

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“.

Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Hematoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu, 50406
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	info@hematologia.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Mariken Ross
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	6172170
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Mariken.Ross@regionaalhaigla.ee

1. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	Hetkel puudub
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Gemtuzumabosogamitsiini (GO) kombinatsioon ägeda müeloidse leukeemia kemoteraapiakuuriga
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 checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input 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)	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- 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)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Äge müeloidne leukeemia (edaspidi ÄML) on harvaesinev pahaloomuline vereloomekasvaja, mille pikaajaline elulemus on halb, eriti > 60 aastastel patsientidel.

Haiguse ravis rakendatakse intensiivkeemiaravi ja allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist.

Intensiivkeemiaravi jagatakse: induktsioonravi (1-2 kuuri, eesmärgiks haiguse remissiooni saavutamine) ja konsolideeriv ravi (1-3 keemiaravi kuuri, eesmärgiks haiguse retsidiivi tekke vältimine). Konsolideeriva ravina käsitletakse ka autoloogset ja allogeenset siirdamist

Haigus jagatakse vastavalt ELN klassifikatsioonile madal, keskmine ja kõrge risk. Kõige parema elulemusega on madala riskiga grupp ning halvimaga kõrge riskiga grupp, kesk-risk jääb nende vahepeale. Madala riskiga patsientidel tekib retsidiiv harva ja umbes 60% patsientidest tervistuvad keemiaraviga. Madala riskiga patsientidest relapseerub 5 aasta jooksul 40%. Keskmise ja kõrge riskiga patsientidel on kõrge risk retsidiivi tekkeks ja nad vajavad allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist kohe esmaliinis peale remissiooni saavutamist.

Taotluse eesmärk on lisada gemtuzumabosogamitsiin juba olemasolevale ägeda müeloidse leukeemia kemoterapiakuurile madala riskiga ägeda müeloidse leukeemia patsientidele. Gemtuzumabosogamitsiin lisandub induktsioon- ja konsolideerimisfaasi ravile ning vähendab retsidiivide teket ja pikendab üldist elulemust ÄML madala riski grupis

Momendil kasutatakse haiguse ravis koodi 305R ägeda müeloidse leukeemia kemoterapiakuur. Ravi uue Gemtuzumabosogamitsiini kombinatsiooniga on näidustatud madala riskiga ägeda müeloidse leukeemia patsientidele eesmärgiga vähendada retsidiivide tekke esinemissagedust ja pikendada elulemust

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressurside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)</p> <p><i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i></p> <p>NB! <i>Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</i></p>	<p>Taotluse eesmärk on lisada gemtuzumabosogamitsiin olemasolevale ägeda müeloidse leukeemia kemoteraapiakuurile täiskasvanud patsientidel esmaliinis induktsioon- ja konsolideerimisfaasis</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>C92.0 Äge müeloidne leukeemia</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Äge müeloidne leukeemia (ÄML) on harvaesinev pahaloomuline vereloomekoe kasvaja, mida iseloomustab ebaküpsede müeloidsete eellasrakkude pidurdamatu proliferatsioon ja lüüdi supressioon. Enamus haigusjuhte on idiopaatilised. ÄML on täiskasvanud patsientidel sagedasim ägeda leukeemia vorm. Haiguse pikaajaline elulemus on halb, eriti > 60 aastatel patsientidel. ÄML moodustab täiskasvanud patsientidel 1,3% kõikidest uutest pahaloomuliste kasvajatate esmasjuhtudest ja 31% kõikidest uutest leukeemia juhtudest. Eestis diagnoositakse aastas keskmiselt 35 uut haigusjuhtu (sealjuures 60% neist on > 65 aastased). Euroopa Liidus diagnoositakse aastas ligi 30 000 uut haigusjuhtu, haiguse keskmise esinemissagedus on 3-5 juhtu/100 000 täiskasvanu kohta. Haigestumus tõuseb seoses eaga, keskmine vanus diagnoosimisel 67-69 a, meestel pisut sagedasem kui naistel, esinemissagedus on kõrgem arenenud maades.</p> <p>Ägeda müeloidse leukeemia korral akumuleeruvad veres, lüüdis ja ekstramedullaarsetes kudedes klonaalset ebaküpsed müeloidsed eellasrakud, mis jagunevad ja paljunevad, aga mis ei diferentseeru (ei küpse) funktsioneerivateks vere rakkudeks. Komplikatsioonid tekivad ebaküpsede müeloblastide kontrollimatust proliferatsioonist ja küpsede vere rakkude puudusest</p> <p>Haigusele on iseloomulik lühike anamnees, järsk algus. Tüüpiliselt esinevad mittespetsiifilised sümptoomid, mis johtuvad pantsütopeeniast: väsimus, isutus, kaalulangus, luuvalud, palavik, infektsioonid, veritsused.</p> <p>Ilma ravita on tegu fataalse haigusega.</p> <p>Elulemus on eriti halb vanematel patsientidel – 5 aasta elulemus <10%, põhjusteks peetakse kaasuvaid haigusi, haiguse erinevat bioloogiat, suurenenud kemoresistentsust ja halvemat kemoteraapia taluvust. Noorematel patsientidel on pikaajaline elulemus järk-järgult paranenud, mida seostatakse allogeense siirdamise suurenenud kasutuselevõtu ja parema toetava raviga.</p> <p>Haigus diagnoositakse vere ja lüüdi uuringute põhjal, järjest on avardunud meie teadmised haiguse geneetikast, millel on oluline roll haiguse prognoosi hindamisel ja kliiniliste raviotsuste tegemisel.</p> <p>2017 ELN ÄML geneetiline klassifikatsioon, mis baseerub karüotüübil ja mutatsioonianalüüsidel, jagab patsiendid kolme riskigrupi: madal, keskmine ja kõrge risk</p> <p>1) Madala riski grupp – haiguse retsidiivi tekke risk on madal, induktsioon – ja konsolideerivas ravis rakendatakse ainult kemoteraapiat. Siia kuuluvad: NPM mutatsiooniga/ilma FLT3 mutatsioonita, t(8;21), inv(16) või t(16;16) või CEBPA bialleelne mutatsioon.</p> <p>t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1 ja inv(16)/CBFB-MYH11 kuuluvad CBF-AML (core-binding factor acute</p>	

myeloid leukemia) hulka, mis moodustavad umbes 15% täiskasvanud ÄML juhtudest. Kuigi CBF-AML-de prognoosi peetakse heaks, siiski vaid 40-60% neist patsientidest tervistub standard keemiaraviga ning relapsi peetakse põhiliseks probleemiks

2) Kesk-riski grupi moodustavad patsiendid, kellel ei ole madala ega kõrge riskiga geneetilisi muutusi

3) Kõrge riskiga patsientide grupis on kompleks tsütogeneetilised jm halva prognoosiga geneetilised muutused.

Kõik ÄML patsiendid, kes ei saavuta täielikku ravivastust 2 induktsioonravi kuuriga, kuuluvad samuti kõrge-riskiga ÄML gruppi (nn.primaarselt refraktaarne ÄML)

Riski hindamine on oluline remissiooni saavutamisele järgnevas konsolideerivas ravis ja allogeense siirdamise planeerimisel. Kui madala riskiga patsientide puhul on kõrge tõenäosus tervistuda üksnes keemiaraviga, siis keskmise ja kõrge riski grupis vajavad patsiendid allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist. ÄML diagnoosimisel tuleb hinnata kas patsiendi seisund võimaldab teostada intensiivset keemiaravi. Eristatakse intensiivset ja mitteintensiivset lähenemist, viimast lähenemisviisi kasutatakse vanematel ja kaasuvate haigustega ning halvas üldseisundis patsientidel. Enamusel noorematel (ja ka real vanematel) patsientidel rakendatakse intensiivset ravi, mis koosneb:

1) induktsioon keemiaravi – eemärk on hävitada enamik kasvajakasvajaarakke ja taastada normaalne vereloome (saavutada haiguse remissioon). Standardne induktsioonravi koosneb tavaliselt kahest intravenoosselt manustatavast ravimist: tsütarabiin (7 päeva) ja antratsükliin (daunorubitsiin, idarubitsiin, tavaliselt 3 päeva) nn.7+3 ravikuur. Induktsioonravis rakendatakse tavaliselt 1-2 ravikuuri ja haiguse remissioon saavutatakse nooremas eagrupid 70-80% ja vanemas eagrupid umbes pooltel ÄML patsientidel

2) konsolideeriv ravi – kas keemiaravi või allogeenne siirdamine, mille eesmärgiks on efektiivselt elimineerida residuaalne haigus

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimise 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 inglisekeelsed 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).

Pubmed

„gemtuzumab ozogamicin acute myeloid leukemia“

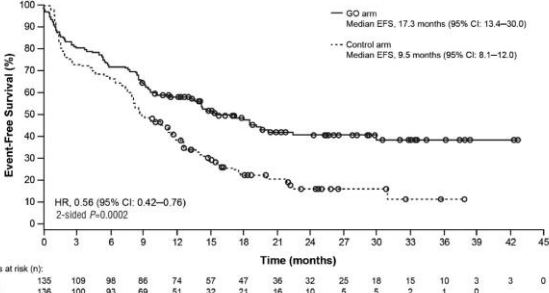
4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhjususe andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Randomiseeritud uuring gemtuzumab ozogamicin koos daunorubitsiini ja tsütarabiiniga ravimata 50-70 a ägeda müeloidse leukeemia patsientidel (III faas, ALFA-0701) NCT00927498
280 patsienti randomiseeriti 1:1

	GO (n=135)	Kontrollgrupp (n=136)
Vanus aastates		

	mediaan	62 (50-70)	61(50-70)
	≥60, n (%)	97 (71,9)	84 (61,8)
	Mehed, n (%)	74 (54,8)	60 (44,1)
	ECOG PS, n (%)		
	0-1	121 (89,6)	117 (86,0)
	≥2	14 (10,4)	18 (13,2)
	Puudub	0	1 (0,7)
	Lk (x 10⁹/l), n (%)		
	<30	108 (80,0)	114 (83,8)
	≥30	26 (19,3)	21 (15,4)
	CD33 pos, n	100	94
	<30%, n (%)	17 (12,6)	20 (14,7)
	≥30%, n (%)	83 (61,5)	74 (54,4)
	<70%, n (%)	37 (27,4)	31 (22,8)
	≥70%, n (%)	63 (46,7)	63 (46,3)
	Tsütogeneetika, n (%)		
	Madal risk	3 (2,2)	6 (4,4)
	Keskmine risk	91 (67,4)	89 (65,4)
	Kõrge risk	27 (20,0)	30 (22,1)
	Puudub	14 (10,4)	11 (8,1)
	Genotüüp		
	Madal risk	27 (20,0)	24 (17,6)
	Kõrge risk	44 (32,6)	40 (29,4)
	Puudub	64 (47,4)	72 (52,9)
	Kontrollgrupp: daunorubitsiin + tsütarabiin D+A		
	GO: gemtuzumabozogamitsiin pluss D+A		
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>D+A+GO („3+7“+GO) DNR 60 mg/m²/päevas 1-3 päev ja AraC 200 mg/m²/päevas 1-7 päev +GO 3 mg/m²/päevas 1, 4, 7 päev, sealjuures GO kogudoos ühe infusiooni kohta ei ületanud ühte 5 mg viaali</p> <p>Teine induktsioonravi kuur Daunorubitsiini ja Cytarabiniga manustati, kui 15 päeval keemiaravi algusest teostatud luuüdi uuringul persisteerisid leukeemilised blastid. Teise induktsiooni ajal GO ei manustatud</p> <p>Induktsioonraviga täieliku ravivastuse saavutanud patsiendid said 2 konsolideerivat ravikuuri Daunorubitsiini ja Cytarabiniga koos GO 3 mg/m²/päevas esimesel konsolidatsioonravi päeval</p> <p>Patsiendid, kes saavutasid täieliku remissiooni ja kellel oli näidustus tsütogeneetiliste ja molekulaarsete riskikategooriate alusel, suunati allogeensele</p>		

	siirdamisele. GO viimase doosi ja allogeense siirdamise vaheline soovituslik ajaintervall oli 2 kuud																																																			
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	D+A 3+7 konventsionaalne keemiaravi: DNR 60 mg/m ² /päevas 1-3 päev ja AraC 200 mg/m ² /päevas 1-7 päev Teine induktsioonravi kuur Daunorubitsiini ja Cytarabiniga manustati, kui 15 päeval keemiaravi algusest teostatud luuüdi uuringul persisteerisid leukeemilised blastid Induktsioonraviga täieliku ravivastuse saavutanud patsiendid said 2 konsolideerivat ravikuuri Daunorubitsiini ja Cytarabiniga Patsiendid, kes saavutasid täieliku remissiooni ja kellel oli näidustus tsütogeneetiliste ja molekulaarsete riskikategooriate alusel, suunati allogeensele siirdamisele.																																																			
4.2.4 Uuringu pikkus	24 kuud																																																			
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Haigusvaba elulemus (EFS)																																																			
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Haigusvaba elulemus oli oluliselt pikem GO grupis: mediaan 17,3 kuud (95% CI: 13,4-30,0) võrreldes kontrollgrupiga: mediaan 9,5 kuud (8,1-12,0); HR: 0,56; 95% CI: 0,42-0,76; p=0,0002, GO grupis vähenes risk haiguse taastekeks 44% võrreldes kontrollgrupiga</p>  <p>Figure 2. Event-free survival (EFS) (investigator-assessed). Control: daunorubicin + cytarabine (D+A); GO: gemtuzumab ozogamicin plus D+A; EFS: event-free survival; HR: hazard ratio; CI: Confidence Interval; n: number.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time (months)</th> <th>GO n</th> <th>Control n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>135</td><td>136</td></tr> <tr><td>3</td><td>109</td><td>100</td></tr> <tr><td>6</td><td>98</td><td>93</td></tr> <tr><td>9</td><td>86</td><td>69</td></tr> <tr><td>12</td><td>74</td><td>51</td></tr> <tr><td>15</td><td>57</td><td>32</td></tr> <tr><td>18</td><td>47</td><td>21</td></tr> <tr><td>21</td><td>36</td><td>16</td></tr> <tr><td>24</td><td>32</td><td>10</td></tr> <tr><td>27</td><td>25</td><td>6</td></tr> <tr><td>30</td><td>18</td><td>5</td></tr> <tr><td>33</td><td>15</td><td>2</td></tr> <tr><td>36</td><td>10</td><td>1</td></tr> <tr><td>39</td><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>42</td><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>45</td><td>0</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	Time (months)	GO n	Control n	0	135	136	3	109	100	6	98	93	9	86	69	12	74	51	15	57	32	18	47	21	21	36	16	24	32	10	27	25	6	30	18	5	33	15	2	36	10	1	39	3	0	42	3	0	45	0	0
Time (months)	GO n	Control n																																																		
0	135	136																																																		
3	109	100																																																		
6	98	93																																																		
9	86	69																																																		
12	74	51																																																		
15	57	32																																																		
18	47	21																																																		
21	36	16																																																		
24	32	10																																																		
27	25	6																																																		
30	18	5																																																		
33	15	2																																																		
36	10	1																																																		
39	3	0																																																		
42	3	0																																																		
45	0	0																																																		
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<p>Täielik ravivastus</p> <p>Relapsi kumulatiivne esinemissagedus</p> <p>Üldine elulemus</p> <p>Ohutus: gentuzumabosogamitsiin+kemoteraapia</p>																																																			

