

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Kõgriski neuroblastoomi immuunravi beetadinutuksimabi, isotretinoiini ja interleukiin-2-ga.
Taotluse number	1285
Kuupäev	juuni 2018

1. Lühikokkuvõte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Kõgriski neuroblastoomi immuunravi beetadinutuksimabi, isotretinoiini ja interleukiin-2-ga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Taotletava teenuse eesmärk on kõgriski neuroblastoomi siirdamisjärgse retsidiivi tõenäosuse vähendamine ja sellega üldise elulemuse pikendamine.

Neuroblastoom on lastel kõige sagedasem ekstrakraniaalne soliidtuumor, moodustades 7% alla 15-aastaste laste pahaloomulistest kasvajatest. Neuroblastoom on neuroendokriinne kasvaja, mida iseloomustab ilmumine noores eas: 90% kasvajatest tekib alla 10-aastastel lastel ja vanuse mediaan diagnoosimisel on 18 kuud. Neuroblastoomi kliinilised sümptomid on otseselt seotud primaarse kasvaja ja metastaaside asukohaga. Kõige pahaloomulisema kasvajaga on tegemist MYCN onkogeeni amplifikatsiooni korral, mida seostatakse halva elulemusega ka lokaalse haiguse korral. Neuroblastoom on väga heterogeenne haigus, ligi 50% juhtudest on tegemist kõrge riskiga fenotüübiga, mida iseloomustab kaugelearenenud kasvaja ja halb pikaajaline elulemus. Neuroblastoom moodustab 12% kõikidest kasvajaga seotud surmajuhtudest alla 15-aastastel lastel.^{1,2,3}

Taotleja selgituse järgi on kõgrisk defineeritud kui:

- MYCN onkogeeni amplifikatsiooniga 2, 3, 4 või 4s staadiumi (INSS (*International Neuroblastoma Staging System*) järgi) neuroblastoom;
- MYCN amplifikatsioonita 4 staadiumi neuroblastoom vanuses ≥ 12 elukuud ja patsientidel vanuses 12-18 elukuud segmentaarsete kromosomaalsete alternatsioonide korral.

Ravimi omaduste kokkuvõtte⁴ alusel on Qarziba (beetadinutuksimab) näidustatud

- kõgriskiga neuroblastoomi raviks 12-kuustel ja vanematel patsientidel, kes on varem saanud induktsioon-keemiaravi, millega on saavutatud vähemalt osaline ravivastus, ning kes on seejärel saanud müeloablatiivset ravi koos vereloome tüvirakkude siirdamisega;
- patsientidel, kel on anamneesis taastekinud või refraktoorne neuroblastoom koos residuaalse haigusega või ilma. Enne taastekinud neuroblastoomi ravimist peab iga aktiivselt progresseerunud haigus olema stabiliseeritud muude sobivate ravimeetodite abil.

Patsientidel, kellel on anamneesis taastekinud/refraktoorne haigus, ja patsientidel, kellel esmavaliku raviga ei ole saavutatud täielikku ravivastust, tuleb Qarzibai kombineerida interleukiin-2-ga (IL-2).

Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse lisamist loetellu beetadinutuksimabi ametlikel näidustustel.

1.2. Taotletav teenus

Beetadinutuksimab on monoklonaalne kimäärne IgG1 antikeha, mis seondub spetsiifiliselt disialogangliosiid 2 (GD2) süsivesinikrühmaga, mis on üleekspresseeritud neuroblastoomirakkude pinnal.⁴ Taotluse järgi saab beetadinutuksimabi aktiivsust suurendada, kasutades teda kombinatsioonis interleukiin-2-ga, võimendades sellega antikeha poolt vahendatud tsütotoksilisust.

Beetadinutuksimabi efektiivsust taastekkinud ja refraktoorse kõrgriski neuroblastoomiga patsientide ravis on hinnatud kahes ühe ravirühmaga vaatlusuuringus (APN311-303 ja APN311-202), milles manustati beetadinutuksimabi koos IL-2-ga, millele järgnes suukaudne ravi isotretinoiiniga. Uuringutes osales kokku 98 patsienti, neist 40 patsiendil oli primaarne refraktoorne neuroblastoom ja 49 patsiendil taastekkinud neuroblastoom, lisaks kaasati 9 patsienti pärast esmavaliku ravi. Sündmusvaba ja üldise elulemuse määrad on haiguse tüüpide kaupa esitatud tabelis 1. Üldise ravivastuse määr (täielik + osaline ravivastus) oli algtasemel haiguse tunnusega patsientidel 36% (95% UI 25-48), sh refraktoorse haigusega patsientidel 41% (95% UI 23-57) ja taastekkinud haigusega patsientidel 29% (95% UI 15-46).⁴

