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

NA

9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

NA

10. Esitamise kuupäev	30.12.13
11. Esitaja nimi ja allkiri	Peeter Padrik /allkirjastatud digitaalselt/

12. Kasutatud kirjandus

Xalkori SPC: http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf

INAMURA, K., TAKEUCHI, K., TOGASHI, Y., NOMURA, K., NINOMIYA, H., OKUI, M., SATOH, Y., OKUMURA, S., NAKAGAWA, K. & SODA, M. 2008. EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. *Journal of Thoracic Oncology*, 3, 13-17.

WONG, D. W.-S., LEUNG, E. L.-H., SO, K. K.-T., TAM, I. Y.-S., SIHOE, A. D.-L., CHENG, L.-C., HO, K.-K., AU, J. S.-K., CHUNG, L.-P., PIK WONG, M. & UNIVERSITY OF HONG KONG LUNG CANCER STUDY, G. 2009. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*, 115, 1723-1733.

ZHANG, X., ZHANG, S., YANG, X., YANG, J., ZHOU, Q. & YIN, L., ET AL 2010. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. *Mol Cancer*, 9, 188.

KOIVUNEN, J. P., MERMEL, C., ZEJNULLAHU, K., MURPHY, C., LIFSHITS, E., HOLMES, A. J., CHOI, H. G., KIM, J., CHIANG, D., THOMAS, R., LEE, J., RICHARDS, W. G., SUGARBAKER, D. J., DUCKO, C., LINDEMAN, N., MARCOUX, J. P., ENGELMAN, J. A., GRAY, N. S., LEE, C., MEYERSON, M. & JANNE, P. A. 2008. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res*, 14, 4275-83.

TAKAHASHI, T., SONOBE, M., KOBAYASHI, M., YOSHIZAWA, A., MENJU, T., NAKAYAMA, E., MINO, N., IWAKIRI, S., SATO, K., MIYAHARA, R., OKUBO, K., MANABE, T. & DATE, H. 2010. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Ann Surg Oncol*, 17, 889-97.

MARTELLI, M. P., SOZZI, G., HERNANDEZ, L., PETTIROSSI, V., NAVARRO, A., CONTE, D., GASPARINI, P., PERRONE, F., MODENA, P., PASTORINO, U., CARBONE, A., FABBRI, A., SIDONI, A., NAKAMURA, S., GAMBACORTA, M., FERNANDEZ, P. L., RAMIREZ, J., CHAN, J. K., GRIGIONI, W. F., CAMPO, E., PILERI, S. A. & FALINI, B. 2009. EML4-ALK rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues. *Am J Pathol*, 174, 661-70.

BOLAND, J. M., ERDOGAN, S., VASMATZIS, G., YANG, P., TILLMANS, L. S., JOHNSON, M. R., WANG, X., PETERSON, L. M., HALLING, K. C., OLIVEIRA, A. M., AUBRY, M. C. & YI, E. S. 2009. Anaplastic lymphoma kinase immunoreactivity correlates with ALK gene rearrangement and transcriptional up-regulation in non-small cell lung carcinomas. *Hum Pathol*, 40, 1152-8

RODIG, S. J., MINO-KENUDSON, M., DACIC, S., YEAP, B. Y., SHAW, A. & BARLETTA, J. A., ET AL. 2009. Unique Clinicopathologic Features Characterize ALK-Rearranged Lung Adenocarcinoma in the Western Population. *Clin Cancer Res*, 15, 5216-5223.

YOSHIDA, A., TSUTA, K., WATANABE, S., SEKINE, I., FUKAYAMA, M., TSUDA, H., FURUTA, K. & SHIBATA, T. 2011. Frequent ALK rearrangement and TTF-1/p63 co-expression in lung adenocarcinoma with signet-ring cell component. *Lung Cancer*, 72, 309-15.

TAKEUCHI, K., CHOI, Y. L., TOGASHI, Y., SODA, M., HATANO, S., INAMURA, K., TAKADA, S., UENO, T., YAMASHITA, Y., SATOH, Y., OKUMURA, S., NAKAGAWA, K., ISHIKAWA, Y. & MANO, H. 2009. KIF5B-ALK, a

novel fusion oncokinin identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. Clin Cancer Res, 15, 3143-9.

SODA, M., CHOI, Y. L., ENOMOTO, M., TAKADA, S., YAMASHITA, Y., ISHIKAWA, S., FUJIWARA, S., WATANABE, H., KURASHINA, K., HATANAKA, H., BANDO, M., OHNO, S., ISHIKAWA, Y., ABURATANI, H., NIKI, T., SOHARA, Y., SUGIYAMA, Y. & MANO, H. 2007. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 448, 561-6.

SHINMURA, K., KAGEYAMA, S., TAO, H., BUNAI, T., SUZUKI, M., KAMO, T., TAKAMOCHI, K., SUZUKI, K., TANAHASHI, M., NIWA, H., OGAWA, H. & SUGIMURA, H. 2008. EML4-ALK fusion transcripts, but no NPM-, TPM3-, CLTC-, ATIC-, or TFG-ALK fusion transcripts, in non-small cell lung carcinomas. *Lung Cancer*, 61, 163-9.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, de MF, von PJ, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22(9):1589-97.

Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. Oncologist. 2009 Mar;14(3):253-63.

Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005; 353(2):123-32.

Cheng H, Xu X, Cost DB, Powell CA, Halmos B. Molecular testing in lung cancer: the time is now. Curr Oncol Rep. 2010;12:335-48.

Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009;27:4232-5.

Pao W, Iafrate AJ, Su Z. Genetically informed lung cancer medicine. J Pathol. 2011;223:230-40.

Yang et al., 2011, ettekanne EMCTO 2011

Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol. 2009;27:4247-53.

Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2011; 12: 1004–12

Shaw AT et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2013; 368:2385-94

Kim D, Lee JK, Park HS, et al. Comparative analyses of overall survival of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who did not receive ALK inhibitors. J Clin Oncol. 2011b;29 (suppl abstract 7515)

http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=102&abstractID=81228

Kim et al, Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung

cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2012; 30;7533: