

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Kõrgriski neuroblastoomi immuunravi beetadinutuksimabi, isotretinoiidi ja interleukiin-2-ga
Taotluse number	1285
Kuupäev	29.06.18

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Käesoleva taotluse sisuks on uue teenuse lisamine tervishoiuteenuste loetellu, mis võimaldaks kõrgriski neuroblastoomi korral kasutada ravi beetadinutuksimabi, isotretinoiini ja intreleukiin-2-ga. Uue teenuse eesmärk on siirdamisjärgse retsidiivi tõenäosuse vähendamine ning üldise elulemuse pikendamine. Praegu kehtiva rahastuse tingimustes ei ole neuroblastoomi säilitusravi ega taastekkinud haiguse ravi kompenseeritud. Antud teenuse lisamise aluseks on 2010 aastal publitseeritud III faasi uuring ANBL0032 ning 2017 aastal kirjeldatud APN311- 302 uuringu tulemused. [1;9]

Taotluse meditsiiniline näidustus on igati põhjendatud ja vastavuses ravimi registreeritud näidustusega. Antud ravi on näidustatud kõrgriskiga neuroblastoomi raviks 12-kuustel ja vanematel patsientidel, kes on varem saanud induktsioon-keemiaravi, millega on saavutatud vähemalt osaline ravivastus ning on saanud müeloablatiivset ravi koos tüvirakkude siirdamisega. Samuti on ravi näidustatud taastekkinud või refraktaarse neuroblastoomi korral. [8]

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Neuroblastoom on sümpaatilisest närvisüsteemist lähtunud harvikaigus ning kõige sagedasem ekstrakraniaalne soliidtuumor lastel, 50% juhtudest on tegemist kõrgriski kasvajaga, mida iseloomustab haiguse agressiivne kulg ning halb pikaajaline elulemus. Vaatamata intensiivsele multimodaalsele ravile enam kui 50%-l patsientidest haigus retsidiiveerub ning patsiendid surevad kasvaja leviku tõttu. [1-5]

2014. aastal registreeriti Eestis 36 uut vähijuhtu lastel ning neuroblastoom ja ganglioneuroblastoom moodustas 2,8% kõikidest esmasjuhtudest. 2014 aastal diagnoositi Eestis esmaselt neuroblastoom või ganglioneuroblastoom 1 lapsel.[7]

Beetadinutuksimab on monoklonaalne kimäärne IgG1 antikeha, mis seondub spetsiifiliselt disialogangliosiid 2 (GD2) süsivesinikrühmaga, mis on üleekspressioonitud neuroblastoomirakkude pinnal. Beetadinutuksimabi ning dinutuksimabil toodetakse erinevates rakuliinides, kuid ravimid ei erine oluliselt ohutuse ega efektiivsuse poolest, mistõttu on dinutuksimabi kasutamisel saadud tulemused üle kantavad beetadinutuksimabile. [8;11;12]

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

Käesoleva taotluse esitamise aluseks on III faasi randomiseeritud uuring: Phase III Randomized Study of Chimeric Antibody 14.18 (Ch14.18) in High Risk Neuroblastoma Following Myeloablative Therapy and Autologous Stem Cell Rescue, mille tulemused on avaldatud 2010 aastal ajakirjas The New England Journal of Medicine (NEJM) (ANBL0032; ClinicalTrials.gov number NCT00026312) ning 2017 aastal Euroopa Ravimiameti raportis (EMA Assessment report Dinutuximab beta Apeiron) kirjeldatud randomiseeritud III faasi uuring: APN311- 302 (HR-NBL-1/SIOPEN). [1;9]

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Uuringusse kaasati 226 kõrgriski neuroblastoomiga patseinti, kellel oli ravivastus peale induktsioonravi ja oli teostatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine. Patseendid randomiseeriti 1:1-le saamaks standardravi (6 ravikuuri isotretinoiidiga) või immuunravi (6 ravikuuri isotretinoiidiga ja samaaegselt 5 kuuri dinutuksimabiga koos GM-CSF ja interleukin-2-ga). Puudusid olulised erinevused uuringugruppide lõikes.</p> <p>Antud uuringus oli 25 biopsial kinnitunud residuaalse haigusega patseinti peale autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist, kes said mitterandomiseeritult immuunravi. Käesolevate patsientide andmed on eemaldatud esmasest analüüsist.</p> <p>Beetadinutuksimaabi ja isotretinoiini säilitusravi otsest võrdlusuuringut ei ole, kuid käesolev uuring on kaudseks võrdluseks. Tegemist on olulise kliinilist efektiivsust hindava randomiseeritud uuringuga, mis on muutnud kõrgriski neuroblastoomi haigete käsitlust. Uuringusse kaasamise kriteeriumid on asjakohased ning sihtgrupi karakteristikud kirjeldavad kõrgriski neuroblastoomi näitajaid.</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>113 patsienti randomiseeriti saamaks immuunravi:</p> <p>Dinutuksimaab 25 mg/m² päevas iga 4-nädalase tsükli neljal päeval, kokku viis tsüklit.</p> <p>Isotretinoiin 160 mg/m² päevas iga tsükli kahel viimasel nädalal, kokku 6 tsüklit.</p>

	<p>GM-CSF 250 µg/m² päevas, 14 päeva 1, 3 ja 5 tsükli jooksul</p> <p>Interleukiin-2, 3 x 10⁶ ühikut/m² päevas neli päeva tsükli esimesel nädalal ja 4,5 x 10⁶ ühikut/m² päevas neli päeva tsükli teisel nädalal 2 ja 4 tsükli jooksul</p>
<p>Võrdlusravi</p> <p><i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i></p>	<p>113 patseinti randomiseeriti standardravi gruppi:</p> <p>Isotretinoiin 160 mg/m² päevas iga 4-nädalase tsükli kahel nädalal, kokku 6 tsükli.</p> <p>Varasemate kliiniliste uuringute andmetele tuginedes oli isotretinoiin kõige sobivam võrdlusravi.</p>
<p>Uuringu pikkus</p>	<p>Jälgimisaja mediaan oli 2,1 aastat (vahemik 4 päeva kuni 6,9 aastat).</p> <p>Uuring lõpetati enneaegselt 2009 aastal baseerudes <i>Data and Safety Monitoring Committee</i> hinnangul, et immuunravi oli täitnud eeldefineeritud kriteeriumid ning tõestanud immuunravi paremust võrreldes standardravi grupiga, kuid see ei olnud siiski põhjendatud ning antud aspekti tuleb tulemuste interpreteerimisel arvesse võtta.</p> <p>Uuringu tulemused (2 a EFS ja OS) on publitseeritud 2010 aastal, 2014 a analüüsi ei ole publitseeritud, kuid andmed on kasutatud Euroopa Ravimiameti poolt.</p>
<p>Esmane tulemusnäitaja</p> <p><i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Esmaseks tulemusnäitajaks oli sündmustevaba elulemus (ingl <i>event-free survival, EFS</i>), aeg randomiseerimisest haiguse taastekkeni, progressioonini, sekundaarse kasvaja tekkeni, surmani või viimase kontaktini patseindiga</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>2 aasta sündmustevaba elulemus oli 66±5% immuunravi grupis ja 46±5% standardravi grupis (P = 0.01), mis on nii statistiliselt kui kliiniliselt oluline tulemus.</p>

<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Teiseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus (ingl <i>overall survival</i>, OS), aeg randomiseerimisest surmani või viimase kontaktini patsiendiga. Üldine elulemus on parim tulemusnäitaja ravi efektiivsuse hindamiseks.</p> <p>Sündmustevaba elulemus mitterandomiseeritult immuunravi saanud patsientidel</p> <p>Teostatud ravikuuride arv (1-6 kuuri) Toksilisus (Grade 3 ja kõrgem)</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>2 aasta üldine elulemus oli 86±4% immuunravi grupis ja 75±5% standardravi grupis (P = 0.02), mis on statistiliselt oluline.</p> <p>2 aasta üldine elulemus mitterandomiseeritult immuunravi saanud patsientidel oli 76±9% (10 surma haiguse tõttu)</p> <p>2- aasta sündmustevaba elulemus mitterandomiseeritult immuunravi saanud patsientidel 36±10% (16 sündmust)</p> <p>NICE-le esitati ravimtootja poolt kohandatud kaudse võrdluse andmed, kus kasutati ANBL0032 ja APN311-302 uuringu andmeid ning võrdluse tulemused näitasid, et beetadinutuksimab parandas nii üldist kui ka sündmusvaba elulemust võrreldes isotretinoiiniga.</p>
<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloolest, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Antud III faasi uuring võrdleb beetadinutuksimab ja isotretinoiin ravi (n=189) ning beetadinutuksimab, isotretinoiin ravi koos interleukin-2-ga. (n=190). Uuringusse kaasati kõrgriski neuroblastoomi patsiendid, et hinnata minimaalresiduaalhaiguse kontrolli antud raviga peale intensiivset keemiaravi, müeloablasiiivset ravi koos autoloogsete tüvirakkude siirdamise ning kiiritusraviga.</p>

	<p>APN311-302 on parim olemasoleva tõenduspõhisusega uuring kõrgriski neuroblastoomi ravist beetadinutuksimabiga. Puudusid olulised erinevused antud uuringugruppide lõikes ning uuringusse kaasamise kriteeriumid on asjakohased.</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>190 patsienti randomiseeriti saamaks ravi beetadinutuksimab, isoretinoiin ja interleukin-2-ga:</p> <p>Isoretinoiin 160 mg/m²päevas iga tsüklis 14 päeva, kokku 6 tsüklit. Dinutuksimaab 20 mg/m² päevas iga tsüklis viiel päeval päeval, kokku viis tsüklit.</p> <p>IL-2 6 milj/ühikut päevas viiel päeval 3, 7, 11, 15 ja 19 ravinädalal, 6 milj/ühikut päevas viiel päeval algusega 2 tundi peale antikeha infusiooni lõppu 4, 8, 12, 16 ja 20 ravinädalal.</p>
<p>Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i></p>	<p>189 patsienti randomiseeriti saamaks ravi beetadinutuksimabi ja isoretinoiiniga:</p> <p>Isoretinoiin 160 mg/m²päevas iga tsüklis 14 päeva, kokku 6 tsüklit. Dinutuksimaab 20 mg/m² päevas iga tsüklis viiel päeval päeval, kokku viis tsüklit.</p>
<p>Uuringu pikkus</p>	<p>Uuringusse värbamise periood oli 4 aastat ning minimaalne jälgimisaeg 2 aastat.</p>
<p>Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Esmaseks tulemusnäitajaks oli 3 aasta sündmustevaba elulemus (ingl <i>event-free survival, EFS</i>), haiguse progressioon/taasteke, surm või sekundaarse kasvaja teke.</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>3 aasta sündmustevaba elulemus oli 55,4% beetadinutuksimab ja isoretinoiin grupis ilma inteleukiin- 2-ta ning 61,2% koos interleukin-2-ga. Erinevus ei olnud statsistiliselt oluline (p=0.3202).</p>

<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Teiseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus (ingl <i>overall survival</i>, OS)</p> <p>Kumulatiivne retsidiveerumine/ progresseerumine</p> <p>Kumulatiivne surmade hulk</p> <p>Üldine ravivastus</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>3 aasta üldine elulemus oli 64,1% beetadinutuksimabi ja isotretinoiini grupis ilma interleukiin-2-ga ning 69,1% koos interleukiin-2-ga. Antud erinevus ei olnud statsistiliselt oluline ($p=0.6114$).</p>

Taastekkinud ja refraktaarse kõrgriski neuroblastoomi patsientide ravi tõendus põhjus beetadinutuksimabi, isotretinoiini ja interleukiin-2-ga pärineb kahest vaatlusuuringust: APN311-303 ja APN311-202. APN311-303 uuringus osales 54 patsienti ning APN311-202 uuringus 44 patsienti, mõlemas uuringus ordineeriti beetadinutuksimabi annuses 10 mg/m^2 ööpäevas kümnapäevase püsiinfusioonina ja viienädalase ravikuurina samal ajal koos subkutaanse IL-2-ga ($6 \times 10^6 \text{ RÜ/m}^2$ ööpäevas, mida manustati iga ravikuuri 1. kuni 5. päeval ja 8. kuni 12. päeval) ja millele järgnes suukaudne ravi isotretinoiiniga (160 mg/m^2 ööpäevas 14 päeval ravikuuri kohta). Uuringutes osales kokku 98 patsienti, kellest 40-l oli diagnoositud primaarne refraktaarne neuroblastoom, 49-l patsiendil taastekkinud neuroblastoom ning 9 patsienti kaasati uuringusse pärast esmaavaliku ravi.

Üldise ravivastuse määr (osaline + täielik ravivastus) oli 36% (95% UI 25-48). APN311-303 uuringu 3 aasta sündmusvaba elulemus oli taastekkinud haiguse korral 24.1% ning 29.1% ravirefraktaarse neuroblastoomi puhul. APN311-202 uuringu andmed vastavalt 36.8% ning 44.6%. 3 aasta üldine elulemus APN311-303 uuringus oli taastekkinud haiguse korral 54.7% ning 69.8% ravirefraktaarse neuroblastoomi puhul. APN311-202 uuringu andmed vastavalt 42.1% ning 62.5%.

Antud tulemusi peab interpreteerima ettevaatusega, sest tegemist on jälgimisuuringutega ning patseintide arvud igas subgrupis väikesed. Kui patseint on juba saanud säilitusravi esimeses raviliinis beetadinutuksimaabiga, siis ei ole antud ravi taaslustamine näidustatud. [8;11;12]

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud kõrvaltoimete kokkuvõtte kajastab adekvaatselt kliinilises uuringus raporteeritud kõrvaltoimeid ja vajalikku premedikatsiooni analgeetikumitega. Peamised kõrvaltoimed ANBL0032 uuringu immuunravi (dinutuksimabi, isotretinoiidi, GM-CSF ja interleukin-2-ga) grupis olid neuropaatiline valu (52%), infektsioon (39%), palavik neutropeeniata (39%), hüpokaleemia (35%), ülitundlikkus (25%), hüponatreemia (23%), alaniinaminotransferaasi tõus (23%), äge kapilaarlekke sündroom (23%) ja hüpotensioon (18%). Peamine kõrvaltoime isotretinoiini säilitusravi puhul oli infektsioon (22%). Raporteeritud kõrvaltoimeid on tõsised, kuid enamasti akuutse loomuga ja iseeneslikult taanduvad ravikatkestamise järgselt. [1]

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Dinutuksimab sai müügiloo 2015 aastal Ameerika Ühendriikide Toidu- ja raviameti (FDA) ning Euroopa Raviameti (EMA) poolt, millel oli Euroopa Liidus müügiluba kuni 20. märtsini 2017.

2017 aastast on müügiluba beetadintuksimabil, mis on Euroopa Raviameti poolt kinnitatud kõrgriski neuroblastoomi soovituslik raviosa. [13]

6. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses esitatud ja ANBL0032 uuringu standardravil isotretinoiinil on 50% soodustus Eesti Haigekassa poolt, kuid dokumenteeritud kõrgriski neuroblastoomi näidustus puudub.

CCG-3891 uuring kinnitas isotretinoiini efektiivsust kõrgriski neuroblastoomi säilitusravis. Antud uuringus patsiendid randomiseeriti autoloogse luuüdi siirdamise või keemiaravi gruppi ning järgnevas raviks isotretinoiiniga või ilma. 5 aasta EFS oli kõrgem isotretinoiini grupis ($42\% \pm 5\%$ v $31\% \pm 5\%$), kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline ($p=0.12$). 5 aasta üldine elulemus oli $50\% \pm 5\%$ patseintidel, kes said säilitusravi isotretinoiidiga ($n=130$) ning $39\% \pm 5\%$ ilma säilitusravita grupis ($n=128$) ($p=0.1946$ log-rank test; $p=0.0006$ log(-log(.)) 5 aasta OS oli $59\% \pm 8\%$ patseintidel, kes randomiseeritud autoloogse siirdamise ja isotretinoiini säilitusravi gruppi ($n=50$) ning $41\% \pm 7\%$ autoloogse siirdamise ja isotretinoiini säilitusravita grupis ($n=48$). Keemiaravi ja isotretinoiini säilitusravi grupis ($n=52$) $38\% \pm 7\%$ ning $36\% \pm 7\%$ keemiaravi ja isotretinoiinita grupis ($n=53$), $p<0.01$. [10]

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

Taotletav teenus ei kajastu veel üheski taotlejale kättesaadavas ravijuhises, kuid CCLG (*Children's Cancer and Leukaemia Group*) ja SIP (*Neuroblastoma Special Interest Group*) on avaldanud deklaratsiooni, kus isotretinoiini ja immuunravi kombinatsiooni peetakse standardraviks kõrgriski neuroblastoomiga patsientidel müeloablatiivse ravi järel. [13]

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Dinutuksimaab on intravenoosne ravim, mille ordineerimine toimub ainult haiglas. Ravi koosneb viiest järjestikusest ravikuurist ning kui dinutuksimaabi kombineeritakse IL-2-ga, siis tuleb seda manustada nahaaluste süstetena. Ravi läbiviimine eeldab arstivisiiti koos vereanalüüside, intravenoosse keemiaravi valmistamise ja manustamisega. Ravi läbiviimiseks vajalikud tingimused on standardsed ja olemas kõigis onkoloogia ja hematoloogia raviüksustes. Võrreldes praeguse kehtiva olukorraga suureneb patsientide hospitaliseerimise aeg ja lisanduvad ravimi manustamise kulud.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: Tartu Ülikooli Kliinikum, Tallinna Lastehaigla/Põhja-Eesti Regionaalhaigla

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: statsionaarne

9.3. Raviarve eriala: hematoloogia/onkoloogia

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

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: puudub täiendava väljaõppe vajadus

9.6. Teenuseosutaja valmisolek: olemas

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eestis on seni kirjeldatud ravi saanud 2 kõrgriski neuroblastoomiga patsienti Tallinna Lastehaiglas, mille tulemusena on mõlemad patsiendid haigusvabad. Ravimit peab manustama tervishoiutöötaja, kes on saanud ettevalmistuse raskete allergiliste reaktsioonide raviks keskkonnas, kus on kohe kättesaadavad kõik elustamisteenused. Antud ravi viiakse Eestis läbi keemiaravi manustamise pädevust omavates keskustes, kus ravi teostamiseks vajalikud tingimused on standardsed ja onkoloogide/hematoloogide varasem kogemus on piisav vastava ravi läbiviimiseks.

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

Taotluses esitatud patsientide arv 1 aastal on igati adekvaatne, tuginedes TAI ja Vähiregistri andmetele. Haigete kumuleerumist järgnevateks aastateks pole ette näha, kuna ravi pikkus on fikseeritud,

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule – Suureneb hospitaliseerimise aeg ning lisanduvad ravimite manustamisega seotud kulud.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule - Suureneb hospitaliseerimise aeg ning lisanduvad ravimi manustamisega seotud kulud.

- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? – Hetkel puudub Eestis rahastus kõrgriski neuroblastoomi säilitusraviks ning teenus ei asenda ühtegi olemasolevat tervishoiuteenust.
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? - Taotletava teenuse puhul on tegemist uute ravijuhtudega
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusena kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. – Pole asjakohane, kaasnevad tervishoiuteenused sõltuvad patseindi seisundist ning haiguse kulust.
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. – Pole asjakohane.
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele – Pole asjakohane, tegemist on lapspatientidega, kes ei ole töövõimelisse ikka veel jõudnud.
- 13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**
- Arvestades, et tegemist on pahaloomulise kasvajaga, siis ei ole patsiendi omaosalus põhjendatud.
- 14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**
- Arvestades, et tegemist on pahaloomulise kasvaja raviga ja patsientidega, kes on eelnevalt läbinud intensiivse multimodaalse ravi, siis teenuse väärkasutamise tõenäosus on väike.
- 15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**
- Beetadinutuksimaabi on monoklonaalse antikehaga, mistõttu individuaalsed geneetilised erinevused ravimeid metaboliseerivates ensüümides jm ei oma antud juhul ravimi eliminatsioonis olulist tähtsust. Beetadinutuksimaab on vastunäidustatud ägeda 3. või 4. raskusastme või kroonilise siirik peremehe vastu haiguse (ingl. *graft-versus-host disease*) korral. Andmed neeru- ja maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad. [8]
- 16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**
- Immuunravi beetadinutuksimabi, isotretinoiidi ja interleukiin-2-ga pikendas oluliselt kõrgriski neuroblastoomi patsientide elulemust. Arvestades haiguse agressiivset iseloomu ja noorte patsientide võimalust tervistumisele, siis on see kliiniliselt väga oluline tulemus.
- Arvestades patsientide äärmiselt väikest arvu ning ravi efektiivsust, siis teenuse kohaldamine kitsamale patsientide populatsioonile pole õigustatud. Ravi sobivuse otsus peab olema arstlik.
- 17. Kokkuvõte**

Käesolev taotlus on esitatud beetadinutuksimabi, isotretinoiidi ja interleukiin ravi lisamiseks kõrgriski neuroblastoomiga haigetele. Antud ravi on näidustatud kõrgriskiga neuroblastoomi raviks 12-kuustel ja vanematel patsientidel, kes on varem saanud induktsioon-keemiaravi, millega on saavutatud vähemalt osaline ravivastus, ning on saanud müeloablatiivset ravi koos tüvirakkude siirdamisega. Samuti on ravi näidustatud taastekkinud või refraktaarse neuroblastoomi korral. On olemas selge vajadus kõrgriski neuroblastoomi täiendavateks ravivõimalusteks.

Taotluse aluseks on 2010 aastal publitseeritud III faasi uuring ANBL0032 ja 2017 aastal kirjeldatud APN311-302 uuringu tulemused ning eelpool kirjeldatud kaks vaatlusuuringut: APN311-303 ja APN311-202 .

ANBL0032 uuringutulemuste alusel pikendas säilitusravi 2 aasta üldist elulemust $86\pm 4\%$ v $75\pm 5\%$ ning arvestades haiguse agressiivset iseloomu ja noorte patsientide võimalust tervistumisele, siis on see kliiniliselt väga oluline tulemus. Ravimtootja poolt NICE-le esitatud kohandatud kaudse võrdluse andmed, kus kasutati ANBL0032 ja APN311-302 uuringu tulemusi, näitasid, et beetadinutuksimab parandas nii üldist kui ka sündmusvaba elulemust võrreldes isotretinoiiniga.

CCLG (Children`s Cancer and Leukaemia Group) ja SIP (Neuroblastoma Special Interest Group) on avaldanud deklaratsiooni, kus isotretinoiini ja immuunravi kombinatsiooni peetakse standardraviks kõrgriski neuroblastoomiga patsientidel müeloablatiivse ravi järel. Ravi kõrvaltoimed on tõsised, kuid enamjaolt akuutse loomuga ja iseeneslikult taanduvad ravikatkestamise järgselt.

Eeldatav ravi vajavate patsientide arv on maksimaalselt 1 patsient aastas ning tõenäoliselt on see arv väiksem, arvestades neuroblastoomi madalat esinemissagedust, millest kõrgriski patsiendid moodustavad 50%. Kui patseint on juba saanud säilitusravi esimeses raviliinis beetadinutuksimaabiga, siis ei ole antud ravi taasalustamine enam näidustatud.

Käesoleva hinnangu koostaja on vajadusel nõus esitama täiendavaid lisaandmeid.

18. Kasutatud kirjandus

1. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak F, et al. Anti-GD2 antibody with GM- CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010;363:1324–1334.
2. Ries L, Smith M, Gurney J, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: united States SEER Program 1975–1995, National Cancer Institute, SEER Program. Bethesda (MD): NIH Pub; 1999. p. 99–4649.
3. Stiller CA, Parkin DM. International variations in the incidence of neuroblastoma. *Int J Cancer.* 1992;52:538–543.
4. Heck JE, Ritz B, Hung RJ, et al. The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009;23:125–143.
5. Irwin MS, Park JR. Neuroblastoma: paradigm for precision medicine. *Pediatr Clin NA.* 2015;62:225–256.

6. Sarah B. Whittle, Valeria Smith, Erin Doherty, Sibö Zhao, Scott McCarty & Peter E. Zage (2017) Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma, *Expert Review of Anticancer Therapy*, 17:4, 369-386, DOI: 10.1080/14737140.2017.1285230
7. http://www.tai.ee/images/PDF/TSO_Viited_/V%C3%A4hihaigestumus_Eestis_2014.pdf
8. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/003918/WC500227724.pdf
9. Assessment report Dinutuximab beta Apeiron European Medicines Agency, 2017
10. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: A Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2009;27:1007– 1013.
11. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag507/documents/committee-papers>
12. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003918/WC500227726.pdf
13. <http://www.esmo.org/Oncology-News/EMA-Recommends-Granting-a-Marketing-Authorisation-Under-Exceptional-Circumstances-for-Dinutuximab-beta-Apeiron>
14. Treatment and management of newly diagnosed patients with high-risk neuroblastoma (not patients currently registered on HR-NBL-1) Statement from CCLG Neuroblastoma SIG: M Elliott, J Gray, D Tweddle, M Gaze et al June 2017:
https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/Treatment_and_management_of_newly_diagnosed_HRNB_Jun_17.pdf