

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	J.Sütiste tee 19
1.3 Taotleja telefoninumber	617-1792
1.4 Taotleja e-posti aadress	Kersti.oselin@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Kersti Oselin
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	617-1792
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Kersti.oselin@regionaalhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Ravi amivantamabiga, 1 manustamiskord
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2	

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Sihtgrupp

Taotluse eesmärk on teha kättesaadavaks ravi amivantamabiga patsientidele, kellel on kaugelearenenud EGFR ekson 20 insertiooni (*exon20ins*) mutatsioonidega mitteväikerakk kopsuvähk (NSCLC) ning kelle haigus progresseerub plaatina-põhise kemoteraapia ajal või peale seda.

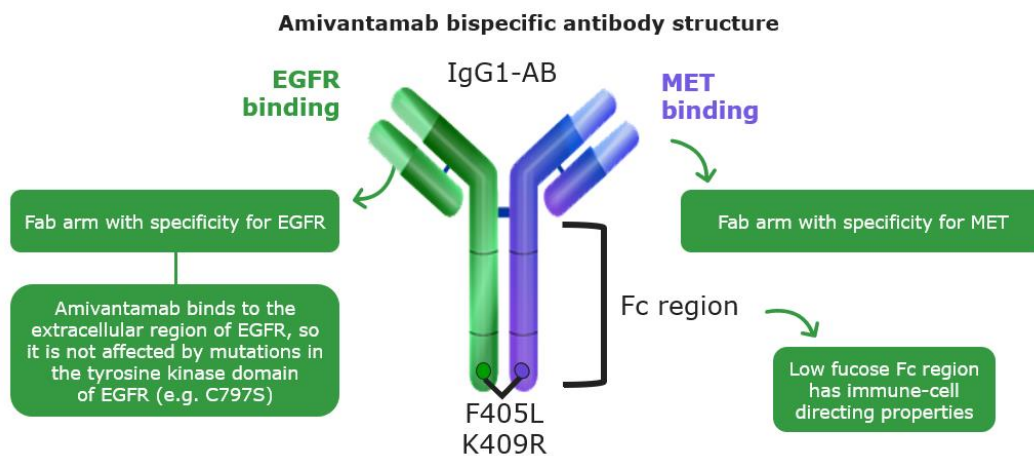
EGFR *exon20ins* NSCLC patsientide alarühm on väike (0,1%–4% kõigist NSCLC juhtudest), kuid olulise katmata ravivajadusega. EGFR ekson 20 mutatsioone (sh *exon20ins*) seostatakse resistentsusega ning madala ravivastusega täna kasutatavale EGFR TKI (erlotiniib, gefitiniib ja afatiniib) ravile. *Exon20ins* patsientidel on kehvem prognoos ja suurenenud suremuse risk võrreldes teiste EGFR mutatsioonidega patsientidega: 5-aasta elulemus on vastavalt 8% vs 19%.

Taotletav ravimiteenus

Amivantamab on sihtmärgistatud ravi, mis pikendab EGFR *exon20ins* NSCLC-ga patsientide progresseerumisvaba ja üldist elulemust.

Amivantamab on inimese IgG1-l põhinev EGFR-i ja MET-i spetsiifiline antikeha, millel on immuunrakke suunav toime, mis on suunatud kasvajatele, millel on aktiveerivad ja resistentsed EGFR-i ja MET-i mutatsioonid ja amplifikatsioonid. (Joonis 1).

Joonis 1. Amivantamabi antikeha struktuur [1,2]

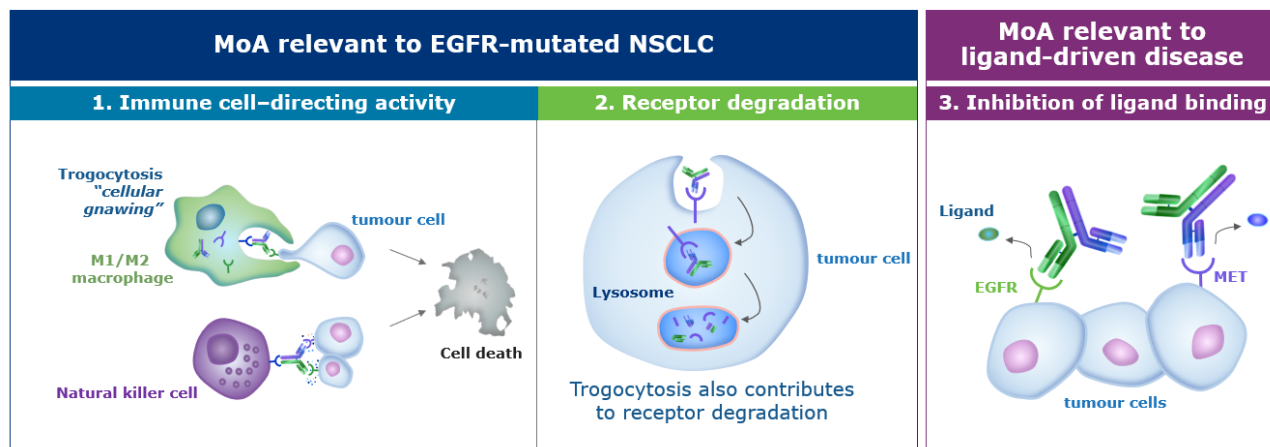


Toimemehhanism

Amivantamabi toimemehhanism on kolmeosaline (Joonis 2):

1. EGFR-i ja MET-i olemasolu kasvajarakkude pinnal võimaldab immuunrakke (nt loomulikke tapjarakke ja makrofaage) suunata kasvajarakke hävitama.
2. Amivantamab soodustab EGFR ja MET retseptorite lagunemist.
3. Amivantamab mõjutab EGFR-i ja MET-i signaalirada, blokeerides ligandiga seondumist.

