

<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</p>	<p>Niktoreh N, Lerijs B, Zimmermann M, Gruhn B, Escherich G, Bourquin J-P, et al. Gemtuzumab ozogamicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: a report by Berlin- Frankfurt-Münster study group. Haematologica. 2019 Jan;104(1):120–7.</p>	<p>Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S, Sung L, Gerbing RB, Raimondi SC, et al. Gemtuzumab Ozogamicin in Children and Adolescents With De Novo Acute Myeloid Leukemia Improves Event- Free Survival by Reducing Relapse Risk: Results From the Randomized Phase III Children’s Oncology Group Trial AAML0531. J Clin Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3021– 32.</p>	<p>Parigger J, Zwaan CM, Reinhardt D, Kaspers GJL. Dose-related efficacy and toxicity of gemtuzumab ozogamicin in pediatric acute myeloid leukemia. Expert Review of Anticancer Therapy. 2016 Feb 1;16(2):137–46.</p>		
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloomustus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Uuringusse kaasati 88 ravirefraktarse või retsidiiveeruva ägeda müeloidse leukeemiaga ≤ 18 a vanust patsienti, kes said ravi gemtuzumab osogamitsiiniga (GO) <i>compassionate use</i> programmi raames. Uuringusse kaasatud patsientidel oli esmase ja/või teise rea ravi ebaõnnestunud või ei võimaldanud nende halb üldseisund intensiivse keemiaravi kasutamist. Nendest 88-st patsiendist 76 puhul oli olemas piisavalt andmeid GO ravitulemuste hindamiseks. Patsientide mediaanvanus oli 9,3 aastat. 67 (88%) patsientidest oli tegemist morfologia,</p>	<p>Uuringusse kaasati 1022 esmase ägeda müeloidse leukeemiaga last ja noort täiskasvanut vanuses 1 kuu kuni 22,99 aastat. Patsientide mediaanvanus oli 9,7 aastat. Patsiendid jaotati juhuslikult kas standardravi + GO uuringugruppi (n=511) või standardravi ilma GO lisamiseta gruppi (n=511). Patsientidest 49,7% olid mehed ja 50,3% naised.</p>	<p>Süsteematises ülevaates hinnati kõiki uuringud, mis puudutasid GO kasutamist lastel. Ülevaatesse kaasati 14 tingimustele vastavat artiklit. Kokku hinnati 640 patsiendi andmeid nii GO toksilisuse kui efektiivsuse osas.</p>		

	<p>tsütogeneetika ja ravile allumise alusel tegemist kõrgriski haigusega. 43 (56%) patsientidest oli eelnevalt saanud ravi liposomaalse daunorubiiniga ja fludarabiiniga lisaks tsütarabiinile +/- G-CSF. 14 (18%) oli teostatud luuüdi tüvirakkude siirdamine GO ravi eelselt.</p>				
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Enamik patsiente (n=41, 54%) said ravi GO-ga peale varase relapsi esmase raviliini ebaefektiivsust. Patsiendid said GO ravi kas monoterapiana (n=36, 47%) või kombinatsioonis tsütarabiiniga (n=48, 63%). GO manustati annuses kombinatsioonravina doosis 3 mg/m² või madalamates doosides. Monoterapia korral kasutati kõrgemaid ravimi doose.</p>	<p>Standardravi grupp sai ägeda müeloidse leukeemia protokolljärgset keemiaravi. Standardravi + GO grupis vanustati ravimit annuses 3 mg/m² 1. induktsioonravi 6. ravipäeval ja teist korda intesifikatsioonravi 2. ravikuuri 7. ravipäeval.</p>			
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus					
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Jaauar 1995 kuni märts 2014 ägeda müeloidse leukeemiaga ≤ 18 a vanused patsiendid.</p>	<p>August 2006 kuni juuni 2010.</p>	<p>Kaasati kõik avaldatud artiklid kuni 24 veebruar 2015.</p>		
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Üldine elulemus GO ravi saanud patsientidel vs üldine elulemus patsientidel, kelle tekkis varane ravirefraktaarne ägeda müeloidse</p>	<p>Üldine elulemus (OS) ja sündmustevaba elulemus (EFS) uuringusse kaasamise hetkest.</p>	<p>Toksilisus</p>		

