

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Asatsitidiin ägeda müeloidse leukeemia ravis juhtudel, kui intensiivne keemiaravi pole rakendatav
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1369
<b>Kuupäev</b>	25.04.2019

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

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotletava teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Ägeda müeloidleukeemia iseloomustus on asjakohane

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

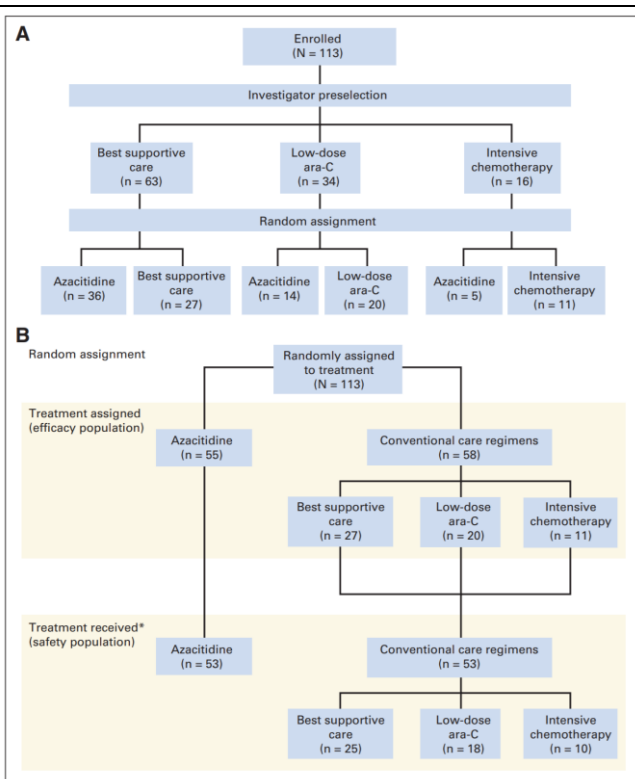
Taotluses esitatud uuring on asjakohane ning uuringus toodud tulemused usaldusväärsed. Uuringus esitatatud tulemusnäitajad on asjakohased.

Üldise elulemuse mediaan asatsitidiini rühmas oli 3,8 kuud pikem kui võrdlusrühmas (10,4 v 6,5,  $P=0,1009$ ). See üldise elulemuse pikenedamine on küll kliiniliselt oluline, kuid uuringu esmane tulemusnäitaja jäi saavutamata (HR 0,85, 95%CI 0,69, 1,03;  $P=0,1009$ ) elulemuskõverate konvergenst tõttu 22. kuul. Samas 1- aasta elulemus oli asatsitidiinirühmas 12,3% suurem kui võrdlusrühmas. Sensitiivsusanalüüsis, kus järgnevat ravi saanud patsiendid olid tsenseeritud (järgnev ravi mõjutab oluliselt üldise elulemuse tulemusi) oli asatsitidiini rühmas näha olulist üldise elulemuse mediaani paranemist (12,1 v 6,9 kuud, HR0,76, 95%CI 0,60, 0,96;  $P=0,0190$ ). Sarnaselt sensitiivsusanalüüsile, näitas post-hoc multivariant Cox mudel, et järgnev ravi mõjutab oluliselt selle uuringu esmast tulemusnäitajat (üldine elulemus)- mudel näitas 25% vähenenud surma riski asatsitidiini rühmas võrreldes võrdlusrühmaga. (HR 0,75, 95%CI 0,59, 0,94;  $P=0,0130$ ) (Schuh et al).

Taotluses esitatud uuringus olid uuringusse hõlmatud ägeda müeloidleukeemia diagnoosiga patsiendid, kellel blastide hulk luuüdis ületas 30%. Praegu kehtiva WHO klassifikatsiooni järgi klassifitseeritakse ägedaks mäeloidleukeemiaks kõik juhud, kus luuüdi ja/või perifeerse vere müeloidsete blastide hulk on suurem kui 20%, mistõttu peaks taotluses refereerima ka 2010 aastal publitseeritud Fenaux ja kaasautorite uuringut, kus asatsitidiini efektiivsust uuriti

patsientidel, kellel luuüdi müeloidsete blastide hulk oli 20- 30%, mis uuringus FAB klassifikatsiooni alusel klassifitseeriti blastide liiaga refraktaarseks aneemiaks (müelodüsplastilise sündroomi üks alatüüpidest), kuid mis WHO klassifikatsiooni järgi klassifitseerub ägedaks müeloidleukeemiaks. (Fenaux et al).