Tabel 1. Sündmusvaba ja üldise elulemuse määrad taastekkinud ja refraktoorse haigusega patsientidel.⁴

		APN311-303 (n = 29)	APN311-202 (n = 19)	APN311-303 (n = 15)	APN311-202 (n = 25)
		Taastekkinud haigusega patsiendid		Refraktoorse haigusega patsiendid	
Sündmusvaba elulemus	1 aasta	45%	42%	58%	60%
	2 aastat	31%	37%	29%	56%
Üldine elulemus	1 aasta	90%	74%	93%	100%
	2 aastat	69%	42%	70%	78%

Kolmandasse uuringusse (APN311-302) kaasati kõrgriski neuroblastoomiga patsiendid pärast seda, kui nad olid saanud sissejuhatavat keemiaravi, millega saavutati vähemalt osaline ravivastus. Seejärel said nad müeloablatiivset ravi ja neile siirati tüvirakud. Beetadinutuksimabi manustati viiel järjestikusel päeval annuses 20 mg/m² ööpäevas 8-tunnise intravenoosse infusioonina ja viienädalase ravikuurina koos isotretinoiiniga ning koos subkutaanse IL-2-ga või ilma. Uuringusse randomiseeriti ja ravi said kokku 370 patsienti. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli 3 aasta sündmusvaba elulemus ja teine tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Tabelis 2 on esitatud sündmusvaba ja üldise elulemuse määrad sõltuvalt haiguse tunnustest algtasemel. Patsientidel, kellel algtasemel haiguse tunnused puudusid, ei parandanud IL-2 lisamine sündmusvaba elulemust ega üldist elulemust.⁴

Tabel 2. Sündmusvaba elulemuse ja üldise elulemuse määrad patsientidel, kellel algtasemel haiguse tunnused puudusid (täielik ravivastus algsele ravile) või esinesid (mittetäielik ravivastus algsele ravile).⁴

		Ilma IL-2-ta			Koos IL-2-ga		
		1 aasta	2 aastat	3 aastat	1 aasta	2 aastat	3 aastat
Sündmusvaba elulemus	algtasemel haiguse tunnused puudusid	77%	67%	62%	73%	70%	66%
	esinesid algtasemel haiguse tunnused	67%	58%	46%	72%	62%	54%
Üldine elulemus	algtasemel haiguse tunnused puudusid	89%	78%	71%	89%	78%	72%
	esinesid algtasemel haiguse tunnused	83%	73%	54%	86%	71%	63%

Euroopa Ravimiameti hindamisaruande⁵ järgi on beetadinutuksimabil (ch14.18/CHO) sama aminohapete järjestus kui dinutuksimabil (ch14.18, ravimpreparaat Unituxin), mis omas Euroopa Liidus müügiluba kuni 20. märtsini 2017. Nimetatud toimeaineid toodetakse erinevates rakuliinides erineva tootmisprotsessi järgi, mistõttu on neil veidi erinev glükosüleerimisprofiil, kuid toimeained ei erine märkimisväärselt ohutuse ega efektiivsuse poolest, mistõttu ei pea Euroopa Ravimiamet beetadinutuksimabi uueks toimeaineks (*new active substance*). Taotleja hinnangul on dinutuksimabi kasutamisel saadud tulemused üheselt üle kantavad taotletava ravimiteenuse korral kasutatavale beetadinutuksimabile. Eelnevast tulenevalt on kohane kajastada ka III faasi randomiseeritud uuringut ANBL0032¹, milles hinnati, kas dinutuksimabi, granulotsüütide ja makrofaagide kolooniat stimuleeriva faktori (GM-CSF) ja IL-2 lisamine standardravile isotretinoiiniga parandab elulemust kõrgriski neuroblastoomi korral. 226 patsienti, kes olid induktsioon-keemiaravi järel saavutanud vähemalt osalise ravivastuse, millele järgnes autoloogsete tüvirakkude siirdamine ja radioterapia, randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas standardravi (6 tsüklit isotretinoiiniga) või immuunravi (6 isotretinoiini tsüklit ja 5 samaaegset dinutuksimabi tsüklit kombinatsioonis vaheldumisi GM-CSF ja IL-2-ga). Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sündmusvaba elulemus, peamine teisene efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus. 3-aastase jälgimisperioodi jooksul oli sündmusvaba elulemuse määr standardravi grupis 48,1% (95% UI 38,4-57,8), immuunravi grupis 62,9% (54,0-71,9), sündmusvaba elulemuse määra erinevus ei olnud statistiliselt oluline (p-väärtus 0,1016). Üldise elulemuse määr sama jälgimisperioodi jooksul oli standardravi grupis 67,4% (95% UI 58,3-76,5), immuunravi grupis 78,8% (95% UI 71,2-86,4), ka üldise elulemuse määra erinevus ei olnud statistiliselt oluline (p-väärtus 0,0634).⁶ Uuring lõpetati enneaegselt, kuna DSMC (*Data and Safety Monitoring Committee*) hinnangul oli sündmusvaba elulemuse tulemuste alusel tõestatud immuunravi paremus võrreldes standardraviga, kuid uuringu enneaegne lõpetamine ei olnud siiski põhjendatud. Eelnevast tulenevalt tuleb uuringu sündmusvaba elulemuse tulemusi tõlgendada ettevaatusega ja ravi efektiivsuse hindamisel peetakse esmatähtsaks üldise elulemuse tulemusi.⁷