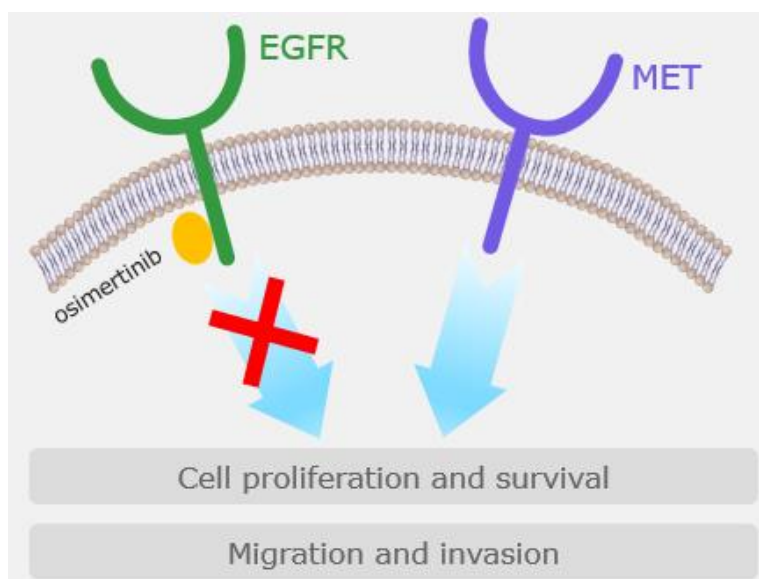
Joonis 2. Amivantamabi toimemehhanism [1,3]



EGFR-MET sihtmärgistatuse tähtsus

Kasvajarakkude paljunemist ja elulisust mõjutavad EGFR ja MET signaalirajad. Tänaused ravimid (türosiini kinaasi inhibiitorid, TKI) mõjutavad just EGFR signaaliradasid. MET amplifikatsioon põhjustab MET geeni koopiate arvu kasvu, MET mutatsioonid aktiveerivad MET signaaliraja mis moodubEGFR-i inhibeerimisest, ja jätkub kasvajarakkude proliferatsiooni, sõltumata EGFR TKI inhibiitorite kohalolust [1] (Joonis 3).

Joonis 3. MET signaalirada pääseb mööda EGFR inhibeerimisest [1]

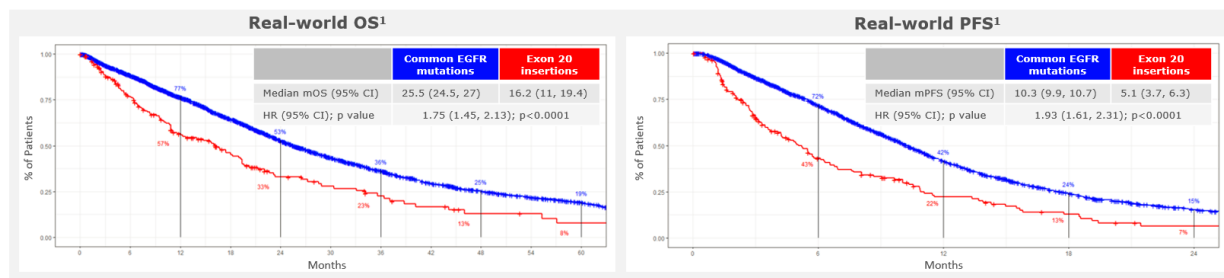


Amivantamabi uudne toimemehhanism sihtmärgistab kahte peamist ravi käigus tekkivat resistentsusmehhanismi, tagades tõhusa ja püsiva ravivastuse.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Amivantamab on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise EGFR ekson 20 insertiooni mutatsioonidega NSCLC raviks täiskasvanutel, kelle haigus progresseerus plaatina-põhise ravi ajal või peale seda.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C34
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Kopsuvähk on üks kõige sagedamini esinevatest pahaloomulistest kasvajatest nii Euroopas, Põhja Ameerikas kui ka Eestis. Surma põhjusena on kopsuvähk pahaloomulistest kasvajatest vaieldamatult esikohal, põhjustades rohkem vähisurmasid kui rinnavähk, jämesoolevähk ning eesnäärmevähk kokku. Eestis haigestub igal aastal Eesti Vähiregistri andmetel kopsuvähki ligikaudu 700 inimest ning sureb Eesti tervisestatistika- ja terviseuuringute andmebaasi andmetel sama haiguse tõttu peaaegu niisama palju mehi ja naisi.[1]</p> <p>Kopsuvähiga patsientide elukvaliteet on oluliselt vähenenud seoses raskete kaasnevate sümptomitega nagu köha, hingeldus, rindkerevalu, veriköha, isutus, kaalulangus, palavik ja nõrkus. Üldjuhul on sümptomid seda raskemad, mida kaugemale on arenenud kopsuvähk.[1]</p> <p>Mitteväikerakuline kopsuvähk (NSCLC, non small cell lung cancer) moodustab 85% kõigist kopsuvähi juhtudest.[6,7]</p> <p>NSCLC epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR, <i>epidermal growth factor</i>) geneetilised mutatsioonide esinemine kasvajakoes on oluline ravi valikul. NSCLC EGFR geeni mutatsioonid ilmnevad tavaliselt eksonites 18 kuni 21, kusjuures enamus mutatsioonidest (90%) eksonites 19 ja 21.[6,7] Ülejäänud EGFR mutatsioonid, kaasaarvatud ekson 20 insertioon mutatsioonid (exon20ins), moodustavad 10% EGFR mutatsioonidest.[8,9]</p> <p>EGFR <i>exon20ins</i> on suhteliselt harva esinev mutatsioon, moodustades 1% kuni 12% NSCLC EGFR mutatsioonidest ja 0,1% kuni 4% kõigist NSCLC juhtudest.[10]</p> <p>Toetudes eelpool toodud statistikale ja Eesti praktikale on prognoositav EGFR <i>exon20ins</i> patsientide arv aastas 0,6 kuni 2. [1-7,10]</p> <p>Kindlasti väärib märkimist, et <i>exon20ins</i> esinemissagedus võib olla alahinnatud PCR testimise kasutamise tõttu [11]. Kuna <i>exon20ins</i> mutatsioonid on molekulaarselt heterogeensed, siis PCR test ei suuda kõiki mutatsioone tuvastada. Bauml jt ulatuslik NSCLC patsientide genoomiandmete analüüs (n=12 497) kasutas NGS (<i>next-generation sequencing</i>) testi, millega tuvastati 175 patsiendil <i>exon20ins</i> mutatsioon, nende seas 40 unikaalset <i>exon20ins</i> varianti [11]. Uurijad leidsid, et PCR testi kasutamisel oleks olnud võimalik tuvastada ainult 89 (50,9%) <i>exon20ins</i> mutatsiooniga patsienti [11]. Seega PCR testiga jäävad leidmata umbes pooled exon 20 insertioonidest.</p> <p>EGFR <i>exon20ins</i> patsientide elulemuse on oluliselt halvem, kui muud tüüpi EGFR mutatsioonide puhul. <i>Exon20ins</i> patsientidel oli 75% kõrgem risk surra ja 93% kõrgem haiguse progresseerumise- või surma risk võrreldes tavaliste EGFR mutatsioonidega patsientidega.[10,12] 5-aasta elulemus on vastavalt 8% vs 19% [12].</p> <p>Vt täpsemalt allolevad graafikud [12].</p>	

- A real world, retrospective cohort study of patients with NSCLC from >250 US oncology clinics including >62,000 patients compared the **prognostic impact of EGFR Exon 20 insertions** (n=211) with common EGFR mutations (Exon 19 deletions and L858R point mutations; n=3,061)



- The Exon 20 insertion cohort had a **75% increased risk of death** vs. the common EGFR mutation cohort (adjusted HR: 1.75, 95% CI: 1.45, 2.13, p<0.0001)
- The Exon 20 insertion cohort had a **93% increased risk of disease progression or death** vs. the common EGFR mutation cohort (adjusted HR: 1.93, 95% CI : 1.61, 2.31, p<0.0001)

Euroopa (ESMO) 2020. aasta ravijuhised ei sisalda ravisoovitusi EGFR *exon20ins* mutatsiooniga patsientide kohta [13]. USA (NCCN) ravijuhised soovivad EGFR *exon20ins* patsientide teise rea raviks amivantamabi või mobotsertiniibi; esimese rea ravis ei ole antud *exon20ins* mutatsioonile spetsiifilisi soovitusi, vaid ravitakse nagu teisi EGFR-positiivseid patsiente (EGFR TKI-dega) [14].

Kaugelearenenud NSCLC EGFR *exon20ins* mutatsiooniga patsientide ravivõimalused pole piisavad. Keemiaravi korral on nende patsientide keskmine PFS kõigest 4,1 kuni 4,8 kuud [15,16] ja keskmine OS 17,1 kuud [17]. Türosiinkinaasi inhibiitorite (TKI) ravi efektiivsus on *exon20ins* mutatsiooni puhul samuti piiratud võrreldes muude EGFR mutatsioonidega (keskmine PFS 2,9 vs 10,5 kuud ja OS 9,5 vs 25,5 kuud) [12]. Teise ja järgnevate ridade ravi TKI-ga on andnud tulemiseks PFS 1,9–3,7 kuud [15,18,19] ja OS 12,9–15,3 kuud [10,18].

EGFR ekson 20 mutatsioone (sh *exon20ins*) seostatakse resistentsusega [7-9,15] ning madala ravivastusega olemasolevate esimese või teise põlvkonna EGFR TKI-de (erlotiniib, gefitiniib ja afatiniib) suhtes. [10,14]

Eestis kasutatakse kaugelearenenud NSCLC ja EGFR ekson 20 insertioonidega patsientide ravis TKI-sid (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib) ja plaatina-põhist keemiaravi.

Kokkuvõtvalt, kaugelearenenud NSCLC ja EGFR ekson 20 insertioonidega patsientide jaoks puuduvad hetkel efektiivsed ravivõimalused ja sealjuures olemasolevad ravimeetodid ei anna märkimisväärseid PFS ja OS tulemusi. Keemiaravi on nende patsientide puhul mittespetsiifiline ja mitteselektiivne ning pikendab elulemust vaid tagasihoidlikult, põhjustades samas patsiendile olulisi kõrvaltoimeid. Alternatiivsed raviskeemid (TKI-d ja immunoteraapia ravimid (võivad olla paremini talutavad, kuid ei anna sellele patsientide rühmale märkimisväärset kasu elulemuse pikendamisel. Reaalelu andmed on näidanud, et *exon20ins* patsientide prognoos on halb, nad saavad EGFR-i TKI-dega ravimisest vähe kasu ja nende raviks pole hetkel piisavalt efektiivset teise rea ravi. [21]

EGFR *exon20ins* NSCLC patsiendid vajavad sihtmärgistatud, efektiivseid ja hästi talutavaid ravimeid, et pikendada progressioonivaba ja üldist elulemust ning parendada elukvaliteeti.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad ingliskeelsed

artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Amivantamabi efektiivsuse hindamiseks on käimas kliiniline uuring CHRYSALIS, mille vahetulemusi on avaldatud erinevates artiklites ja rahvusvahelistel konverentsidel. CHRYSALIS on I/II faasi avatud kaheosaline (annuse tiitrimise ja annuse laiendamisega) uuring, kuhu kuulus alagrupp EGFR *exon20ins* NSCLC patsiente.

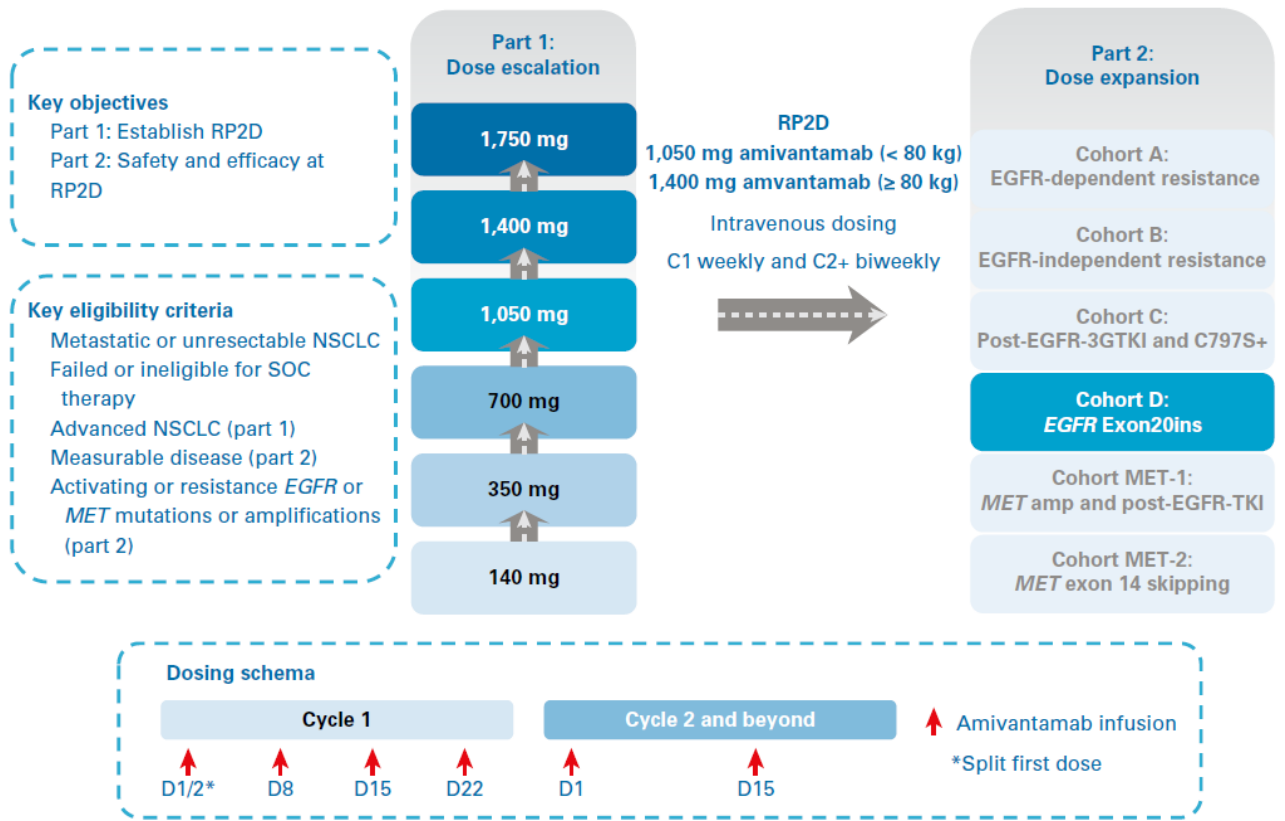
Käesoleva taotluse raames on esitatud CHRYSALIS uuringu *exon20ins* alagrupi (Kohort D) efektiivsustulemused (Park et al, 2021; Janssen Clinical Overview, 2021) [22,23]. Uuringu esmased tulemusnäitajad: maksimaalne talutav doos (MTD, *maximum tolerated dose*) ja üldine ravivastus (ORR, *overall response rate*).

Uuringu disain on kujutatud joonisel 1, patsientide jaotus joonisel 2 (taotluse patsientide sihtgrupp märgitud rohelisega). Uuring koosnes kahest osast:

- Osa 1 – annuse tiitrimine, eesmärgiga kindlaks määrata soovituslik II faasi annus (RP2D, *reccomended phase 2 dose*).
- Osa 2 – annuse laiendamine, eesmärgiga hinnata amivantamabi ohutust ja kasvajakavast efektiivsust monoravina ja kombinatsioonis lazertiniibiga eelmises osas kindlaks määratud annuste juures. Patsiendid jagati kuute kohorti:

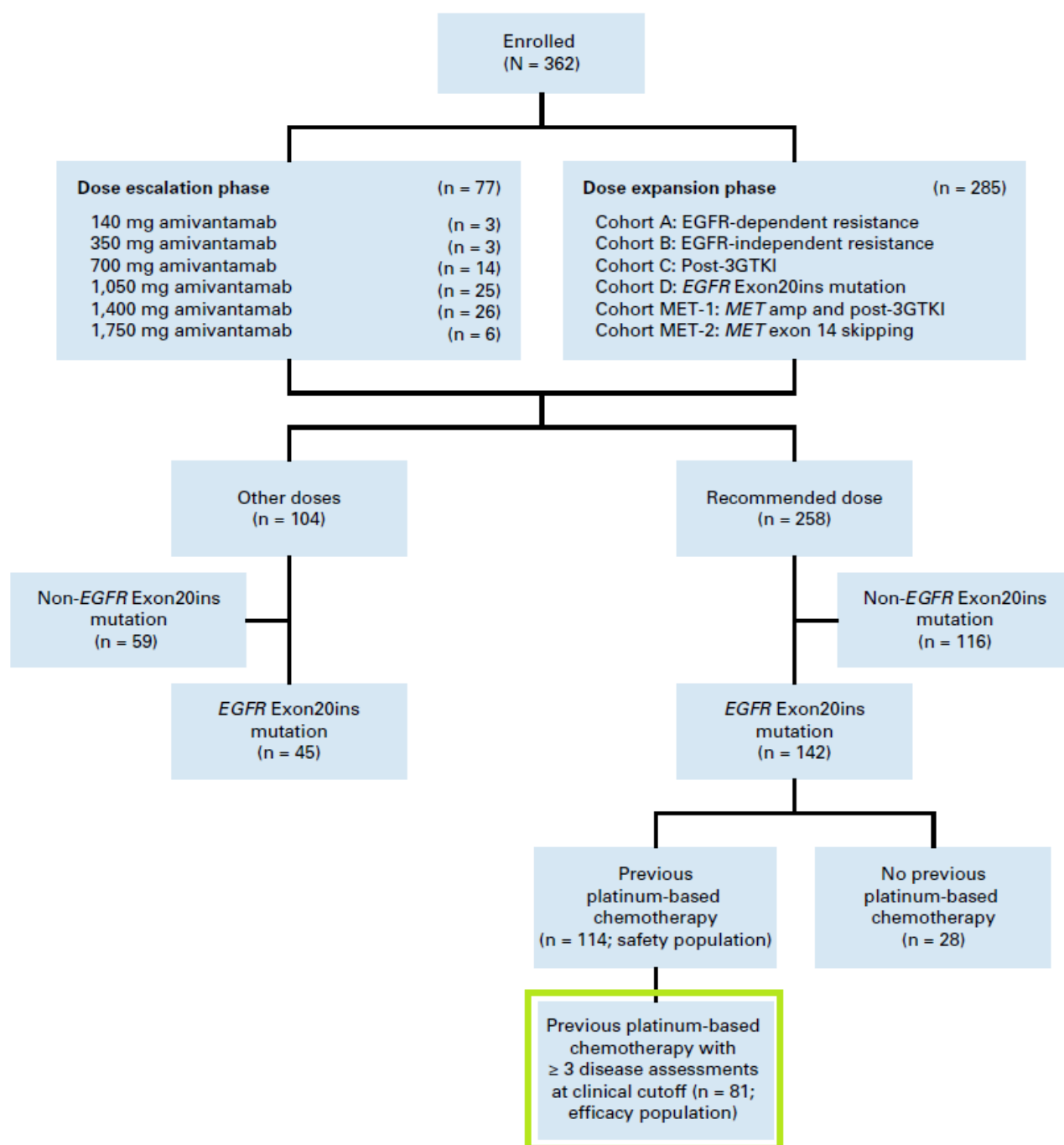
Kohort	Populatsioon
Kohort A	Eelnev EGFR TKI ravi; EGFR-positiivne NSCLC
Kohort B	Eelnev EGFR TKI ravi; EGFR-negatiivne NSCLC (nt MET amplifikatsioon)
Kohort C	Eelnev kolmanda põlvkonna EGFR TKI ravi või MET-ist tulenev resistentsus (nt C797S, MET amplifikatsioon)
Kohort D	EGFR <i>exon20ins</i> mutatsioon
Kohort MET-1	Eelnev EGFR TKI ravi; MET amplifikatsioon
Kohort MET-2	MET ekson 14 väljajätmine (<i>skipping</i>)

Joonis 4. Uuringu CHRYSALIS disain



Lühendid: NSCLC = mitteväikerakk kopsuvähk; RP2D= soovituslik II faasi doos.

Joonis 5. Patsientide jaotus Park et al 2021 CHRYSALIS uuringu analüüsis



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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes

Täiskasvanud kaugelearenenud mitteväikerakk kopsuvähiga (NSCLC) patsiendid, kellel on EGFR ekson 20 insertioon, keda ei ole eelnevalt ravitud *exon20ins* sihtmärgistatud EGFR TKI-ga (nt poziotinib) [22].

Uuringusse (n=362) kaasamise tingimused:

- Metastaseerunud või kirurgiliselt mitte opereeritav NSCLC
- ECOG 0-1

ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

- Haiguse progresseerumine eelneva ravi foonil
- Patsiendid, kes ei kvalifitseerunud või keeldusid standardravist
- Aktiivsete või ravimata ajumetastaaside puudumine

Kohort D (n=81) kaasamise kriteeriumid:

- EGFR *exon20ins* mutatsioon
- Haiguse progresseerumine pärast platiinapõhist keemiaravi

Efektivsuspopulatsiooni lühiseloostus:

Mediaanvanus oli 62 aastat, enamik (59%) patsiente olid naissoost. Ca pooled patsiendid (49%) olid asiaadid, 37% olid valgest rassist, 2% mustast rassist, 11% raporteerimata. Kõik patsiendid olid saanud eelnevat platiinapõhist keemiaravi, 25% patsiente olid saanud eelnevat EGFR TKI ravi.

Vt täpsemalt järgnevast tabelist.

TABLE 1. Demographic and Baseline Disease Characteristics

Characteristic	Dose Escalation (n = 77)	Efficacy Population (n = 81) ^a
Median age, years (range)	63 (32-86)	62 (42-84)
Sex, No. (%)		
Female	49 (64)	48 (59)
Male	28 (36)	33 (41)
Race, No. (%)		
Asian	48 (62)	40 (49)
White	26 (34)	30 (37)
Black	3 (4)	2 (2)
Not reported	0	9 (11)
ECOG PS, No. (%)		
0	22 (29)	26 (32)
1	55 (71)	54 (67)
2	0	1 (1)
Smoking history, No. (%)		
Nonsmoker	46 (60)	43 (53)
Smoker	31 (40)	38 (47)
Median time from initial diagnosis, months (range)	37 (2-173)	17 (1-130)
NSCLC subtype, No. (%)		
Adenocarcinoma	73 (95)	77 (95)
Squamous cell carcinoma	3 (4)	3 (4)
Others	1 (1)	1 (1)
Location of metastases, ^b No. (%)		
Lymph node	34 (44)	43 (53)
Bone	26 (34)	34 (42)
Brain	15 (20)	18 (22)
Liver	14 (18)	7 (9)
Adrenal gland	8 (10)	3 (4)
Others	44 (57)	45 (56)
Median previous lines of therapy (range)	3 (0-10)	2 (1-7)
Previous systemic therapy, No. (%)	75 (97)	81 (100)
Platinum-based chemotherapy	63 (82)	81 (100)
Immuno-oncology therapy	29 (38)	37 (46)
EGFR TKI, No. (%)	59 (77)	20 (25)
First-generation ^c	45 (58)	7 (9)
Second-generation ^d	15 (20)	6 (7)
Third-generation ^e	37 (48)	6 (7)
Exon20ins-targeted ^f	5 (7)	1 (1)
No previous therapy, No. (%)	2 (3)	0

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Patsiendid said esimesed 4 nädalat amivantamabi annuses 1050 mg nädalas (kui patsiendi kaal <80 kg) või 1400 mg nädalas (kui kaal ≥80 kg). Alates 5. nädalast said patsiendid amivantamabi iga 2 nädala järel. Amivantamabi manustati intravenoosse infusioonina.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusgrupp puudus
4.2.4 Uuringu pikkus	Mai 2016 kuni jaanuar 2024. Käesolevas taotluses on andmed märts 2021 seisuga [23]; mediaan jälgimisaeg 14,5 kuud (vahemik 1,08 – 30,5 kuud).
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Üldine ravivastus (ORR , <i>overall response rate</i>), mis oli defineeritud kui patsientide osakaal, kes saavutasid täieliku või osalise ravivastuse RECIST kriteeriumite järgi.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	ORR: Uurijate hinnang: 38,3% (95% CI 27,7 – 49,7) Sõltumatu hindamiskomitee: 43,2% (95% CI 32,2 – 54,7)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ravivastuse kestus (DOR, <i>duration of response</i>) • Progressioonivaba elulemus (PFS, <i>progression free survival</i>) • Kliinilise kasu määr (CBR, <i>clinical benefit rate</i>), defineeritud kui patsientide osakaal, kes saavutasid ORR-i või vähemalt 11 nädalat kestva stabiilse haiguse. • Mediaan üldine elulemus (OS, <i>overall survival</i>)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Mediaan DOR: Uurijate hinnang: 12,5 kuud (95% CI 6,5 – 16,1) Sõltumatu hindamiskomitee: 11,0 kuud (95% CI 6,9 – NE [pole veel saavutatud])</p> <p>PFS: Uurijate hinnang: 8,3 kuud (95% CI 5,5 – 12,3) Sõltumatu hindamiskomitee: 8,3 kuud (95% CI 5,5 – 11,1)</p> <p>CBR: Uurijate hinnang: 72,8% (95% CI 61,8 – 82,1) Sõltumatu hindamiskomitee: 72,8% (95% CI 61,8 – 82,1)</p> <p>OS: 22,8 kuud (95% CI 17,5 – NE)</p>

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ esinemissagedus	tüsistuse	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)		lööve, infusiooniga seotud kõrvaltoimed, paronühhia, hüpoalbumineemia, vähenenud söögiisu, hüpokaemia, pearinglus, diarröa, stomatiit, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, alaniini aminotransferaasi tõus, aspartaat aminotransferaasi tõus, vere aluselise fosfataasi tõus, naha kuivus, müalgia, ödeem, väsimus
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)		kõhuvalu, nägemishäired, interstitsiaalne kopsuhaigus, muud silmadega seotud kõrvaltoimed, ripsmete kasv
Rasked kõrvaltoimed		infusiooniga seotud kõrvaltoimed, lööve, interstitsiaalne kopsuhaigus
Võimalikud tüsistused		Infusiooniga seotud reaktsioonid

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.

Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.

Infusiooniga seotud kõrvaltoimed esinesid peaaegu eranditult esimesel ravitsükli ja esimesel ravitsükli päeval (93%) või esimese ravitsükli teisel päeval (4%; esimene doos on jagatud 2 päeva peale) ja äärmiselt harva hilisema ravi käigus (ainult 1 kord peale teist ravitsükli). Doosi vähendati kõrvaltoimete tõttu 15 patsiendil (13%), neist lööbe tõttu 11 patsiendil (10%). Viiel patsiendil (4%) katkestati ravi kõrvaltoimete tõttu.