	leukeemia relaps või kellel oli tekkinud teine refraktaarne relaps/sekundaarne äge müeloidne leukeemia.				
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Patsientide jälgimise mediaanperiood oli 4,3 aastat (vahemik 1-5 a). 4 aasta üldise elulemuse tõenäosus kogu kohordis peale ravi GO-ga oli 18 +/- 5%. Patsientide 4 aasta üldine elulemus, kellel oli diagnoositud esimene ravirefraktaarne relaps ja kes said ravi GO-ga, oli 48 +/- 16%. See on oluliselt kõrgem, kui 4 a üldise elulemuse tõenäosus patsientidel, kelle oli diagnoositud varane ravirefraktaarne relaps ja kes ei saanud GO ravi (12+/-5%). Teise ravirefraktaarse relapsi või sekundaarse ägeda müeloidse leukeemiaga patsientide 4 a üldise elulemuse tõenäosus oli 10+/-9%.	Patsientide jälgimise mediaanperiood oli 4,1 aastat (vahemik 0 – 7,1 aastat). Hinnatuna uuringusse kaasamise hetkest oli sündmustevaba elulemus standardravi + GO ravi saanud patsientidel parem võrreldes vaid standardravi saanud patsientidega (3 aasta EFS 53,1% +/- 4,4% vs 46,9%+/-4,4%; P=.04). OS osas olulist vahet ei olnud (3 aasta OS 69,4% vs 65,4%; P=.39).	Bilirubiini väärtuse tõus: <ul style="list-style-type: none"> - GO monoterapia korral ka suurenevate GO üksikannuste puhul jäid bilirubiini väärtused samaks ($r^2=0,002$; $p=0,934$) - GO kombinatsioonravi korral ei mõjutanud GO üksikannused oluliselt bilirubiini väärtust ($r^2=0,365$; $p=0,113$) ega ka kumulatiivne doos ($r^2=0,416$; $p=0,084$). Veno-oklusiivne haigus (VOD) tekkis vaadeldud uuringutes 0-24%. 39 patsiendil 640-st patsiendist (6,1%) tekkis VOD. <ul style="list-style-type: none"> - GO monoterapia korral GO absoluutdoosi suurenedes VOD esinemissagedus samuti tõuseb ($r^2=0,476$; $p=0,040$). See kehtib ka kumulatiivse doosi korral ($r^2=0,476$; $p=0,040$). - GO kombinatsioonravi korral GO üksikannuste tõustes kombinatsioonravi osana ei leitud VOD esinemissageduse 		

			<p>tõusu ($r^2=0,023$; $p=0,675$).</p> <p>Hematoloogiline toksilisus on üks kõige sagedasemaid GO ravi kõrvaltoimeid. Neutropeenia esinemist hindasid 4 uuringut. Neutropeenia esinemissageduse mediaan oli 98% (vahemik 40-100%). <i>Grade III/IV</i> neutropeenia esinemissageduse mediaan oli 71% (vahemik 48-94%). <i>Grade III/IV</i> trombotsütopeenia esinemissageduse mediaan oli 37% (vahemik 18-97%).</p>		
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Ohutus ja toksilisus	Remissiooni saavutamine, relapsi tekkerisk, postinduktsiooni haigusevaba elulemus, ravist tingitud suremus.	Efektiivsus		
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Kõrvaltoimete osas olid andmed olemas 71 patsiendil. Kõige sagedasemad <i>grade</i> 3/4 kõrvaltoimed olid infektsioonid või febrilne neutropeenia. Febrilne neutropeenia oli kõige sagedasem kõrvaltoime nii GO monoterapiat saanud patsientidel kui kombinatsioonravi saanud patsientidel. Veno-oklusiivne haigus (VOD) tekkis 3 patsiendil, kes said GO monoterapiana annustes 6, 7,5 ja 9 mg/m². Kõik patsiendid said VOD profülaktikaks ravi defibrotiidiga.</p>	<p>Remissiooni saavutamise tasemes vahet ei leitud (88% vs 85%; $P=.15$), kuid <i>posthoc</i> analüüsil leiti, et relapsi tekkerisk oli oluliselt väiksem GO ravi saanud patsientidel (3 a jooksul 32,8 vs 41,3%; $P=.006$). Remissiooni järgselt ravi toksilisusest tingitud suremus oli GO grupis kõrgem (3 a jooksul 6,6% vs 4,1%; $P=.09$). Haigusevaba elulemus oli GO grupis parem võrreldes standardravi grupiga (3 a</p>	<p>Efektiivsuse hindamiseks kasutati täieliku remissiooni saavutamist. Täielik remissioon saavutati uuringutes 17-100%.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monoterapia korral oli täieliku remissiooni saavutamise mediaan 33% (vahemik 17-100%) - Kombinatsioonravi korral oli täieliku remissiooni saavutamise mediaan 59% (vahemik 40-100%) 		

		jooksul 60,6% vs 54,7%).			
--	--	-----------------------------	--	--	--