Haigekassale teadaolevalt pole läbi viidud uuringut beetadinutuksimabi ja isotretinoiini efektiivsuse erinevuse hindamiseks. Lähtuvalt uuringu ANBL0032 tulemustest peeti ebaetiliselt viia beetadinutuksimabiga läbi võrdlusuuring platseebo või isotretinoiiniga.⁵ Ravimitootja esitas NICE'ile kohandatud kaudse võrdluse, kasutades andmeid isotretinoiini

efektiivsuse kohta uuringust ANBL0032 ja beetadinutuksimabi kohta uuringu APN311-302 mõlemast harust. Võrdluse tulemused näitasid, et beetadinutuksimab parandas võrreldes isotretinoiiniga nii üldist kui ka sündmusvaba elulemust, 5,8-aastase jälgimisperioodi sündmusvaba elulemuse HR 0,68 (95% UI 0,62-0,80) ja üldise elulemuse HR 0,63 (95% UI 0,54-0,86). HR väärtused on leitud eeldusel, et andmed järgivad eksponentsiaalset jaotust, mis ei ole NICE'i hinnangul tõenäoline. Samuti märgiti, et analüüsis pole arvesse võetud eelnevat konsolideerivat ravi, mis oli kahes uuringus erinev ning võib tulemusi kallutada.⁸

Kaudse võrdluse järgi on 3 aasta üldine elulemus eelneva raviga täieliku ravivastuse saanud patsientide rühmas, kes said beetadinutuksimabi kombinatsioonis isotretinoiiniga, 71%, isotretinoiini korral on üldine elulemus 3-aastase jälgimisperioodi jooksul uuringu ANBL0032 andmetel olnud 67%.^{4,6}

Taotletav ravi põhjustab mitmeid kõrvaltoimeid, millest kõige sagedasemad on pürektsia, valu, ülitundlikkus, oksendamine, kõhulahtisus, kapillaarlekke sündroom ja hüpotensioon. Beetadinutuksimabi kombineerimine IL-2-ga suurendab kõrvaltoimete tekkeriski võrreldes vaid beetadinutuksimabi kasutamisega.⁴ Taotluse järgi on ravi alguses tavaliselt tekkiva neuropaatilise valu tõttu vajalik enne igat beetadinutuksimabi infusiooni kasutada premedikatsiooni analgeetikumide, sh intravenoosete opioididega, valu raviks on soovitatav kasutada kolmikravi mitteopiooidsete analgeetikumide, gabapentiini ja opioididega.

Laste Vähi ja Leukeemia Grupi neuroblastoomi huvigrupp (*Children`s Cancer and Leukaemia Group (CCLG) Neuroblastoma Special Interest Group (SIP)*) on SIOPEN kõrgriski neuroblastoomi uuringu lõppemisel koostanud deklaratsiooni, mille järgi peetakse isotretinoiini ja immuunravi kombinatsiooni standardraviks kõrgriski neuroblastoomiga patsientidel müeloablatiivse ravi järel. Ravi soovitatakse läbi viia SIOPEN HR-NBL-1 protokolliga järgi ilma IL-2 lisamiseta.⁹ NICE'i hinnangul ei saa ravi beetadinutuksimabiga pidada kindlakskujunenud NHS (*National Health Service*) kliiniliseks tavaks, kuna seda on kasutatud vaid kliiniliste uuringute raames ja see pole rutiinselt heaks kiidetud.

