

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Gemtuzumab osogamitsiini (GO) kombinatsioon ägeda müeloidse leukeemia kemoterapiakuuriga
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberkanjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1448
<b>Kuupäev</b>	10.05.2021

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

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotletakse gemtuzumab osogamitsiini (GO) lisamist olemasolevale keemiaravikuurile esmase ägeda müeloidleukeemiaga patsientide esmasravi induktsioon- ja konsolidatsioonifaasis.

Teenuse osutamise näidustus on õige ning asjakohane, kliiniliste uuringute põhjal (mida on taotluses refereeritud) on gemtuzumab osogamitsiini lisamine keemiaravile nimetatud näidustusel põhjendatud nii madala kui keskrisi grupis, kuna see vähendab haiguse retsidiivi riski ja parandab elulemust.

Gemtuzumab osogamitsiin on antikeha-ravimi konjugaat, mis koosneb monoklonaalsest antiCD33- antikehast ja sellega kovalentselt seotud N-atsetüülglammakalihheamütsiinist. CD33 on ekspresseeritud leukeemiliste müeloplastide pinnal enam kui 80% ägeda müeloidleukeemia haigetel. Gemtuzumab seondub CD33-retseptoriga, antikeha-ravimi konjugaat siseneb rakku, kus vabanev kalihheamütsiin toimib tsütotoksiliselt, viies rakutsükli peatumisele ja raku apoptoosile.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Ägeda müeloidleukeemia iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane nii haiguse olemuse, kulu, prognoosi, levimuse kui käsitluse poolest.

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

Taotluses on refereeritud olulisemad uuringud, kus on kasutatud gemtuzumab osogamitsiini väiksema ja fraktsioneeritud annustamisskeemiga – ALFA-0701, UK MCR AML 15 ja metaanalüüs 5 kliinilisest uuringust (ALFA-0701, UK MCR AML 15, SWOG S0106, GOELAMS, UK NCRI AML 16).

Uuritavate hulk on olnud piisavalt suur statistilise kaalu omamiseks, uuritavate grupid üldiselt võrreldavad (ALFA0701 GO grupis oli veidi kõrgem mediaanvanus ning veidi enam mehi) ja tasakaalustatud. Tsütogeneetilise riski hindamisel on kasutatud erinevaid süsteeme: ALFA -0701 uuringus kasutati ELN (European LeukemiaNet) kriteeriume, UK uuringutes MCR (Medical Research Council) kriteeriume, kuid 5 kliinilise uuringu metaanalüüsis on kõigi uuritavate tsütogeneetilised riskid ühel ja samal põhimõttel ümber hinnatud, kus madala riski rühmas on ainult CBF-leukeemia juhud, nn. mitte-CBF madala

riski ja keskrisi haiged on eraldi ühise grupina. Kõrge riski rühma defineerimisel erinevusi ei olnud.

Võrdlusgruppideks on olnud gemtuzumab osogamitsiin + intensiivne keemiaravi versus ainult intensiivne keemiaravi, s.t. praegune standardravi, mis on ühtlasi ka alternatiiviks taotletavale teenusele.

Andmed on esitatud asjakohaste tulemusnäitajate kohta. Tulemusnäitajate väärtused, usaldusintervalli andmed ning p-väärtus on korrektsed, esitatud tulemused on kliiniliselt ja statistiliselt olulised.

Kokkuvõtte 5 kliinilise uuringu metaanalüüsist (kokku 3324 patsienti): keskmise jälgimisperioodi juures 60,8 kuud, saavutati täielik ravivastus 78 %. GO lisamine keemiaravile täieliku ravivastuse määra ei parandanud, kuid vähendas oluliselt retsidiivi tekke riski (OR 0.81, 0.73-0.90; p=0,0001) ja parandas 5 aasta elulemust (OR 0.90, 0.82-0.98; p=0,01). Keskmise elulemus kogu grupis oli 22,5 kuud (IQR 20,9-23.9) ja 5 aasta elulemus 34% (95% CI 32-36).

GO efektiivsus oli erinev tsütogeneetilise riski grupiti. Madala riski grupis (s.t. CBF-leukeemia grupis) ilmnes oluline 6 a. elulemuse absoluutne paranemine (20,7%; OR 0.47, 0.31-0.73;p=0,0006), suurendades 6 a. üldise elulemuse määra selles rühmas 75,5 %-le. Samuti oli 6 aasta elulemuse absoluutne paranemine sedastatav keskrisi grupis (5,7%; OR 0.84, 0.75-0.95;p=0,005). Elulemus ei paranenud kõrge riski rühmas (2,2%; OR 0.99, 0.83-1.18;p=0,9). Üldise elulemuse paranemise põhjuseks oli retsidiivi riski vähenemine ja retsidiivivaba elulemuse paranemine, mis jällegi oli jälgitav madala ja keskrisi rühmades kuid mitte kõrgriski rühmas.

GO annuse 3 mg/m<sup>2</sup> kasutamisel esines varast suremust vähem võrreldes annusega 6 mg/m<sup>2</sup>, ravi efektiivsuses erinevate dooside puhul vahet ei olnud.

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed teenuse võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste kohta on asjakohased. Taotluses on loetletud gemtuzumab osogamitsiini ning keemiaravi kõrvaltoimed ja nende esinemissagedus nii monoteraapiana kui kombinatsioonis keemiaraviga. Sagedasemad kõrvaltoimed olid, trombotsütopeenia, neutropeenia, veritsus, infektsioon, gemtuzumab osogamitsiiniga seotud infusioonireaktsioonid ning venooklusiivne haigus.

Kombinatsioonravi uuringus ALFA-0701 oli raviga seotud neutropeenia pikem gemtuzumab osogamitsiin+keemiaravi rühmas võrreldes ainult keemiaravi saanutega I ja II konsolidatsioonravi järel, trombotsütopeenia püsis kauem gemtuzumab osogamitsiin+keemiaravi rühmas nii I induktsioonravi kui mõlema konsolidatsioonravikuuri järel. Ka püsiva 3. ja 4. astme trombotsütopeenia esinemist täheldati enam gemtuzumab osogamitsiin+keemiaravi rühmas, samuti vajasid need haiged rohkem trombotsüütide kontsentraadi ülekandeid. Kõik need erinevused oli statistiliselt olulised. Samas ei olnud olulist erinevust 3. ja 4. astme veritsuste ega ka infektsioonide esinemisel gemtuzumab osogamitsiin+keemiaravi rühma ja ainult keemiaravi saanute vahel.

	Control group (n=139)	Gemtuzumab ozogamicin group (n=139)	Point difference (95% CI)	p value
<b>Duration of treatment-induced cytopenias (days)*</b>				
Neutropenia (<0.5×10 <sup>9</sup> cells per L)				
After induction	22 (18–27)	22 (20–26)	-0.4* (-2.6 to -1.8)	0.68†
After first consolidation	10 (8–15)	13 (10–18)	-2.9* (-5.4 to -0.6)	0.0017†
After second consolidation	13 (10–16)	15 (12–20)	-3.7* (-6.2 to -1.4)	0.0021†
Thrombocytopenia (<50×10 <sup>9</sup> cells per L)				
After induction	21 (18–25)	25 (20–30)	-3.3* (-5.8 to -0.8)	0.0006†
After first consolidation	9 (6–13)	17 (11–27)	-9.5* (-16.4 to -2.8)	<0.0001†
After second consolidation	13 (9–20)	24 (15–35)	-9.5* (-13.5 to -5.4)	<0.0001†
<b>Transfusion episodes*</b>				
Red blood cells				
After induction	8 (6–12)	8 (6–10)	0.5* (-0.6 to 1.6)	0.52†
After first consolidation	4 (3–6)	4 (3–6)	-1.0* (-1.6 to -0.3)	0.0009†
After second consolidation	4 (2–6)	4 (2–6)	0* (-0.8 to 0.8)	0.99†
Platelets				
After induction	7 (5–9)	12 (9–17)	-5.8* (-7.6 to -4.0)	<0.0001†
After first consolidation	2 (1–3)	6 (4–10)	-5.0* (-6.3 to -3.7)	<0.0001†
After second consolidation	3 (2–4)	7 (5–10)	-4.1* (-5.2 to -3.0)	<0.0001†
<b>Persistent thrombocytopenia (&lt;50×10<sup>9</sup> cells per L)</b>				
By day 45 after induction	0/139	4/139 (3%)	0‡ (0 to 0.9)	0.12§
By day 45 after first consolidation	2/98 (2%)	9/99 (9%)	0.2‡ (0.1 to 0.9)	0.0582§
By day 45 after second consolidation	2/90 (2%)	9/85 (11%)	0.2‡ (0.1 to 0.8)	0.0289§
Data are median (IQR) or n/N (%), unless otherwise indicated. CR=complete remission. CRp=complete remission with incomplete platelet recovery. *Mean difference. †p values calculated with two-sided Wilcoxon test. ‡Relative risk. §p values calculated with two-sided Fisher's exact test.				
<b>Table 3: Haematological toxicity</b>				

	Control group (n=139)	Gemtuzumab ozogamicin group (n=139)	Relative risk (95% CI)	p value
Induction death	5/139 (4%)	9/139 (6%)	0.56 (0.20-1.54)	0.41
Transfer to intensive-care unit	17/139 (12%)	20/139 (14%)	0.85 (0.47-1.54)	0.72
Treatment-related death during CR or CRp	8/104* (8%)	2/113 (2%)	4.35 (1.07-17.84)	0.051
<b>Grade 3 and 4 adverse events</b>				
Haemorrhage	4/139 (3%)	12/139 (9%)	0.33 (0.12-0.95)	0.068
Cardiac	9/139 (6%)	11/139 (8%)	0.82 (0.36-1.87)	0.82
Liver	9/139 (6%)	18/139 (13%)	0.50 (0.24-1.05)	0.10
Skin or mucosa	25/139 (18%)	32/139 (23%)	0.11 (0.03-0.42)	0.37
Gastrointestinal	14/139 (10%)	22/139 (16%)	0.64 (0.34-1.18)	0.21
Pulmonary	16/139 (12%)	16/139 (12%)	1.00 (0.53-1.90)	1.00
<b>Grade 3 and 4 infections</b>				
During induction	50/131 (38%)	59/129 (46%)	0.83 (0.62-1.11)	0.26
During first consolidation	38/95 (40%)	48/97 (49%)	0.80 (0.59-1.11)	0.19
During second consolidation	38/82 (46%)	38/81 (47%)	0.99 (0.71-1.37)	0.99
Data are n/N (%), unless otherwise indicated. CR=complete remission. CRp=complete remission with incomplete platelet recovery. *Includes five deaths after stem-cell transplantation.				
<b>Table 4: Non-haematological toxicity</b>				

Nagu taotluses on nimetatud, on tsütopeeniad, infektsioonid, veritsus kõrvaltoimed, mis esinevad kõigil intensiivset keemiaravi saavatel ägeda leukeemiaga haigetel ning pikaajaline kogemus nende raviks on olemas.

Gemtuzumab osogamitsiiniga seoses tuleb arvestada infusioonireaktsioonidega, mille vältimiseks rakendatakse vastavat premedikatsiooni. Lisaks esineb sagedamini maksatoksilisust ning tuleb arvestada venooklusiivse haigusega, viimase esinemissagedus on fraktsioneeritud annustamisskeemide kasutamisel oluliselt madalam, jäädes 0-5% piiresse.

## 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotletavat teenust puudutavad andmed ja tõendus põhjus on kirjeldatud taotluses refereeritud uuringus.

## 6. Tõendus põhjus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Kõigis taotluses refereeritud uuringutes – ALFA-0701, UK MCR AML 15 ja metaanalüüs 5 kliinilisest uuringust (ALFA-0701, UK MCR AML 15, SWOG S0106, GOELAMS, UK NCRI AML 16) – on võrdlusgruppideks olnud gemtuzumab osogamitsiin + keemiaravi versus ainult keemiaravi, s.t. praegune standardravi, mis on ühtlasi ka alternatiiviks taotletavale teenusele. Võrdluse tulemused on taotluses põhjalikult kirjeldatud. Kokkuvõtlikult: gemtuzumab osogamitsiin ei suurendanud täieliku ravivastust saavutavate patsientide hulka, kuid gemtuzumab osogamitsiini lisamine keemiaravile vähendas oluliselt retsidiivi riski, suurendas oluliselt retsidiivivaba elulemust ning üldist elulemust madala

riskiga haigetel, vähemal määral, kuid samuti statistiliselt oluliselt ka keskrisiki haigetel. Kõrgriskihaigetel gemtuzumab osogamitsiini lisamine ravi efektiivsust ei parandanud.

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

Taotluses viidatud ravijuhendid ESMO 2020 ja Soome ägeda müeloidleukeemia ravijuhis 2018, ver2/2019 soovivad lisada CBF-ÄML esmasravis gemtuzumab osogamitsiini keemiavile induktsioonis ja konsolidatsioonis, samuti kaaluda seda mitte-CBF madala riski ja keskrisiki patsientidel. Mõlemad viidatud ravijuhised on asjakohased.

Lisaks soovivad ägeda müeloidleukeemia esmasravis tsütogeneetiliselt madala- ja keskrisikuga haigetele gemtuzumab osogamitsiini koos daunorubiitsiini ja tsütarabiiniga

- NICE Pathway 2021
- National Cancer Research Institute AML Working Party Recommendations 2020

## **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Esitatud andmed teenuse osutamiseks on asjakohased ja õiged. Gemtuzumab osogamitsiini manustatakse intravenoosse infusioonina 3 mg/m<sup>2</sup> koos keemiaraviga I induktsioonravikuuri 1. päeval (või 4. päeval, kui ravi alustamisel on leukotsütoos  $\geq 30 \times 10^9/l$ ).

ning I ja II konsolidatsioonravikuuri alguses. Kokku manustatakse ühele patsiendile maksimaalselt 3 x GO (1x induktsioonravis ning 2x konsolideerivas ravis).

Maksimaalne GO kogudoos ühe infusiooni kohta ei tohi ületada ühte 5 mg viaali.

Infusiooniga seotud kõrvaltoimete vältimiseks/leevendamiseks teostatakse 1 tund enne gemtuzumab osogamitsiini infusiooni premedikatsioon glükokortikosteroidi, antihistamiinikumi ja paratsetamooliga.

Teenust osutatakse statsionaari tingimustes haiglapalatis.

## **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

### **9.1. Tervishoiuteenuse osutaja**

Tervishoiuteenust osutab piirkondlik haigla

### **9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp**

Statsionaarne

### **9.3. Raviarve eriala**

Hematoloogia

### **9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks**

Ei ole asjakohane, sest tehnilisest aspektist lähtudes on tegemist ühelt poolt monoklonaalse antikeha infusiooniga, mille manustamise reeglid ja

premedikatsioon on analoogsed teiste monoklonaalsete antikehade manustamisele, ja teiselt poolt intensiivse keemiaravi läbiviimisega, mida teostatakse hematoloogias nii ägeda leukeemia kui ka muude näidustuste korral.

#### 9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Personalil on olemas väljaõpe ja kogemus bioloogilise ravi (s.h. monoklonaalsed antikehad) läbiviimiseks erinevate vereloomehaiguste korral, antud juhul on vajalik täiendav väljaõpe arstidele ja õdedele gemtuzumab osogamitsiini manustamiseks.

#### 9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Piirkondlikel haiglatel on olemas valmisolek teenuse osutamiseks.

### 10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses toodud näidustusel ei ole Eestis gemtuzumab osogamitsiini varem kasutatud.

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

Taotluses esitatud andmed de novo ägeda müeloidleukeemia esmasjuhtude kohta aastas on õiged ja põhinevad Eestis läbiviidud epidemioloogilistel uuringutel 25 aastase perioodi kohta. Patsientide arv, kes vajaksid ravi gemtuzumab osogamitsiiniga, on arvatud lähtudes CBF- leukeemia (kui sellest ravist enim kasu saava rühma) osakaalust (ca 13-15%) ägeda müeloidleukeemia korral ning intensiivseks keemiaraviks sobivate patsientide hulgast. Gemtuzumab osogamitsiiniga ravi vajavate uute täiskasvanud patsientide arv 3 aastas on siin hinnatud adekvaatselt.