	<p>Võimalikud ravivastuse ennustajad: MRD (multidrug resistance) staatus, tsütogeneetilised riskigrupid ja mutatsiooniline staatus (FLT3, MLL, CEBPA), NPM</p> <p>Seos minimaalse residuaalhaiguse WT1 geeni ekspressiooni ja ÄML relapsi tekke vahel</p>																																																																				
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Täielik ravivastus ei erinenud GO ja kontrollgrupis: GO grupis saavutati täielik ravivastus 95 patsiendil (70,4%) ja kontrollgrupis samuti 95 patsiendil (69,9%)</p> <p>Table S2. Response Rate by Investigator Assessment (mITT Population)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>GO (n=135)</th> <th>Control (n=136)</th> <th>P Value*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall response, n (%)</td> <td>110 (81.5)</td> <td>100 (73.5)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td>73.9–87.6</td> <td>65.3–80.7</td> <td>0.15</td> </tr> <tr> <td>CR, n (%)</td> <td>95 (70.4)</td> <td>95 (69.9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CRp, n (%)</td> <td>15 (11.1)</td> <td>5 (3.7)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Control, daunorubicin + cytarabine; CR, complete remission; CRp, complete remission with incomplete platelet recovery; D+A, daunorubicin + cytarabine; GO, gemtuzumab ozogamicin plus D+A; mITT, modified intent to treat.</p> <p>*Fisher's exact test.</p> <p>Relapsivaba elulemus oli märgatavalt pikem - 28 kuud (95% CI: 16,3 – pole hinnatav) GO grupis võrreldes kontrollgrupiga 11,4 kuud (95%CI:10,0-14,4), GO grupis vähenes risk haiguse taastekkeks 47% võrreldes kontrollgrupiga</p> <p>Figure S3. Relapse-free survival</p> <p>Control, daunorubicin + cytarabine (D+A); GO, gemtuzumab ozogamicin plus D+A; NE, not estimable; RFS, relapse-free survival.</p> <p>HR, 0.53 (95% CI: 0.36–0.76) p=0.0006</p> <p>Patients at risk (n):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> <th>39</th> <th>42</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GO</td> <td>110</td> <td>106</td> <td>97</td> <td>77</td> <td>67</td> <td>50</td> <td>40</td> <td>32</td> <td>29</td> <td>23</td> <td>16</td> <td>11</td> <td>8</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Control</td> <td>100</td> <td>96</td> <td>83</td> <td>62</td> <td>38</td> <td>25</td> <td>18</td> <td>13</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		GO (n=135)	Control (n=136)	P Value*	Overall response, n (%)	110 (81.5)	100 (73.5)		95% CI	73.9–87.6	65.3–80.7	0.15	CR, n (%)	95 (70.4)	95 (69.9)		CRp, n (%)	15 (11.1)	5 (3.7)			0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	GO	110	106	97	77	67	50	40	32	29	23	16	11	8	3	0	Control	100	96	83	62	38	25	18	13	6	5	3	2	1	0	0
	GO (n=135)	Control (n=136)	P Value*																																																																		
Overall response, n (%)	110 (81.5)	100 (73.5)																																																																			
95% CI	73.9–87.6	65.3–80.7	0.15																																																																		
CR, n (%)	95 (70.4)	95 (69.9)																																																																			
CRp, n (%)	15 (11.1)	5 (3.7)																																																																			
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42																																																						
GO	110	106	97	77	67	50	40	32	29	23	16	11	8	3	0																																																						
Control	100	96	83	62	38	25	18	13	6	5	3	2	1	0	0																																																						

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>MRC AML 15</p> <p>1113 ägeda müeloidse leukeemia (mitte ÄPL) patsienti randomiseeriti saama või mitte saama GO kui osa induktsioonravist</p> <p>948 ÄML patsienti jagati konsolideerivas ravis saama/mitte saama GO</p>
---	--

Table 1. Demographics and Clinical Characteristics of Patients Who Underwent Random Assignment

Demographic or Clinical Characteristic	No. of Patients			
	Induction		Consolidation	
	GO (n = 556)	No GO (n = 557)	GO (n = 473)	No GO (n = 475)
Age, years				
0-14	8	6	29	29
15-29	77	73	71	72
30-39	76	80	69	71
40-49	122	120	103	105
50-59	196	201	148	143
60+	77	77	53	55
Median	49	49	46	46
Range	0-69	2-71	0-69	0-68
Sex				
Female	263	256	239	233
Male	293	301	234	242
Diagnosis				
De novo	513	512	449	453
Secondary	43	45	24	22
WHO performance status (adults)				
0	396	396	319	323
1	133	130	115	110
2	14	16	14	13
3	8	9	7	7
4	0	1	1	2
Cytogenetic group				
Favorable	72	65	89	105
Intermediate	314	322	299	283
Adverse	70	64	17	16
WBC count, ×10⁹/L				
0-9.9	299	292	234	199
10-49.9	168	176	141	164
50-99.9	54	50	54	64
100+	32	32	42	44
Median	8.0	8.45	10.0	13.5
Range	0.3-456	0.6-298	0.5-467	0.5-432
FL T3-ITD status				
Wild type	187	192	81	70
Mutant	48	66	22	32
NPM1 status				
Wild type	129	167	58	59
Mutant	69	69	30	34
c-KIT status (CBF only)				
Wild type	35	29	16	19
Mutant	12	12	12	6
Induction chemotherapy				
ADE	80	80	165	164
DA	237	240	191	194
FLAG-Ida	239	237	103	103
GO in induction				
Allocated to GO			113	113
Allocated to no GO			99	95
Not randomly assigned			261	267
Consolidation				
MACE/MidAC			238	239
High-dose cytarabine dose (adults)				
3 g			235	236
1.5 g			109	110
			110	110

(continued in next column)