Infusiooniga seotud kõrvaltoimete riski vähendati esimese doosi jagamisega kahele järjestikusele päevale ja profülaktilise ravimi eelneva manustamisega ning esialgse infusiooni kiiruse vähendamisega.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

-

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

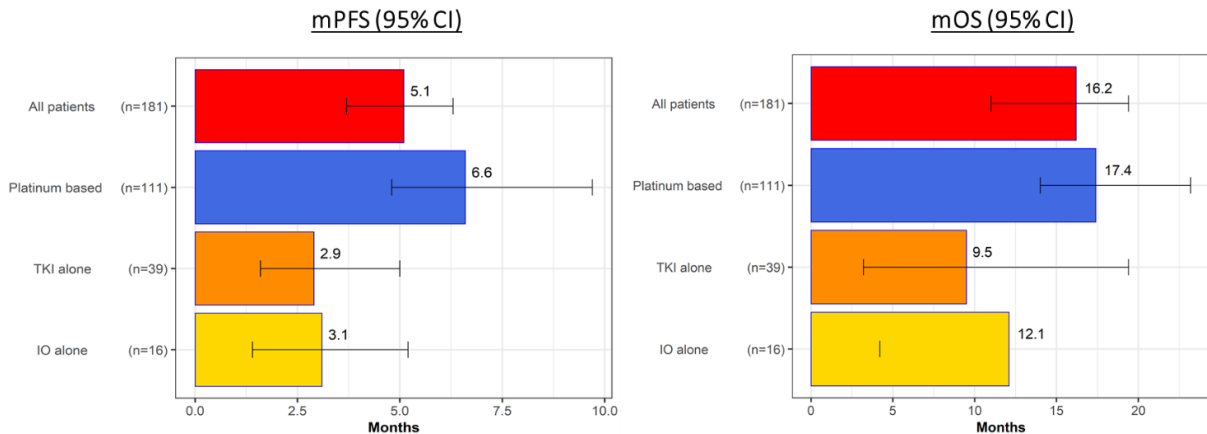
Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
<i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>

1. Tervishoiuteenuste loetelu	265R – Plaatina-põhine kombineeritud keemiaravi	Näidustatud mitteväikerakk-kopsuvähi ravis.	
2. Tervishoiuteenuste loetelu	265R – Dotsetakseel	Näidustatud mitteväikerakk-kopsuvähi korral 2. rea ravis.	
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises <i>Soovitused taotletava teenuse osas</i> <i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
1. ESMO EGFR-positiivne kopsuvähk	2020	Amivantamab ei sisaldu veel ESMO ravijuhises.	-
		1. rea ravi: <ul style="list-style-type: none"> osimertiniib, afatiniib, gefitiniib, erlotiniib dakomitiniib 2. rea ravi: <ul style="list-style-type: none"> osimertiniib (T790M mutatsioon), plaatina-põhine keemiaravi 	IA IB IA IA
2. NCCN EGFR-positiivne kopsuvähk	2021	Amivantamab on soovitatud 2. rea ravina EGFR positiivse kopsuvähiga ekson 20 insertiooniga patsientidel	2A
		1. rea ravi EGFR-positiivne: <ul style="list-style-type: none"> afatiniib, erlotiniib, gefitiniib, osimertiniib, erlotiniib+ramucirumab, erlotiniib+bevatsizumab 	2A
		2. rea ravi EGFR-positiivne: <ul style="list-style-type: none"> osimertiniib 2. rea ravi EGFR <i>exon20ins</i> positiivne: <ul style="list-style-type: none"> amivantamab, mobotsertiniib 	2A 2A
5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivseraviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i>			
Kaugelearenenud <i>exon20ins</i> mutatsioonidega NSCLC patsientide jaoks puuduvad efektiivsed sihtmärgistatud ravivõimalused. Täna kasutatakse Eestis nende patsientide raviks EGFR TKI-sid, kuid nende efektiivsus on <i>exon20ins</i> mutatsioonide puhul piiratud võrreldes teiste EGFR mutatsioonidega (keskmine PFS 2,9 vs 10,5 kuud, OS 9,5 vs 25,5 kuud) [12]. EGFR ekson 20 mutatsioone (sh <i>exon20ins</i>) seostatakse resistentsusega [7-9,15] ning madala ravivastusega			

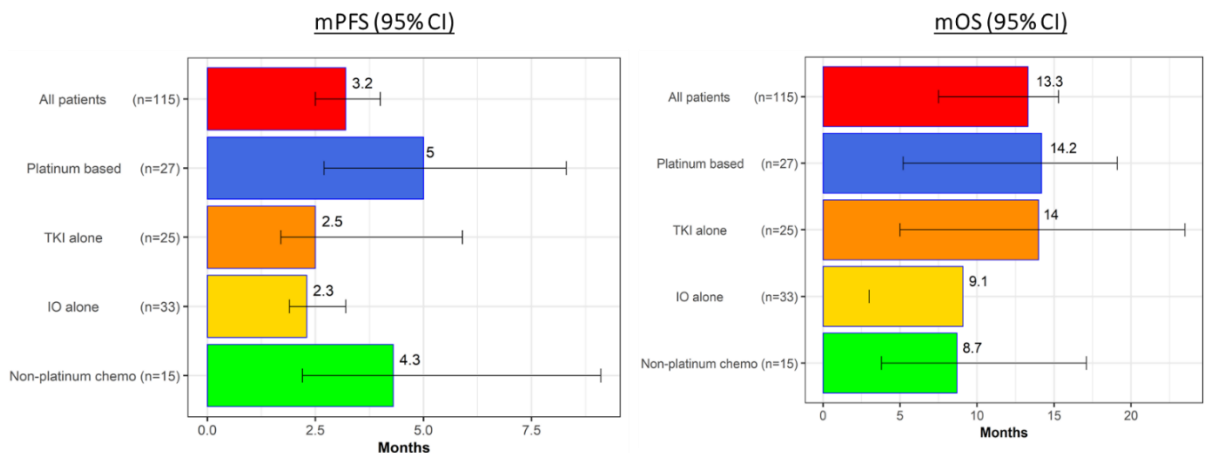
olemasolevate esimese või teise põlvkonna EGFR TKI-de (erlotiniib, gefitiniib ja afatiniib) suhtes [10,14].

Alljärgnevalt on ära toodud aastal 2020 publitseeritud Li et al poolt läbi viidud reaal-elu uuringu tulemused, mis demonstreerivad, et *exon20ins* mutatsioonidega patsientide esimese ja teise rea ravi tulemused on üldjuhul kehvad (joonis 3 ja 4) [21].

Joonis 6. Exon20ins patsientide 1. rea ravi tulemused vastavalt ravile.



Joonis 7. Exon20ins patsientide 2. rea ravi tulemused vastavalt ravile.



Lühendid: IO = immuno-onkoloogilised ravimid; mOS = mediaan üldine elulemus; mPFS = mediaan progressioonivaba elulemus; TKI = türosiini kinaasiinhibiitor.

Amivantamabi efektiivsus

Käesoleva taotluse punktis 4 ära toodud kliinilise uuringu CHRYSALIS (Park et al, 2021) tulemustel oli mediaan PFS ravil amivantamabiga 8,3 kuud (95% CI, 5,5 kuni 10,6) ja OS 22,8 kuud (95% CI, 14,6 kuni NR [pole veel saavutatud]).

Kui võrrelda neid tulemusi Li et al reaal-elu uuringu tulemustega, siis näeme, et amivantamabi ravi saanud patsientidel oli PFS 8,3 kuud ehk 3 korda pikem, kui hetkel Eestis peamiselt kasutusel oleva TKI-de raviskeemiga ja OS 22,8 kuud ehk 1,6 korda pikem, kui hetkel kasutusel oleva TKI-de raviskeemiga.

Vaata täpsemat võrdlust allolevast tabelist.

Tabel 3. PFS ja OS tulemuste võrdlus *exon20ins* populatsioonis erinevate ravidega

Ravi	Keskmine PFS (kuud)	Keskmine OS (kuud)
Amivantamab	8,3	22,8
Plaatina põhine keemiaravi	5,0	14,2
TKI	2,5	14,0
Immuno-onkoloogiline ravim	2,3	9,1
Mitte plaatina põhine keemiaravi	4,3	8,7

Ülaltoodud infot vaadates näeme, et amivantamabiga on nii PFS, kui ka OS oluliselt paremad, ehk siis amivantamab pikendab oluliselt antud patsientide elulemust ja haiguse progressioonivaba perioodi ning seeläbi parandab amivantamab oluliselt ka patsientide elukvaliteeti.

Amivantamab on hea ohutusprofiiliga

Amivantamabi sagedaseimad kõrvaltoimed on lööve, infusiooniga seotud kõrvaltoimed (mis üldjuhul esinevad vaid ravi alustamisel) ja paronühhia. Kõrvaltoimete tõttu vähendati amivantamabi doosi 13% patsientidest ja katkestasid amivantamabi ravi 4% patsientidest.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

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

Amivantamabi ravi peab läbi viima vähiravimite kasutamise kogemusega tervishoiutöötaja.

Amivantamabi peaks manustama tervishoiutöötaja, kes saab osutada kohest abi infusiooniga seotud kõrvaltoimete tekkimisel.

Enne ravi alustamist amivantamabiga tuleb kindlaks teha EGFR *exon20ins* mutatsiooni olemasolu valideeritud testmeetodi abil.

Soovitavad kaasnevad ravimid

Ravi eelselt (1. nädala 1. ja 2. päeval) on soovitatav manustada antihistamiinikume, antipüreetikume ja glükokortikosteroide, et vähendada infusiooniga seotud kõrvaltoimete riski (vaata alljärgnev tabel). Järgnevate dooside eelselt on soovitatav manustada antihistamiinikume ja antipüreetikume. Antiemeetikume võib manustada vastavalt vajadusele.

Tabel 4. Amivantambi eelravi annustamise skeem

Ravim	Doos	Manustamisviis	Soovitav manustamise aeg enne amivantamabi manustamist
Antihistamiinikum*	Difenhüdramiin (25 kuni 50 mg) või ekvivalent	Intravenoosne	15 kuni 30 minutit
		Suukaudne	30 kuni 60 minutit
Antipüreetikum*	Paratsetamool/ Atsetaminofeen (650 kuni 1000 mg)	Intravenoosne	15 kuni 30 minutit
		Suukaudne	30 kuni 60 minutit
Glükokortikosteroid‡	Deksametasoon (10 mg) või metüülprednisoloon (40 mg) või ekvivalent	Intravenoosne	45 kuni 60 minutit

* Nõutav kõikide annuste ajal

‡ Nõutav esmase annuse ajal (1. nädala 1. ja 2. päeval); valikuline järgnevate annuste ajal.

Amivantamabi manustamine

Amivantamabi annus määratakse vastavalt patsiendi kaalule ravi alustamisel (tabel 5). Esimesel neljal nädalal manustatakse amivantamabi kord nädalas; alates 5. nädalast manustatakse iga 2 nädala järel kuni progresseesioonini või talumatute kõrvaltoimete tekkeni.

Tabel 5. Amivantanab soovituslikud annused

Patsiendi kehakaal	Soovituslik annus	Viaalide arv
<80 kg	1050 mg	3
≥80 kg	1400 mg	4

Peale amivantamabi lahuse valmistamist tuleb infusioon manustada intravenoosselt. Esmane infusioon võtab sõltuvalt annusest 5-7 tundi; järgnevad infusioonid võtavad 2-4 tundi.

Ravi alustamisel tuleb infusiooniga seotud kõrvaltoimete esinemise sageduse tõttu amivantamabi 1. ja 2. nädalal manustada perifeerse veeni kaudu. Tsentraalse veeni kaudu võib manustada järgnevatel nädalatel, kui infusioonist põhjustatud kõrvaltoimete risk on väiksem.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetsete tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Onkoloogilist eriarstiabi osutavad tervishoiuasutused.
--	--

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Ambulatoorselt
--	----------------

7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Onkoloogia
--	------------

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Amivantamab ravi kestab kuni haiguse progressioonini.
--	---

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

Täiendav väljaõpe ei ole vajalik. Ravimit manustab infusiooni teel tervishoiutöötaja.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

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

Teenust saab kasutada koheselt. Täiendavat investeeringut vaja ei ole.