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



**Table 1. Baseline Patient Demographics and Disease Characteristics by Treatment Group and Investigator Preselection**

Characteristic	All Patients (N = 113)		BSC Only (n = 73)				LDAC (n = 34)				Intensive Chemotherapy (n = 16)					
	Azacitidine (n = 55)		CCR (n = 58)		Azacitidine (n = 14)		BSC Only (n = 27)		Azacitidine (n = 14)		LDAC (n = 20)		Azacitidine (n = 5)		Intensive Chemotherapy (n = 11)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Age, years																
Median	70		70		70		70		69		71		63		65	
Range	52-80		50-83		52-80		56-81		65-78		66-83		53-78		50-76	
45-64	3	5.5	1	1.7	2	5.6	0	0	0	0	0	0	1	20.0	1	9.1
55-64	12	21.8	9	15.5	7	19.4	3	11.1	3	21.4	3	15.0	2	40.0	3	27.3
65-74	28	50.9	29	50.0	17	47.2	14	51.9	10	71.4	9	45.0	1	20.0	6	54.5
≥ 75	12	21.8	19	32.8	10	27.8	10	37.0	1	7.1	8	40.0	1	20.0	1	9.1
Male	37	67.3	41	70.7	21	58.3	16	59.3	13	92.9	15	75.0	3	60.0	10	90.9
Cytogenetic risk group																
Immediate	38	69.1	43	74.1	24	66.7	19	70.4	9	64.3	18	90.0	5	100	6	54.5
Normal	19	34.5	33	56.9	13	36.1	12	44.4	5	35.7	15	75.0	1	20.0	6	54.5
Unfavorable	14	25.5	13	22.4	9	25.0	8	29.6	5	35.7	1	5.0	0	0	4	36.4
Missing	3	5.5	2	3.4	3	8.3	0	0	0	0	1	5.0	0	0	1	9.1
ECOG score																
0	16	29.1	22	37.9	9	25.0	5	18.5	5	35.7	12	60.0	2	40.0	5	45.5
1	35	63.6	34	58.6	23	63.9	21	77.8	9	64.3	7	35.0	3	60.0	6	54.5
2	4	7.3	0	0	4	11.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Missing	0	0	2	3.4	0	0	1	3.7	0	0	1	5.0	0	0	0	0
Bone marrow blasts, %																
Median	23.0		23.1		22.5		23.0		24.2		22.0		26.0		27.0	
Range	20.0-34.0		13.0-68.9*		20.0-29.4		13.0-29.2*		20.0-34.0		20.0-28.0		22.0-28.0		21.0-68.9	
Transfusion dependent																
Red blood cells	34	61.8	39	67.2	22	61.1	22	81.5	10	71.4	12	60.0	2	40.0	5	45.5
Platelets	15	27.3	10	17.2	9	25.0	4	14.8	5	35.7	6	30.0	1	20.0	0	0

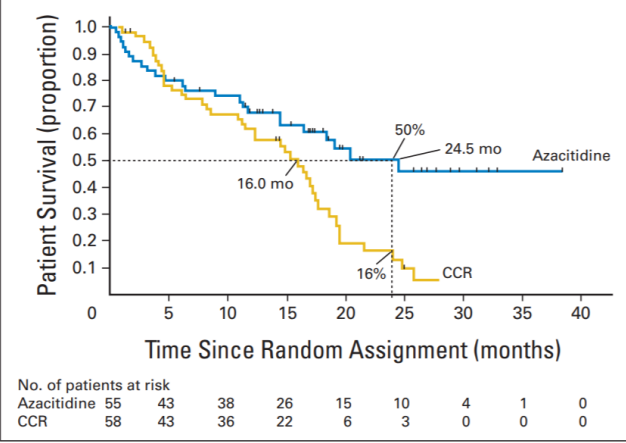
Abbreviations: BSC, best supportive care; LDAC, low-dose cytarabine; CCR, conventional care regimen; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.  
 \*One patient (BSC only) had a bone marrow blast count of 13% but was included in the study based on a peripheral blast count of 20%.

Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

Äge müeloidleukeemia blastide hulgaga luuüdis 20-30%

Võrdlusravi  
 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

Sõltuvalt raviarsti otsusest:  
 1) parim toetav ravi: asendusülekanded verekomponentidega, infektsioonide ravi, granulotsüütide kasvufaktor;  
 2) madalas doosis tsütaraabiin 20mg x2 nahaaluse süstina 10 päeva jooksul, ravitsükli pikkus 28 päeva, teostati vähemalt 4 ravikuuri;

	<p>3) intensiivsed keemiaravikuurid:  1 induktsioonravikuur tsütarabiin 100-200mg/m<sup>2</sup>  7 päeva jooksul + daunorubitsiin 45-60mg/m<sup>2</sup> 3 päeva jooksul  2 konsolidatsioonravikuuri: induktsioonravis loetletud ravimid (tsütarabiin ja antratsükliin) samas doosis, ravikuuri kestus 3-7päeva</p>																																
Uuringu pikkus																																	
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Üldine elulemus																																
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	 <p><b>Fig 2.</b> Kaplan-Meier plot of overall survival in patients receiving azacitidine (n = 55) or conventional care regimens (CCR; n = 58). Although the flat part of the curve between 20 and 24 months appears unstable, a consistent effect was observed through these time points with a significantly higher overall survival rate in the azacitidine group versus the CCR group at month 20 (54.1% [95% CI, 38.1% to 67.5%] v 19.1% [95% CI, 8.4% to 33.2%], respectively; difference = 34.9% [95% CI, 15.2% to 54.6%]; P = .0005), month 24 (50.2% [95% CI, 33.8% to 64.5%] v 15.9% [95% CI, 6.2% to 29.7%], respectively; difference = 34.3% [95% CI, 14.4% to 54.1%]; P = .0007), and month 27 (45.6% [95% CI, 28.7% to 61.1%] v 4.8% [95% CI, 0.5% to 17.9%]; difference = 40.8% [95% CI, 22.3% to 59.4%]; P &lt; .0001).</p> <table border="1" data-bbox="778 1032 1406 1099"> <thead> <tr> <th colspan="8">No. of patients at risk</th> </tr> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>5</th> <th>10</th> <th>15</th> <th>20</th> <th>25</th> <th>30</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Azacitidine</td> <td>55</td> <td>43</td> <td>38</td> <td>26</td> <td>15</td> <td>10</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>CCR</td> <td>58</td> <td>43</td> <td>36</td> <td>22</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	No. of patients at risk									0	5	10	15	20	25	30	Azacitidine	55	43	38	26	15	10	4	CCR	58	43	36	22	6	3	0
No. of patients at risk																																	
	0	5	10	15	20	25	30																										
Azacitidine	55	43	38	26	15	10	4																										
CCR	58	43	36	22	6	3	0																										
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>																																	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused																																	

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

Taotluses esitatud andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste kohta on asjakohased.

**5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

Ei ole vaja hinnata, kuna on esitatud randomiseeritud kliinilise uuringu tulemused.

**6. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega**

Taotluses nimetatud alternatiivid on kohased ning käsitletavad ägeda müeloidleukeemia tavapraktika/standardravina.

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

Taotluses on ära toodud kaks enimaktsepteeritud rahvusvahelist ravijuhist (NCCN ja European LeukemiaNet), mõlemad toetavad taotletava teenuse kasutamist.

**8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Taotluses esitatud andmed teenuse tegevuse kohta on asjakohane ja õige.

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

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

**10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis on korrektsed ja asjakohased.

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

Taotluses esitatud prognoos teenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu kohta on realistlik.

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

Taotluses esitatud andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusle on õiged ja asjakohased, on esitatud kõik asjakohased teenused, mida uus teenus hakkab asendama ning on adekvaatselt esitatud andmed teenuste asendamise osakaalude ja uute ravijuhtude kohta.

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

Hinnang on asjakohane.

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

Taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased.

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

Hinnang patsiendi isikupära kohta on asjakohane

**16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Teenuse kohaldamise tingimused on asjakohased: äge müeloidleukeemia ravi patsientidel vanuses >65 eluaasta või juhtudel, kus intensiivne keemiaravi pole patsiendi seisundi tõttu võimalik.

## 17. Kokkuvõte

Teenuse hõvitamist taotletakse ägeda müeloidleukeemia näidustusel patsientidele vanuses >65 eluaasta või juhtudel, kus intensiivne keemiaravi pole patsiendi seisundi tõttu võimalik. Taotletav teenus parandab võrreldes senise standarddraviga patsientide üldist elulemust ning ohutus on võrreldav praeguse standarddraviga.

Teenus on kajastatud nii USA (NCCN) kui ka Euroopa (European LeukemiaNet) ravijuhistes.

## 18. Kasutatud kirjandus

Fenaux et al. Azacitidine Prolongs Overall Survival Compared With Conventional Care Regimens in Elderly Patients With Low Bone Marrow Blast Count Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 28:562-569.

Schuh et al. Azacitidine in adult patients with acute myeloid leukemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 116 (2017) 159–177