	<p>Table 1. Demographics and Clinical Characteristics of Patients Who Underwent Random Assignment (continued)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Demographic or Clinical Characteristic</th> <th colspan="4">No. of Patients</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Induction</th> <th colspan="2">Consolidation</th> </tr> <tr> <th>GO (n = 556)</th> <th>No GO (n = 557)</th> <th>GO (n = 473)</th> <th>No GO (n = 475)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Transplantation in CR1</td> <td>111</td> <td>112</td> <td>23</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>Sibling allograft</td> <td>30</td> <td>36</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>MUD</td> <td>25</td> <td>16</td> <td>8</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Mini sibling allograft</td> <td>41</td> <td>37</td> <td>5</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Mini MUD</td> <td>13</td> <td>18</td> <td>7</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Other/unknown</td> <td>2</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>NOTE. Children drawing high-dose cytarabine in consolidation did not enter the cytarabine dose random assignment. Abbreviations: GO, gemtuzumab ozogamicin; CBF, core binding factor; ADE, cytarabine, daunorubicin, and etoposide; DA, daunorubicin and cytarabine; FLAG-Ida, fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin; MACE, amsacrine, cytarabine, and etoposide; MidAC, mitoxantrone and cytarabine; CR1, first complete remission; MUD, matched unrelated donor.</p>	Demographic or Clinical Characteristic	No. of Patients				Induction		Consolidation		GO (n = 556)	No GO (n = 557)	GO (n = 473)	No GO (n = 475)	Transplantation in CR1	111	112	23	18	Sibling allograft	30	36	2	1	MUD	25	16	8	5	Mini sibling allograft	41	37	5	7	Mini MUD	13	18	7	4	Other/unknown	2	5	1	1
Demographic or Clinical Characteristic	No. of Patients																																											
	Induction		Consolidation																																									
	GO (n = 556)	No GO (n = 557)	GO (n = 473)	No GO (n = 475)																																								
Transplantation in CR1	111	112	23	18																																								
Sibling allograft	30	36	2	1																																								
MUD	25	16	8	5																																								
Mini sibling allograft	41	37	5	7																																								
Mini MUD	13	18	7	4																																								
Other/unknown	2	5	1	1																																								
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>1-2 induktsioonravi kuuri DA (daunorubitsiin ja tsütarabiin) või FLAG-Ida (fludarabiin, tsütarabiin, G-CSF, idarubitsiin) või ADE (daunorubitsiin, tsütarabiin, etoposiid) koos GO 3 mg/m² induktsioonravi 1 päeval</p> <p>Patsiendid, kellele ei olnud näidustatud allogeenne siirdamine, said 2 konsolideerivat ravikuuri MACE (amsakriin, tsütarabiin, etoposiid) ja MidAC (mitoksantroon, tsütarabiin) või kõrg-doosis tsütarabiin kehes erinevas doosis (3 või 1,5 g/m²). Esimese konsolideeriva ravi (kolmas ravikuur) 1 päeval said patsiendid GO 3 mg/m² hoolimata sellest kas nad olid saanud GO ravi 1 induktsiooni ajal</p> <p>Kolmanda randomiseerimise alusel patsiendid kas said või ei saanud viienda keemiaravi kuuri kõrg-doosis tsütarabiiniga 1,5 g/m²</p>																																											
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>1-2 induktsioonravi kuuri DA (daunorubitsiin ja tsütarabiin) või FLAG-Ida (fludarabiin, tsütarabiin, G-CSF, idarubitsiin) või ADE (daunorubitsiin, tsütarabiin, etoposiid).</p> <p>Patsiendid, kellele ei olnud näidustatud allogeenne siirdamine, said 2 konsolideerivat ravikuuri MACE (amsakriin, tsütarabiin, etoposiid) ja MidAC (mitoksantroon, tsütarabiin) või kõrg-doosis tsütarabiin kehes erinevas doosis (3 või 1,5 g/m²). Kolmanda randomiseerimise alusel patsiendid kas said või ei saanud viienda keemiaravi kuuri kõrg-doosis tsütarabiiniga 1,5 g/m²</p>																																											
4.2.4 Uuringu pikkus	2002-2009																																											
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Täielik ravivastus Ravivastuse kestus Üldine elulemus Toksilisus</p>																																											

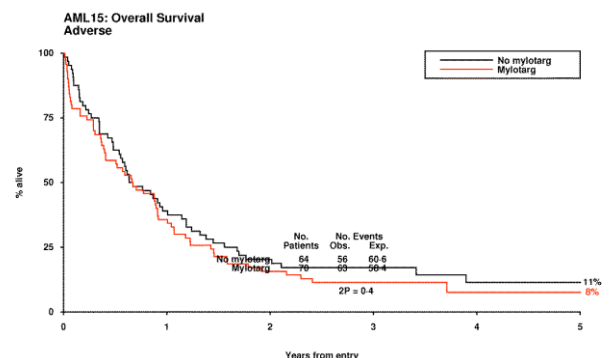
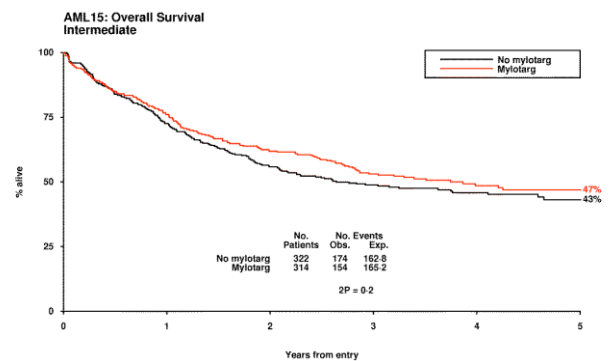
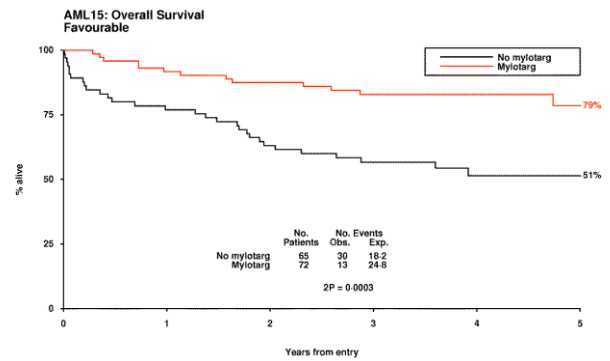
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

86% patsientidest GO grupis saavutasid täieliku ravivastuse ja 42% elasid 5 aastat. Patsiendid, kes GO ravi ei saanud, neist saavutas 83% täieliku ravivastuse ja 5 a elulemus oli 40%. Siin puudus statistiliselt oluline erinevus.

Induktsioonravis erinevus ei olnud statistiliselt oluline üldise ravivastuse, refraktaarse haiguse või 30-päevase suremuse, retsidiivi, retsidiivivaba elulemuse või üldise ravivastuse osas GO saanud/mittesaanud patsientidel.

Ent esines oluline erinevus tsütogeneetika alusel: statistiliselt oluline paranemine elulemuses 79% vs 51% esines madala riskiga patsientidel, kõrg-riski patsientidel puudus efekt ja kesk-riski patsientidel oli sedastatav mitteoluline trend paranemisele.

Graafikud üldise elulemuse kohta erinevates riskigruppides:



4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	-
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	-

4.2.1 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>Gemtuzumabozogamitsiini lisamine induktsioonkeemiaravile täiskasvanud ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel: metaanalüüs viie randomiseeritud kontrollgrupiga kliinilise uuringu alusel, mis kokku hõlmasid 3325 patsienti</p> <p>Patsiendid olid ≥ 15 aastased (15-84 a, mediaan 58 aastat) 1842 (55%) olid mehed 2927 (88%) 3325 patsiendil oli <i>de novo</i> äge müeloidne leukeemia 285 (9%) oli sekundaarne haigus 113 (3%) oli kõrge riskiga müelodüsplastiline sündroom NPM1 mutatsiooni analüüsi tulemused olid teada 1370 (41%) patsiendi kohta, kellest 398 (29%) patsiendil tuvastati NPM1 mutatsioon FLT3 ITD analüüsi kohta olid andmed teada 1802 (54%) patsiendil, kellest 354 (20%) patsiendil leiti FLT3 ITD +</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>Metaanalüüsi aluseks on 5 uuringut:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) UK MRC AML 15 (ülalpool kirjeldatud) 2) UK NCRI AML 16 GO 3 mg/m² lisati induktsioonkeemiaravile vanematel (>60 a) patsientidel 3) SWOG S0106 GO 6 mg/m² „7+3“ ravikuuri neljandal päeval daunorubitsiini doosiga 45 mg/m², kontrollgrupp sai daunorubitsiini 60 mg/m² 4) GOELAMS – analoogse disainiga nagu SWOG uuring, v.a. daunorubitsiini doos, mis mõlemas grupis oli 60 mg/m² 5) ALFA-0701 (ülalpool kirjeldatud) <p>GO manustati 3 mg/m² 1 päeval kahes uuringus, 6 mg/m² neljandal päeval kahes uuringus ja 3 mg/m² (maksimaalselt 5 mg) 1, 4 ja 7 päeval ühes uuringus</p>

	Dates of recruitment	Number of patients	Eligibility criteria	Median age of patients in years (range)	Cytogenetic grouping by MRC ² classification ¹	Chemotherapy given	Dose and dosing schedule of gemtuzumab or osogatin	Median follow-up for survival (IQR)	Time of last follow-up (original publication)	Time of last follow-up (data for meta-analysis)	
	MRC AML15 ^{1*}	2002-06	1099	AML, either de novo or secondary, mostly aged <60 years	50 (15-71)	Favourable n=133 (15%); intermediate n=565 (63%); adverse n=196 (22%); unknown n=205	DA (3+10 then 3+8), ADE (3+10+5 then 3+8+5), or FLAG-Ida	3 mg/m ² on day 1 of chemotherapy	86.0 months (IQR 76.6-99.4)	January, 2009	March, 2013
	SWOG S0106 ²	2004-09	595	De-novo AML, aged 18-60 years	47 (18-60)	Favourable n=72 (17%); intermediate n=283 (67%); adverse n=67 (16%); unknown n=173	DA (3+7) plus G-CSF or GM-CSF	6 mg/m ² on day 4 of chemotherapy	55.2 months (IQR 46.0-66.3)	February, 2013	June, 2013
	NCRI AML16 ³	2006-10	1115	AML, either de novo or secondary, or high-risk myelodysplastic syndrome, mostly aged ≥60 years	67 (51-84)	Favourable n=33 (4%); intermediate n=576 (66%); adverse n=264 (30%); unknown n=242	DA (3+10 then 3+8) or daunorubicin (days 1, 3, and 5) plus idarubicin (days 1-5)	3 mg/m ² on day 1 of chemotherapy	45.5 months (IQR 34.3-57.6)	July, 2011	March, 2013
	GOELAMS AML 2006 R ⁴	2007-10	238	De-novo AML, aged 18-60 years	50.5 (18-60)	Favourable n=0; intermediate n=224 (100%); adverse n=0; unknown n=14	DA (3+7)	6 mg/m ² on day 4 of chemotherapy	39.3 months (IQR 29.1-44.4)	-	January, 2013
	ALFA-0701 ⁵	2008-10	278	De-novo AML, aged 50-70 years	62 (50-70)	Favourable n=9 (4%); intermediate n=129 (23%); adverse n=57 (23%); unknown n=33	DA (3+7)	3 mg/m ² on days 1, 4, and 7 of chemotherapy, up to 5 mg per dose	24.1 months (IQR 15.7-32.8)	August, 2011	August, 2011

AML—acute myeloid leukaemia; DA—daunorubicin plus cytarabine; ADE—daunorubicin, cytarabine, and etoposide; FLAG-Ida—fludarabine, cytarabine, G-CSF, and idarubicin; G-CSF—granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF—granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. ¹Percentages exclude those with unknown cytogenetic characteristics. ²114 patients in AML15 aged younger than 15 years were excluded from this meta-analysis.

Table: Trials included in the meta-analysis

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

Kontrollgruppides patsiendid ei saanud GO

4.2.4 Uuringu pikkus

-2013

4.2.5 Esmane tulemusnäitaja
Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund

Üldine elulemus

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

Gemtuzumabozogamitsiin ei suurenda patsientide hulka, kes saavutavad täieliku ravivastuse, ent ravimi lisamine induktsioonravile vähendab oluliselt retsidiivi tekke riski (OR 0.81, 0.73-0.90; p=0.0001) ja parandab 5 aasta elulemust (OR 0.90, 0.82-0.98; p=0,01). 6 aasta elulemuses oli absoluutne elulemuse paremine eriti silmatorkav madala riski patsientidel (20.7; OR 0.47, 0.31-0.73; p=0.0006), ent oli samuti sedastatav kesk-riski grupis (5.7%; =R 0.84, 0.75-0.95; p=0.005). Kõrge riski tsütogeneetikaga patsientidel elulemus ei paranenud (2.2%; =R 0.99, 0.83-1.18; p=0.9). Väiksema doosi 3 mg/m² kasutamisel esines vähem varast suremust võrreldes doosiga 6 mg/m², efektiivsuses erinevate dooside puhul vahet ei olnud

4.2.7 Teised tulemusnäitajad
Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

Täielik ravivastus koos või ilma perifeerse vere väärtuste taastumisega
30 päeva suremus
Retsidiidvibava elulemus
Retsidiivi risk
Surm täieliku ravivastuse korral
Elulemus täielikust ravivastusest
Elulemus tüvirakkude siirdamisest

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Täielik ravivastus saavutati 78% (2589) patsientidel (3324-st), üldise elulemuse mediaan oli 22,5 kuud (IQR 20.9-23.9) ja 5 aasta elulemus 34% (95% CI 32-36). 785 (24%) patsiendil teostati tüvirakkude siirdamine
30 päeva suremus oli suurem patsientidel, kes said kõrgema doosi GO 6 mg/m² võrreldes doosiga 3 mg/m²

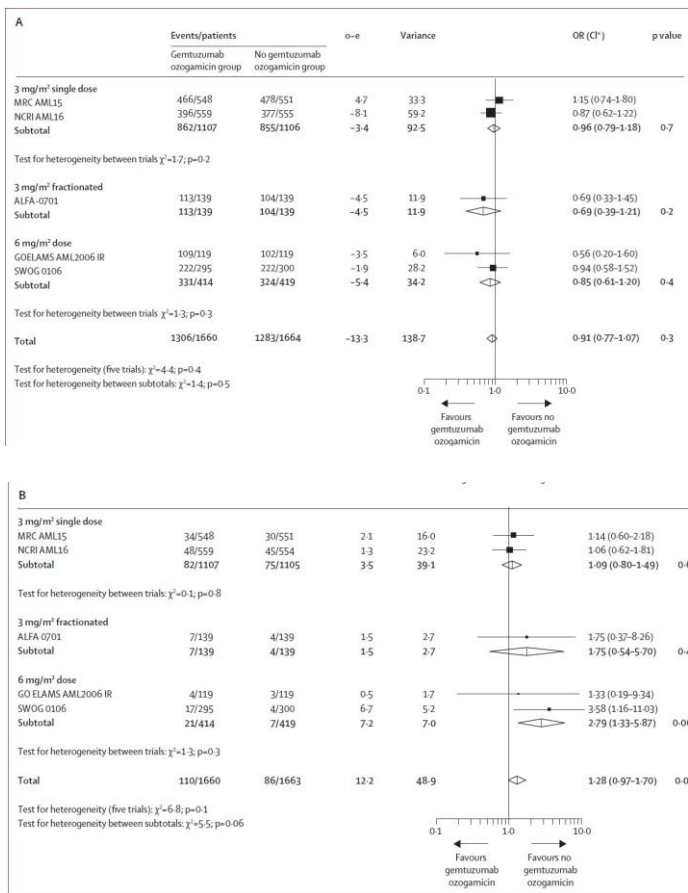
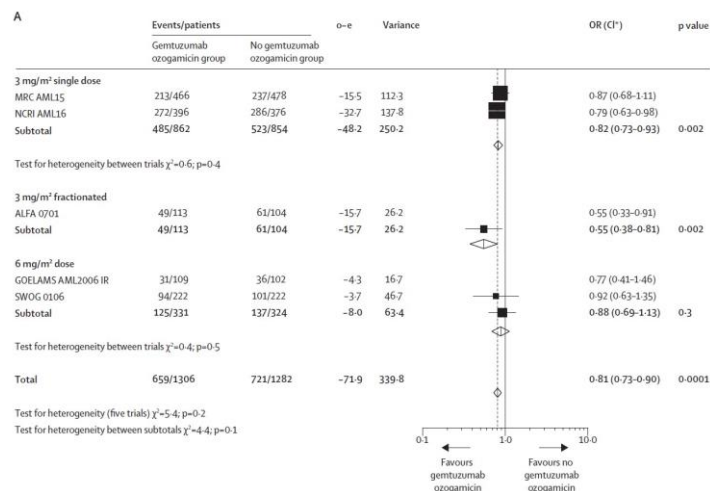


Figure 1: Effect of gemtuzumab ozogamicin on complete remission with or without complete peripheral count recovery (A) and 30-day mortality (B)
 The size of the boxes is proportional to the amount of data contained in each data line. o-e=observed minus expected events. *CIs are 95% CIs for totals and subtotals, and 99% CIs for individual trials.

GO lisamine induktsioonkeemiaravile vähendas märkimisväärekt relapsi riski. Suurim efektiivsus saavutati ALFA-0701 uuringus, ent sama kehtis ka ülejäänud 4 uuringu kohta (OR 0.84, 95% CI 0.75-0.93; p=0,001).

Üheski uuringus ei suurenenud GO grupis surmade arv täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel



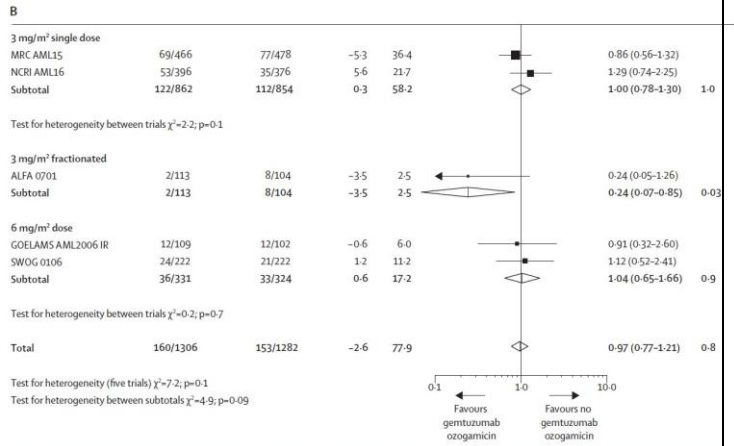
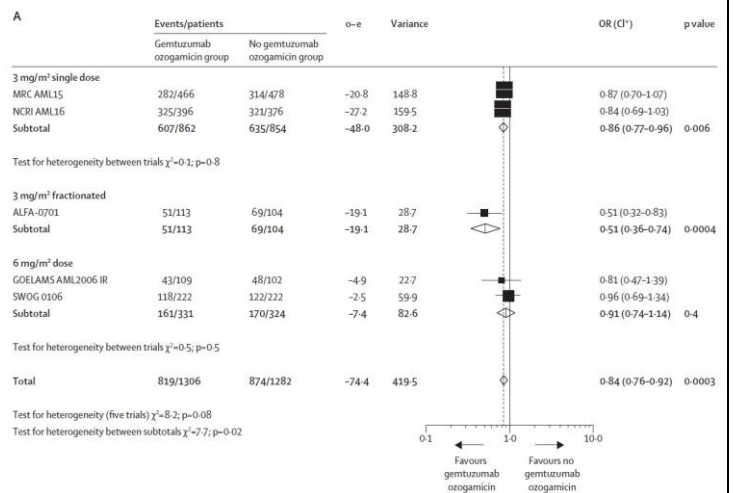


Figure 2: Effect of gemtuzumab ozogamicin on relapse (A), death in complete remission (B)
 The size of the boxes is proportional to the amount of data contained in each data line. o-e=observed minus expected events. *CI's are 95% CI's for totals and subtotals, and 99% CI's for individual trials.

Retsidiivivaba elulemus paranes oluliselt patsientidel, keda raviti GO-ga võrreldes patsientidega, kes ei saanud GO. Suurim efektiivsus oli taas ALFA-0701 uuringus. Retsidiivide hulga vähenemine GO lisamisega parandas märkimisväärselt elulemust peale remissiooni saavutamist
 GO lisamine induktsioonkeemiaravile parandas oluliselt üldist elulemust



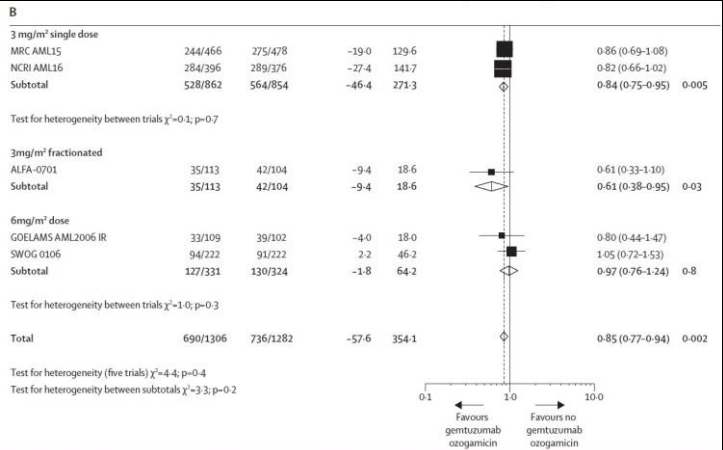


Figure 3: Relapse-free survival (A), and survival after achieving remission (B). The size of the boxes is proportional to the amount of data contained in each data line. o-e=observed minus expected events. *CIs are 95% CIs for totals and subtotals, and 99% CIs for individual trials.