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

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		1 teenus ühele arvele	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	1	20	20
2. aasta	1	20	20
3. aasta	2	20	40
4. aasta	2	20	40
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
<p>Eestis haigestub igal aastal Eesti Vähiregistri andmetel kopsuvähki ligikaudu 700 inimest [1]. Mitteväikerakuline kopsuvähk (NSCLC, <i>non small cell lung cancer</i>) moodustab 85% kõigist kopsuvähi juhtudest [6,7], seega on NSCLC hinnanguline esinemissagedus Eestis 595 patsienti aastas.</p> <p>EGFR <i>exon20ins</i> on harvaesinev mutatsioon, moodustades 0,1% kuni 4% kõigist NSCLC juhtudest [10] ehk vahemikus <1 kuni 24 patsienti aastas. Toetudes viimaste aastate kliinilisele praktikale ja kasutades valdavalt PCR testimise meetodit, mis tuvastab keskmiselt pooled <i>exon20ins</i> mutatsioonid [11], on keskmine patsientide arv 1-2 patsienti aastas.</p>			

Mediaan PFS uuringus CHRYSALIS oli 8,3 kuud ehk 36 nädalat. Vastavalt amivantamabi manustamisskeemile (vt punkt 6.1) tähendab see 20 doosi patsiendi kohta.		
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>		
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>~ 60% raviarvetest</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>~ 40% raviarvetest</i>

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ei ole
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ei lisandu
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Uus teenus asendab osaliselt teenust 265R: <ul style="list-style-type: none"> TKI (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib) kaugelearenenud EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi ravis. Uue teenusega ravitakse EGFR ekson 20 insertioonidega patsiente, kes moodustavad 1%–2% NSCLC EGFR mutatsioonidest [6].
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Ei tähenda uusi ravijuhte.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas	Eriarsti korduv vastuvõtt 3004

<p>teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</p> <p>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</p>	
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</p>	Eriarsti korduv vastuvõtt 3004
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p> <p>Kas töövõimetuslehel kestvuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</p>	-
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	-

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügi hind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Esitab ravimitootja.

11.2. Tervishoiuökonoamilise analüüsi kokkuvõte

Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügilohoidjaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonoamiliseks hindamiseks¹, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

¹ https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

Esitab ravimitootja.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
-	-	-
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i> <i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut ning selgitada:</i> <i>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;</i> <i>2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;</i> <i>3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i>		
Valmisolek omaosaluse eest tasuda puudub.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Tervishoiuteenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline, kuna teenust saavad ordineerida ainult erialase väljaõppe saanud onkoloogid vastavalt registreeritud näidustusele.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Ebatõenäoline.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis¹ vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei mõjuta.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	

Amivantamab on näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise EGFR ekson 20 insertiooni mutatsioonidega NSCLC raviks täiskasvanutel, kelle haigus progresseerus platinumpõhise kemoteeraapia ajal või pärast seda.

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

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

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

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

1. Moores SL, Chiu ML, Bushey BS, Chevalier K, Luistro L, et al. A Novel Bispecific Antibody Targeting EGFR and cMet Is Effective against EGFR Inhibitor-Resistant Lung Tumors. *Cancer Res.* 2016 Jul 1;76(13):3942-53.
2. Labrijn AF, Meesters JI, de Goeij BE, van den Bremer ET, Neijssen J, et al. Efficient generation of stable bispecific IgG1 by controlled Fab-arm exchange. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013 Mar 26;110(13):5145-50.
3. Vijayaraghavan S, Lipfert L, Chevalier K, Bushey BS, Henley B, et al. Amivantamab (JNJ-61186372), an Fc Enhanced EGFR/cMet Bispecific Antibody, Induces Receptor Downmodulation and Antitumor Activity by Monocyte/Macrophage Trophocytosis. *Mol Cancer Ther.* 2020 Oct;19(10):2044-2056.
4. Wang Q, Yang S, Wang K, Sun SY. MET inhibitors for targeted therapy of EGFR TKI-resistant lung cancer. *J Hematol Oncol.* 2019 Jun 21;12(1):63.
5. Alan Altraja, Tanel Laisaar, Jana Jaal. Kopsuvähk. *Eesti Arst.* 2010;89(Lisa2):3
6. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5(3):288-300.
7. Vyse S, Huang PH. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2019;4(1):5.
8. Arcila ME, Nafa K, Chaft JE, et al. EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics. *Mol Cancer Ther.* 2013;12(2):220-229.
9. Oxnard GR, Lo PC, Nishino M, et al. Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions. *J Thorac Oncol.* 2013;8(2):179-184.
10. Burnett H, Emich H, Carroll C, Stapleton N, Mahadevia P, Li T. Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review. *PLOS ONE.* 2021;16(3):e0247620.
11. Bauml JM, Viteri S, Minchom A, et al. FP07.12. Underdiagnosis of EGFR Exon 20 Insertion Mutation Variants: Estimates from NGS-based Real-World Datasets. *Journal of Thoracic Oncology Vol. 16 No. 3S S208.*
12. Girard N, Bazhenova L, Minchom A, Ou S, Gadgeel S, Trigo J, et al. MA04.07 Comparative Clinical Outcomes for Patients with NSCLC Harboring EGFR Exon 20 Insertion Mutations and Common EGFR Mutations. *Journal of Thoracic Oncology.* 2021;16(3):S145-S6.
13. 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;29(Suppl 4):iv192-iv237.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines Version 7.2021 Non-Small Cell Lung Cancer. 2021.

15. Wang Y, Yang G, Li J, Xu H, Yang L, Xu F. Real-world treatment outcome of advanced Chinese NSCLC EGFR exon 20 insertion patients. American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2019.
16. Udagawa H, Matsumoto S, Ohe Y, et al. Clinical Outcome of Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR/HER2 Exon 20 Insertions Identified in the LC-SCRUM-Japan. World Conference on Lung Cancer (WCLC); 2019; Barcelona, Spain.
17. Dersarkissian M, Bhak R, Lin H, et al. Real-World Treatment Patterns and Survival in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Exon 20 Insertion Mutations. World Conference on Lung Cancer (WCLC); 2019; Barcelona, Spain.
18. Chen D, Song Z, Cheng G. Clinical efficacy of first-generation EGFR-TKIs in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR exon 20 mutations. *OncoTargets and Therapy*. 2016;9:4181-4186.
19. Kim TM, Ock C-Y, Kim M, et al. Phase II study of osimertinib in NSCLC patients with EGFR exon 20 insertion mutation: A multicenter trial of the Korean Cancer Study Group (LU17-19). European Society for Medical Oncology (ESMO); 2019; Barcelona, Spain.
20. Naidoo J, Sima CS, Rodriguez K, et al. Epidermal growth factor receptor exon 20 insertions in advanced lung adenocarcinomas: Clinical outcomes and response to erlotinib. *Cancer*. 2015;121(18):3212-3220.
21. Li G, Backenroth D, Li T, Murphy S, Londhe A, Mahadevia P. EGFR Exon 20 Insertion Mutations – Prognostic and Predictive Value in Advanced Non-small Cell Lung Cancer, a RWD Study 2020.
22. Park K, Haura E B, Leighl N B, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2021.
23. Janssen. Clinical overview. Chrysalis Patient Populations Efficacy Comparison. 2021. *Konfidentsiaalne, mitte avalikustada*
24. Naidoo J, Sima CS, Rodriguez K, et al. Epidermal growth factor receptor exon 20 insertions in advanced lung adenocarcinomas: Clinical outcomes and response to erlotinib. *Cancer*. 2015;121(18):3212-3220.

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