Taotleja andmetel ja ka haigekassale teadaolevalt ei kajastu taotletav teenus veel üheski ravijuhendis. Ravimi müügiloahoidja esindaja andmetel on koostamisel SIOPEN (*European SIOP Neuroblastoma Group*) ravijuhend.

1.3. Alternatiiv

Kõrgriski neuroblastoomi ravi sisaldab induktsioon-keemiaravi, millele järgneb primaarse kasvaja kirurgiline eemaldamine ja seejärel müeloablatiivne keemiaravi koos autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamisega. Järgneb säilitusravi, milleks kasutatakse kirjanduse andmetel nii isotretinoiini kui ka immuunravi.^{3,10,11} Toimeaine isotretinoiin kuulub haigekassa ravimite loetellu ning see on taotletava teenuse näidustusel kättesaadav 50% soodustusega. Enne beetadinutuksimabi kättesaadavaks muutumist läbi kliinilise uuringu peeti Inglismaal säilitusravi isotretinoiiniga kõrgriski neuroblastoomi standardraviks ning seda võib pidada sobivaks võrdlusravimiks säilitusravis.⁸

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Müügiloahoidja hinnapakumise järgi on ravimpreparaadi Qarziba (beetadinutuksimab) 4,5 mg/1 ml 4 ml (ühes viaalis 20 mg beetadinutuksimabi) CIP-hind [REDACTED] eurot, ravimi ühe viaali hind haiglaapteegile on [REDACTED] eurot. Ravimpreparaadil Proleukin (aldesleukin) 1,1 mg/1 ml 1,2 ml (ühes viaalis 22 x 10⁶ RÜ) puudub Eestis müügiluba, Euripid andmebaasi järgi on ravimpreparaadi hulгимүүгihind Euroopa riikides vahemikus 148,87-174,33 eurot, millele tuginedes oleks ravimi maksimaalne hind haiglaapteegile 195,72 eurot. Raviminfo.ee andmetel maksab ravimpreparaat Roaccutane (isotretinoiin) 20 mg N30 36,15 eurot.

Uuringus APN311-302 oli patsientide mediaanvanus 3 eluaastat (0,6-20 eluaastat). Refraktaarse/taastekkinud haigusega patsientidega läbi viidud uuringutes oli patsientide vanuse mediaan 5 eluaastat (1-26 eluaastat).⁴ Taotletava teenuse raames manustatavate ravimite annused sõltuvad patsiendi kehapindalast. NICE on kasutanud kulude hindamiseks 3-aastase lapse kehapindala 0,63 m².⁸ 5-aastase lapse kehapindala on orienteeruvalt 0,78 m².¹²

Ravimi omaduste kokkuvõtte järgi koosneb ravi beetadinutuksimabiga viiest ravikuurist ja ravimit manustatakse annuses 100 mg/m² ühe ravikuuri kohta. IL-2-te manustatakse 6 × 10⁶ RÜ/m² ööpäevas kahel viiest järjestikusest päevast koosneval perioodil, mis teeb koguannuseks 60 × 10⁶ RÜ/m² ravikuuri kohta. Isotretinoiini on uuringutes manustatud annuses 160 mg/m² ööpäevas 14 päeval ravikuuri kohta. 3-aastase lapse ravi koos IL-2-ga maksaks ligikaudu [redacted] eurot, ilma IL-2-ta [redacted] eurot; 5-aastase lapse ravi koos IL-2-ga maksaks ligikaudu [redacted] eurot, ilma IL-2-ta [redacted] eurot. Üks ravikuur maksab seega [redacted]-[redacted] eurot, isotretinoiini ostmisel apteegist 50% omaosalusega on ravikuuri maksumus ravikindlustusele [redacted]-[redacted] eurot. Arvutustes on eeldatud, et ravimite pakendeid on võimalik jagada ühe patsiendi erinevate ravikuuride raames, kuid mitte patsientide vahel, tulenevalt asjaolust, et Eestis on ebatõenäoline mitme patsiendi samal ajal ravil viibimine. Kuna patsiendi ravi maksumus sõltub suuresti tema kehapindalast, võib ravi maksumus vanemate ja/või suurema kehapindalaga patsientide puhul kujuneda märkimisväärselt kallimaks. Teenuse maksumusele lisandub valuravi maksumus.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE (Inglismaa) on hindamas beetadinutuksimabi kulutõhusust kõrgriski neuroblastoomi ravis. Publitseeritud vahepari⁸ järgi ei soovitata beetadinutuksimabi hüvitamist kõrgriski neuroblastoomi raviks 12-kuustele ja vanematele patsientidele. NICE leidis, et kaudse võrdluse tulemuste alusel parandab beetadinutuksimab tõenäoliselt üldist elulemust ja haiguse progressioonivaba perioodi võrreldes isotretinoiiniga, kuid beetadinutuksimabi pikaajaline kasu on ebakindel, mis mõjutab oluliselt ka kulutõhususe väärtuseid. Beetadinutuksimab ei vasta NICE'i elu pikendava elulõpuravi kriteeriumidele. Kõige tõenäolisem kulutõhususe väärtus (62 300 – 79 900 £/QALY) on oluliselt suurem väärtusest, mida NICE peab NHS vahendite kulutõhusaks kasutamiseks, mistõttu ei saa soovitada beetadinutuksimabi rutiinset kasutamist NHSis kõrgriski neuroblastoomi raviks. Kuna beetadinutuksimabil pole hetkel potentsiaali olla kulutõhus, ei saa soovitada selle kasutamist ka vähiravifondi (*Cancer Drugs Fund*) raames. NICE ei hinnanud beetadinutuksimabi kulutõhusust taastekkinud ja refraktoorse neuroblastoomi ravis, kuna nimetatud patsiendipopulatsioon Inglismaal on saanud esmavaliku ravi beetadinutuksimabiga kliinilise uuringu raames ning ravimitootja ei toeta kordusravi beetadinutuksimabiga. Lisaks toodi välja, et NHSi standardpraktika ei sisalda beetadinutuksimabiga samaaegselt IL-2 manustamist, sh ka juhul, kui induktsioonraviga on saavutatud vaid osaline ravivastus, kuna IL-2 suurendab ravi toksilisust, aga ei tundu parandavat efektiivsust.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Haigekassa viis taotletava teenuse kohta läbi lihtsustatud kulutõhususe analüüsi kõrgriski neuroblastoomiga patsientide populatsioonis võrreldes isotretinoiiniga. Taotletava teenuse kuludest (vt ka punkt 2.) lahutati uuringus ANBL0032 kasutatud 6 ravikuurist koosneva isotretinoiini võrdlusravi maksumus. Võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate arv (Δ QALY=2,70) taotletava teenuse korral pärineb NICE'i vahepari materjalidest.¹³ Teenuse kulutõhusus jääb sõltuvalt manustamisest koos või ilma IL-2-ta vahemikku [redacted]-[redacted] eurot/QALY. Tegemist võib olla siiski liigselt optimistliku hinnanguga, kuna arvesse on võetud vaid võrreldavate ravikuuride maksumust, aga mitte kaasneva ja võimaliku järgneva

ravi kulusid. Saadud väärtuse ebakindlust suurendab ravikulude suur sõltuvus patsiendi kehapindalast ning asjaolu, et beetadinutuksimabi pikaajaline kasu on ebaselge, kuna uuringus APN311-302 pole üldise elulemuse mediaani veel saavutatud.

Taastekkinud/refraktaarse haigusega patsientide populatsioonis pole võimalik tulenevalt NICE'i vastava hinnangu puudumisest analoogset lihtsustatud kulutõhususe analüüsi läbi viia. Tulenevalt kehvematest ravitulemustest taastekkinud/refraktaarse haigusega patsientidel, on kulutõhususe selles populatsioonis tõenäoliselt ebasoodsam kui induktsioon-keemiaraviga vähemalt osalise ravivastuse saavutanud kõrgriski neuroblastoomiga patsientide populatsioonis.