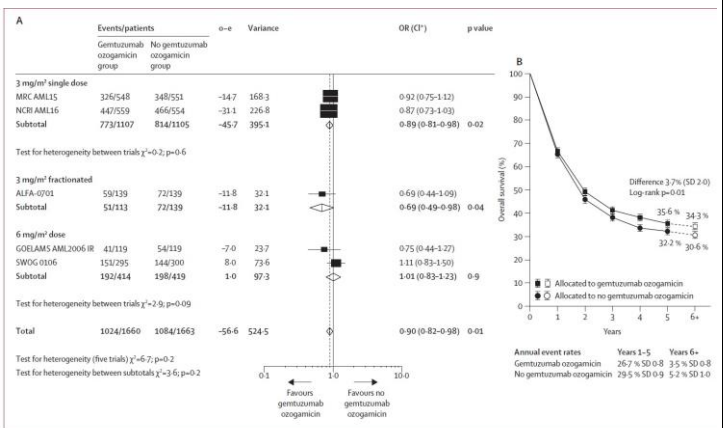
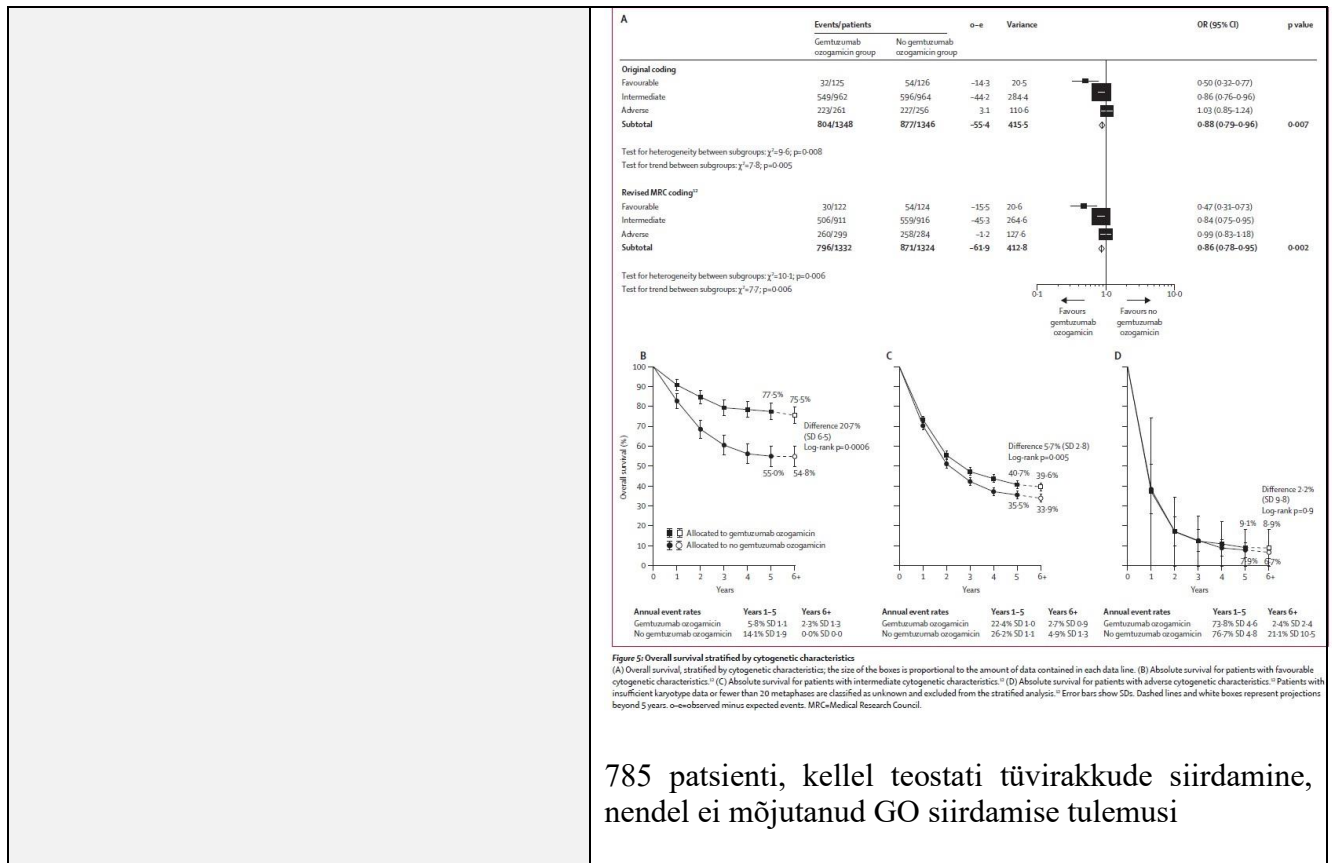


Figure 4: Effect of gentuzumab ozogamicin on overall survival (A). Forest plot; the size of the boxes is proportional to the amount of data contained in each data line. (B) Absolute survival; error bars show SDs; dashed lines and white boxes represent projections beyond 5 years. o-e=observed minus expected events. *CIs are 95% CIs for totals and subtotals, and 99% CIs for individual trials.

GO efektiivsus oli erinev tsütogeneetilistes riskigruppides. Madala riski grupis oli absoluutne paranemine 20.7% (95% CI 8.0-33.4) 6 aastaga ja hiljem (OR 0.47, 95% CI 0.31-0.73; p=0.0006). GO lisamine parandas elulemust märkimisväärselt ka kesk-riski grupis - absoluutne paranemine 5.7% (0.2-11.2) 6 aastaga ja hiljem (OR 0.84, 0.75-0.95; p=0.005), kuid paranemist ei toimunud GO lisamisel kõrge-riski tsütogeneetikaga patsientide grupis: absoluutne paranemine 2.2% (-17.2 – 21.4) 6 aastaga ja hiljem (OR 0.99, 0.83-1.18; p=0,9)



785 patsienti, kellel teostati tüvirakkude siirdamine, nendel ei mõjutanud GO siirdamise tulemusi

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Kombinatsioonraviuuringus kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed ($> 30\%$) olid hemorraagia ja infektsioon. Monoteraapiauuringutes olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimete ($> 30\%$) hulgas pürektsia, iiveldus, infektsioon, külmavärinad, hemorraagia, oksendamine, trombotsütopeenia, väsimus, peavalu, stomatiit, diarröa, ülakõhuvalu ja neutropeenia.
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Venooklusiivne maksahaigus Pantsütopeenia Lümfopeenia Infusiooniga seotud reaktsioon Tuumori lüüsi sündroom
Masked kõrvaltoimed	Kombinatsioonraviuuringus kõige sagedamini ($\geq 1\%$) esinenud kõrvaltoimed, mille tõttu ravi lõplikult ära jäeti, olid trombotsütopeenia, VOD, hemorraagia ja

	infektsioon. Monoteraapiauuringutes kõige sagedamini ($\geq 1\%$) esinenud kõrvaltoimed, mille tõttu ravi lõplikult ära jäeti, olid infektsioon, hemorraagia, hulgiorganpuudulikkus ja VOD.
Võimalikud tüsistused	Kombinatsioonraviuuringus ALFA-0701 olid kliiniliselt olulised tõsised kõrvaltoimed hepatotoksilisus, sh VOD/SOS (3,8%), hemorraagia (9,9%), raske infektsioon (41,2%) ja tuumori lüüsi sündroom (1,5%). Monoteraapiauuringutes hõlmasid kliiniliselt olulised tõsised kõrvaltoimed ka infusiooniga seotud reaktsioone (2,5%), trombotsütopeeniat (21,7%) ja neutropeeniat (34,3%)
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi <i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i> <i>Nt: Perifeersetes 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.</i></p>	
<p>Kõige sagedamini esinevate kõrvaltoimete, nagu infektsioon, hemorraagia ravis on Eesti hematoloogidel pikaajaline kogemus olemas, kuna need kõrvaltoimed esinevad kõigil intensiivset keemiaravi saavatel ägeda müeloidse leukeemia patsientidel Tähelepanu tuleb pöörata infusiooniga seotud reaktsioonidele: infusiooniga seotud sümptomite leevendamiseks on soovitatav 1 tund enne annuse manustamist eelravi kortikosteroidide, antihistamiinikumide ja paratsetamooliga, analoogne premedikatsioon kehtib tavaliselt ka teiste monoklonaalsete antikehade manustamisel Harvaesinev, ent oluline kõrvaltoime on venooklusioon haigus, millele tuleb kindlasti tähelepanu pöörata kui viikse läbi ravi gemtuzumab osogamitsiiniga</p>	
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</i></p>	
<p>Ei kohaldata</p>	

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu
Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaelgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Tervishoiuteenus	305R ägeda müeloidse leukeemia kemoteraapiakuur	

2.			
3.			
<p>5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes</p> <p><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></p> <p>Ägeda müeloidse leukeemia diagnoosimises ja ravis on rahvusvaheliste ekspertide paneeli poolt koostatud ja publitseeritud ELN (European Leukemia Net) soovitusel 2010 aastal, kaasajastatuna 2017 aastal</p>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitusel ravijuhises	Soovitusel tugevus ja soovitusel aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitusel taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitusel alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. ESMO (European Society for Medical Oncology)	2020	CBF-AML 7 päeva tsütarabiini, 3 päeva daunorubitsiini (7+3) ja 1-3 päeva gemtuzumab ozogamicin (GO) 1 induktsioonravis: 7 + 3 + GO ning konsolidatsioon 1 ja 2 esimesel päeval	II, A
		GO lisamist võib kaaluda non-CBF-AML madala ja keskmise riskiga patsientidel	II, C
		7+3 induktsioonravi tsütarabiini ja daunorubitsiiniga	II, A
2. Soome ägeda müeloidse leukeemia ravijuhis	2018, Vers 2 2019	CBF-AML Gemtuzumab ozogamicin lisatakse induktsioonravile (tsütarabiin, antratsükliin) ühe annusena päeval +1 või võimalikult kiiresti selle järel +2, +3 või viimase võimalusena +4 päeval	II, A
		Induktsioonravi tsütarabiini ja antratsükliiniga	II, A
<p>5.3 Kokkuvõte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega</p> <p><i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i></p> <p><i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>			
<p>Gemtuzumab ozogamitsiin ei suurenda täisravivastuse määra, ent vähendab madala riskiga ägeda müeloidse leukeemia korral retsidiivide tekke tõenäosust ja pikendab elulemust</p>			