Kui lähtuda sellest, et ka madala tsütogeneetilise riskiga nn. mitte CBF- leukeemiaga patsientide ( ALFA0701 uuringus olid arvatud need patsiendid madala riski rühma, GO saanutel oli haigusvaba elulemus oluliselt pikem 17,3 vs 9,5 kuud (HR 0.56, 95% CI: 0.42-0.76, p=0,0002) , samuti vähenes risk retsidiivi tekkeks 44%) ning ka keskrisiki patsientide retsidiivi tekke risk vähenes ning retsidiivivaba ning üldine elulemus paranesid märkimisväärselt, siis vajaksid gemtuzumab osogamitsiiniga ravi ca 70% intensiivseks keemiaraviks sobivatest esmase ägeda müeloidleukeemiaga patsientidest ehk ca 9-10 uut patsienti aastas.

ESMO 2020 ravijuhise järgi on gemtuzumab osogamitsiini lisamine keemiaravile induktsiooni ja konsolidatsioonifaasis CBF-leukeemia korral näidustatud (soovituse tugevus II,A) ja soovitatav mitte-CBF-madala riski ja keskrisiki ägeda müeloidleukeemia patsientidel (soovituse tugevus II,C).

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

Taotluses esitatud andmed on õiged uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga, ainsaks paranduseks on ravijuhule lisanduvate teenuste osas eriarsti vastuvõtu asendamine sisehaiguste voodipäevaga, kuna teenust osutatakse statsionaaris.

#### 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Kuna tervishoiuteenust osutatakse statsionaarselt, lisanduvad ravijuhule

sisehaiguste voodipäev (2065) ning tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine (7419).

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Alternatiiviks oleks praegune standardne keemiaravi, mille puhul lisanduvad tervishoiuteenused ei erine gemtuzumab osogamitsiini kasutamisel lisanduvatest.

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

Uus teenus asendab osaliselt ägeda müeloidleukeemia keemiaravi 305R

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

Uus teenus ei too endaga kaasa uusi ravijuhte.

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

Taotletav tervishoiuteenus ei too endaga kaasa muutust vajalike tervishoiuteenuste ja soodusravimite osas võrreldes praegusega

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

Taotletav tervishoiuteenus ei too endaga kaasa muutust vajalike tervishoiuteenuste ja soodusravimite osas võrreldes praeguse standardraviga – keemiaraviga – , mis ongi alternatiiviks.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Taotletav tervishoiuteenus ei too endaga kaasa muutust töövõimetuse osas võrreldes praegusega.

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

Patsiendi omaosalus ei ole põhjendatud. Teenus on suunatud haiguse ravimisele ehk võimalikult pikema progressioonivaba ja üldise elulemuse saavutamisele. Teenus on liialt kulukas, et kindlustatud isikud suudaksid ise teenuse eest tasuda.

**14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Teenus on näidustatud esmase seni ravimata ägeda müeloidleukeemia korral madala ja keskriski haigetele. Teenuse väär- või liigkasutuse tõenäosus puudub.

**15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Patsiendi isikupära ei mõjuta ei keemia- ega immunoloogilise ravi tulemusi.

## 16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Teenust rakendatakse esmase seni ravimata ägeda müeloidleukeemia korral madala ja keskriski haigetel ja teenust osutavad piirkondlikud haiglad, kus on olemas infrastruktuur, kompetents ja võimekus immuunkemoteraapia läbiviimiseks ja võimalike kõrvaltoimete raviks. Muid kohaldamise tingimusi ei ole.