Taotletavat teenust ei saa haigekassa hinnangul pidada beetadinutuksimabi praeguse hinnataseme juures kulutõhusaks.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on prognoosinud, et teenust vajab aastas üks patsient. Arvestades asjaolu, et viimase kahe aasta jooksul on Eestis kõnealust raviteenust vajanud kaks patsienti, võib taotleja prognoosi pidada adekvaatseks. Lähtudes taotletava teenuse maksumusest ja 6 kuurist koosneva isotretinoiini võrdlusravi maksumusest, eeldades sealjuures, et nii taotletava teenuse kui ka võrdlusravi puhul ostetakse isotretinoiini retsepti alusel 50% omaosalusega, on taotletava teenuse aastane lisakulu ravikindlustuse eelarvele [redacted]-[redacted] eurot. Lisakulu võib oluliselt suurened, kui ravi vajavad suurema kehapindalaga ja/või vanemad patsiendid.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – omaosalus 50% isotretinoiini maksumusest.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – teenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenuse osutamist tuleb lubada vaid beetadinutuksimabi ametlikel näidustustel. Lisaks tuleb lähtuvalt NICE'i hinnangu vahereportist piirata teenuse kasutamist taastekkinud/refraktaarse haigusega patsientidel vaid nende juhtudega, mil pole eelnevalt ravi beetadinutuksimabiga läbi viidud.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kõrgriski neuroblastoomi immuunravi beetadinutuksimabi, isotretinoiini ja interleukiin-2-ga.	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	jah	Säilitusravi isotretinoiiniga
Kulutõhusus	Kõrgriski neuroblastoomiga patsientide populatsioonis [redacted]-[redacted] eurot/QALY, tegemist on ebakindla väärtusega.	

	Refraktaarse/taastekkinud haigusega patsientidel ei ole võimalik hinnata.	
Omaosalus	jah	Isotretinoiini ostmisel omaosalus 50%
Vajadus	patsientide arv Eestis: 1 patsient aastas	
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 5	
Teenuse piirhind	1 ravikuuri maksumus: ■■■■■ - ■■■■■ eurot; ravi maksumus sõltub oluliselt patsiendi kehapindalast	
Kohaldamise tingimused	jah	*Kõrgriskiga neuroblastoomi raviks 12-kuustel ja vanematel patsientidel, kes on varem saanud induktsioon-keemiaravi, millega on saavutatud vähemalt osaline ravivastus, ning kes on seejärel saanud müeloablatiivset ravi koos vereloome tüvirakkude siirdamisega; *patsientidel, kel on anamneesis taastekkinud või refraktoorne neuroblastoom koos residuaalse haigusega või ilma, kui patsient pole varasemalt saanud ravi beetadinutuksimabiga. Enne taastekkinud neuroblastoomi ravimist peab iga aktiivselt progresseerunud haigus olema stabiliseeritud muude sobivate ravimeetodite abil.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	■■■■■ - ■■■■■ eurot	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Kõrgriski neuroblastoomi immuunravi beetadinutuksimabi, isotretinoiini ja interleukiin-2-ga“ lisamist loetellu. Teenus on näidustatud kõrgriski neuroblastoomiga patsientidele, kes on induktsioon-keemiaraviga saavutanud vähemalt osalise ravivastuse, ja taastekkinud/refraktaarse haigusega patsientidele. Teenuse efektiivsusandmed tuginevad kahele võrdlusgrupita vaatlusuuringule ja ühele avatud disainiga randomiseeritud kontrollitud uuringule. Otsest võrdlusuuringut isotretinoiiniga ei ole läbi viidud ja beetadinutuksimabi pikaajaline efektiivsus	

	on ebaselge. Ravimi kulutõhususe väärtus on ebakindel. 1 patsiendi ravi korral on lisakulu eelarvele [REDACTED]-[REDACTED] eurot/aastas.
--	--

6. Kasutatud kirjandus

¹ Yu, A. L. et al. Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma. The New England Journal of Medicine, 2010; 363, 14, 1324-1334.

² Maris, J. M. et al. Neuroblastoma. Lancet, 2007; 369, 2106–2120

³ Matthay, K. K. et al. Neuroblastoma. Nature Reviews Disease Primers, 2016; Nov, 10(2), 16078.

⁴http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003918/WC500227724.pdf

⁵http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003918/WC500227726.pdf

⁶<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00026312?term=NCT00026312&rank=1§=Xc0156>

⁷http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002800/WC500192794.pdf

⁸<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10069/documents/appraisal-consultation-document>

⁹

http://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/Treatment_and_management_of_newly_diagnosed_HRNB_Jun_17.pdf

¹⁰<https://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/treating/by-risk-group.html>

¹¹<https://www.childrensoncologygroup.org/index.php/in-treatment-for-neuroblastoma>

¹²https://en.wikipedia.org/wiki/Body_surface_area

¹³<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10069/documents/1>