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus	
<p>6.1 Teenuse osutamise kirjeldus <i>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.</i></p>	
<p>Gemtuzumab ozogamitsiini manustatakse koos ägeda müeloidse leukeemia kemoterapiaga D+A 3+7 konventsionaalne keemiaravi (DNR 60 mg/m²/päevas 1-3 päev ja AraC 200 mg/m²/päevas 1-7 päev): induktsioonravi esimesel päeval (või +2 +3 +4 päeval) ühekordse annusena</p> <p>Teise induktsioonravi kuuri ajal Mylotargi ei manustata</p> <p>Konsolidatsioonravis manustatakse Mylotargi 1 ja 2 konsolidatsiooni esimesel päeval</p> <p>Kokku manustatakse ühele patsiendile maksimaalselt 3 x GO (1x induktsioonravis ning 2x konsolideerivas ravis)</p> <p>Maksimaalne GO kogudoos ühe infusiooni kohta ei tohi ületada ühte 5 mg viaali</p>	
7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks	
<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>SA Tartu Ülikooli Kliinikum SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla SA Tallinna Lastehaigla</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? Loetleda sobivad variandid.</p>	<p>Tervishoiuteenust osutatakse statsionaarselt, kuna ravis kombineeritakse monoklonaalset antikeha intensiivse keemiaraviga</p>
<p>7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>Hematoloogia</p>
<p>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></p>	<p>Minimaalselt manustatakse ühele patsiendile 1 doos ravimit ja maksimaalselt 3 doosi (1x induktsioonravis + 2 x konsolideerivate ravikuuride 1 päeval)</p>
<p>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></p>	
<p>Arstid ja õed vajavad väljaõpet ravimi kasutamiseks, ent üldpõhimõtted monoklonaalsete antikehade</p>	

manustamiseks kehtivad ka siin
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>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.</i>
Kõik ülalpool loetletud raviasutused on valmis teenust osutama

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Üksikjuhtudel, täiskasvanul retsidiiveerunud haiguse korral monoteeraapiana ja lastel retsidiivi kombinatsioonravis
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	SA Tartu Ülikooli Kliinikum SA Tallinna Lastehaigla
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	Antud näidustusel pole gemtuzumab ozogamitsiini Eestis kasutataud ja seetõttu ei saa ravi tulemusi raporteerida

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta			
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	3	3	9
2. aasta	3	3	9
3. aasta	3	3	9
4. aasta	3	3	9
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>			
Eestis on <i>de novo</i> ägeda müeloidse leukeemia kohta kogutud andmed 25 aasta kohta: 1982-2006:			

aastas diagnoositakse äge müeloidne leukeemia keskmiselt 35-36 patsiendil, nendest noortel, intensiivse keemiaravi kandidaatidel: 16-64 aastastel 13-14 patsiendil

de novo ÄML Eestis 25 aastat 1982-2006

Ajaperiood	16-64	65-	Kokku
1982-1986	47	17	64
1987-1991	45	35	80
1992-1996	61	44	105
1997-2001	58	67	125
2002-2006/aastas	69/13-14	108/21-22	177/35-36
Kokku	280	271	551

- 1) Sequential population-based studies over 25 years on the incidence and survival of acute de novo leukemias in Estonia and in a well-defined region of western Sweden during 1982–2006: a survey of patients aged ≥ 65 years. Punab M, Palk K, Varik M, Laane E, Everaus H, Holmberg E, Hulegårdh E, Wennström L, Safai-Kutti S, Stockelberg D, Kutti J. *Medical. Onc* 2013, 30:487
- 1) Acute de novo Leukemia in Estonia and Western Sweden 1982-2006: Positive Trend in the Survival of Acute Leukemia over 25 Years. Hulegårdh E, Punab M, Holmberg E, Palk K, Laane E, Everaus H, Wennström L, Stockelberg D. *Acta Haematol* 2016; 136:167-173

CBF leukeemia esineb 15% ägeda müeloidse leukeemia juhtudest, see tähendab 35-st patsiendist 5-l võib olla tegu CBF leukeemiaga. Noortest patsientidest 14-st 2 võivad olla CBF+
Kuna vanadel patsientidel ei ole alati võimalik intensiivkeemiaravi läbi viia, siis võiks olla maksimaalne uute täiskasvanud patsientide arv aastas 3

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Nt.</i> <i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Hematoloogia</i>	<i>1</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Hematoloogia</i>	<i>1</i>
<i>SA Tallinna Lastehaigla</i>	<i>hematoloogia</i>	<i>1</i>

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete

loeteluga ning mõju töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Eriarsti korduv vastuvõtt 3004 Keemiaravi planeerimine ja manustamine 7419
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Eriarsti korduv vastuvõtt 3004 Keemiaravi planeerimine ja manustamine 7419
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 ägeda müeloidse leukeemia keemiaravi 305R
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?	Gemtuzumab osogamitsiini kasutuselevõtt ei tähenda uute ravijuhtude lisandumist
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. 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.</i>	Ei
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> . <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	Ei

<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Sellised andmed puuduvad</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetusele taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetusele alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>-</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Teave on konfidentsiaalne, selle annab müügiloa hoidja
Pfizer Estonia
Kontaktisik Kristjan Väk,
kristjan.valk@pfizer.com

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Teave on konfidentsiaalne, selle annab müügiloa hoidja
Pfizer Estonia
Kontaktisik Kristjan Väk,
kristjan.valk@pfizer.com

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes *Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

⁹ Kättesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

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 tuisistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Puudub	Puudub	Puudub
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuta 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: 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; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p>		
Omaosaluse rakendamine ei ole põhjendatud		

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>		Väärkasutamise kohta puudub tõenäosus Teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogia personal, kes on kogenud bioloogilise ravi läbiviimisel ja ravi tuisistuste üksikasjadega, mis tagab teenuse optimaalse ja õige kasutamise
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>		Ravi tuleb lõpetada liigse toksilisuse ilmnemisel
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>		Ravi näitab kõrgemat efektiivsust madala riskiga ägeda müeloidse leukeemia patsientidel
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine		
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada</i>		

tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.

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.

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.

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>

BCSH. Systemic treatment of acute myeloid leukemia
<https://www.guidelinecentral.com/share/summary/577beeb4a3611#section-society>

Suomen Leukemiaryhmä AML-2018 päivitys, versio 2.0, 14.11.2019
https://www.hematology.fi/sites/default/files/uploads/aml_2018_paivitys_14112019_korj04122019.pdf

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

Burnett et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukaemia 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

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

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.

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

Delaunay et al Addition of Gemtuzumab Ozogamycin to Chemotherapy Improves Event-Free Survival but Not Overall Survival of AML Patients with Intermediate Cytogenetics Not Eligible for Allogeneic Transplantation. Results of the GOELAMS AML 2006 IR Study *Blood* (2011) 118 (21): 79. <https://doi.org/10.1182/blood.V118.21.79.79>

Taotluse esitamise kuupäev	
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	Mariken Ross (allkirjastatud digitaalselt)

<i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	
<i>Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri 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>	