## 17. Kokkuvõte

Uue teenusega – gemtuzumab osogamitsiini lisamisega keemiaravile – soovitakse parandada ravitulemust ravimata esmase ägeda müeloidleukeemiaga patsientidel, kes kuuluvad tsütogeneetilise profiili järgi madala riski, nn. CBF-leukeemia gruppi, refereeritud kliiniliste uuringute tulemuste parandab gemtuzumab osogamitsiini lisamine keemiaravile ka nn mitte-CBF madala riskigrupi haigete ning keskriski ägeda müeloidleukeemiaga haigete ravitulemusi. Taotluse aluseks on viie randomiseeritud III faasi uuringu tulemused, mille põhjal GO lisamine intensiivsele keemiaravile ei suurenda küll täieliku ravivastuse määra, kuid vähendab neil haigetel retsidiivi tekke riski, mis tähendab sügavamalt ravivastust, ning parandab üldist ning haigusvaba elulemust. Tsütogeneetiliselt kõrgriski rühma patsientidel GO lisamine ravitulemust ei parandanud. GO annuse 3 mg/m<sup>2</sup> korral ei esinenud suuremat induktsiooniperioodiga seotud suremust võrreldes ainult keemiaravi saanutega ega suurenenud GO grupis surmade arv täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel. GO grupis kirjeldati kestvamat ravijärgset trombotsütopeenia ja neutropeenia esinemist, kuid 3.-4. astme veritsuste ja infektsioonide esinemise osas võrdlusgruppide vahel erinevust ei olnud. GO grupis esines enam maksatoksilisust, s.h. venooklusiivse haiguse esinemist.

Refereeritud uuringutes võrreldi GO lisamist ägeda müeloidleukeemia standardravile – intensiivsele keemiaravile, mis ongi alternatiiviks taotletavale teenusele.

Taotletava uue teenuse rakendamisega ei lisandu uusi ravijuhte, kuid uue koodi kasutamise võrra väheneb 305R koodi kasutamine. Taotluses ja hinnangus toodud ravijuhiste järgi on GO lisamine keemiaravile induktsiooni ja konsolidatsioonifaasis CBF-leukeemia korral näidustatud ja samuti soovitatakse seda mitte-CBF-madala riski ja keskriski ägeda müeloidleukeemia patsientidel.

Teenust osutavad piirkondlikud haiglad, kus on olemas infrastruktuur, kompetents ja võimekus nii monoklonaalsete antikehade kui intensiivse keemiaravi läbiviimiseks ning selle võimalike tüsistuste raviks. Muid kohaldamise tingimusi ei ole.

## 18. Kasutatud kirjandus

1. Baron J et al. Gemtuzumab Ozogamicin for Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Jun; 11(6): 549–559. doi: 10.1080/17512433.2018.1478725
2. Castaigne S et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)* 2012 4 21;379(9825):1508–16
3. Hills et al Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data



from randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014 Aug;15(9):986-96. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70281-5

4. Döhner H et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2017 ELN Recommendations From an International Expert Panel *Blood.* 2017 Jan 26;129(4):424-447. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196. Epub 2016 Nov 28.
5. Heiser M et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* (2020); 31(0): 0-0. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018>
6. Lambert et al. Gemtuzumab ozogamicin for *de novo* acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica* 2019, vol 104(1):113-119 doi: 10.3324/haematol.2018.188888
7. Burnett et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *JCO* 2011, 1;29(4):369-77doi: 10.1200/JCO.2010.31.4310
8. Burnett et al Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia *J Clin Oncol.* 2012 Nov 10;30(32):3924-31. doi: 10.1200/JCO.2012.42.2964.
9. Petersdorf et al A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia *Blood.* 2013 Jun 13; 121(24): 4854–4860. Prepublished online 2013 Apr 16. doi: 10.1182/blood-2013-01-466706
10. Larson RA et al. Final report of the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first recurrence. *Cancer* 2005 10 1;104(7):1442–52. [PubMed: 16116598
11. Rowe J et al. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: a remarkable saga about an active drug *Blood* (2013) 121 (24): 4838–4841. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-490482>
12. National Cancer Research Institute AML Working Party Recommendations <http://www.cureleukaemia.co.uk/media/upload/files/aml-covid-v4.0%281%29.pdf>
13. NICE Pathways Myeloid Leukaemia. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers>