

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	Metotreksaadi toksilise plasmakontsentratsiooni ravi glükarpidaasiga 1000 TÜ
Taotluse number	Taotlus nr 977

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks

Metotreksaat (MTX) on antimetaboliitide klassi kuuluv kasvjavastane aine, mille toime häirub DNA sünteesi ensüümi dihidrofolaadid reduktaasi pärssimise tagajärjel tekkinud rakusiseses folaadi defitsiidi tõttu. Kasvajarakud on folaadi defitsiidi suhtes tundlikumad kui mittemaliigsed rakud, mis on MTX toimimise ja kasutamise võimalikkuse eelduseks. Kõrgdoosis MTX (>500 mg/m² / >1000 mg/m²; KDMTX) kasutamine on efektiivne mitmete pahaloomuliste haiguste ravis (näitena äge lümfoidne leukeemia, osteosarkoom, Hodgkini lümfoom, non-Hodgkini lümfoomid, teatud ajukasvajad) ja kasutusel nii Eestis kui mujal maailmas.

KDMTX kasutamine seotud mitmete kõrvaltoimete esinemisega, kõige sagedamini müelosupressiooni, mukosiidi, maksa funktsiooni häire, neurotoksilisuse ja neerufunktsiooni häire/neerupuudulikkusega. Kõikide kõrvaltoimete esinemissagedus tõuseb oluliselt MTX aeglustunud eliminatsiooni korral (*Treon and Chabner, 1996; Widemann and Adamson, 2006; Schmiegelow, 2009*).

Kõrvaltoimete vältimiseks on kaasajal KDMTX ravi eeltingimuseks kombineeritud toetava ravi rakendamine (agressiivne infusioonravi ~ 3000ml/m²/die, uriini leelistamine, levofoliinhappe manustamine vastavalt protokollile). Eeltoodud meetmete kasutusel võtt on vähendanud kõrvaltoimete esinemissagedust 10%-lt < 1%-ni (*Widemann and Adamson, 2006; Schmiegelow, 2009*). Vaatamata adekvaatsele toetavale ravile kujuneb siiski teatud hulgal patsientidest MTX indutseeritud neerukahjustus, mille tagajärjel omakorda aeglustub MTX eliminatsioon, suureneb süsteemne ekspositsioon ja olulisel määral tõuseb ravi tüsistuste esinemissagedus ning surevus.

Neerukahjustuse kujunemisel ja/või MTX aeglustunud eliminatsiooni korral on näidustatud rutiinina rakendatava toetava ravi intensiivistamine (infusioon 4500 ml/m²/die; levofoliinhappe suuremad doosid vastavalt protokollile). Lisaks on kasutatud dialüüsil baseeruvaid meetodeid MTX eemaldamiseks organismist, kõige efektiivsemaks on osutunud hemodialüüs. Hemodialüüsil on võimalik vähendada MTX kontsentratsiooni 50 – 70% võrra baasväärtusest (*Widemann and Adamson, 2006*) koos neerufunktsiooni taastumisega. Vaatamata suhtelisele efektiivsusele on dialüüsil rida kõrvaltoimeid ja eeltingimusi – vajalik on sobiva veenitee olemasolu, suurenenud on infektsiooni- ja veritsusohu, hüpotensioon, elektrolüütide tasakaalu häired.

Lisaks eeltoodud võimalustele on alates 2003 a. nii Euroopas kui USA-s harvikravimina kasutusel MTX eliminatsioonihäire/toksilise kontsentratsiooni raviks rekombinantne bakteriaalne ensüüm glükarpidaas (e. karboksüpeptidaas G2), mis hüdrolyüsib MTX

inaktiivseteks metaboliitideks. 2012 a. on glükarpidaas heaks kiidetud Ameerika Toidu- ja Ravimiameti poolt neerufunktsiooni häire tõttu (enamasti defineeritud kui kreatiniini kliirens vähem kui 60 ml/min) aeglustunud MTX eliminatsiooni soodustamiseks kui seerumi MTX kontsentratsioon on > 1µM/L.

Glükarpidaasi kasutamist eeldatakse ka Eestis kasutusel olevas NOPHO (*Nordic Organization of Pediatric Hematology and Oncology*) ALL-2008 raviprotokollis, mille alusel ravitaks lapsea ja noorte täiskasvanute ägedaid leukeemiaid. Lisaks kasutatakse kõrgdoosis MTX osteosarkoomide ja teatud ajukasvajate raviskeemides.

Eeltoodud arvestades on taotluses välja toodud teenuse osutamise näidustused ja kontekst asjakohased.

2. Tõendus põhisis

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Taotluses esitatud uuringud on asjakohased, kuid tabelis esitatud andmed on ebapiisavad järelduste tegemiseks. Eeltoodust tulenevalt on hinnangule antud peatükis lisatud Tabel 1. koos vajalike täiendustega.

Tabel 1. Ülevaade glükarpidaasi efektiivsust hindavatest uuringutest

Jrk nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloolumustus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati, tulemusnäitaja	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati, ning tulemusnäitaja	Alternatiiv(id) millega võrreldi, tulemusnäitaja	Jälgimine periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	Buchen S, Ngampolo D et al., 2005	C	<p>Prospektiivne, avatud, mitterandomiseeritud, üheharuline, multiisentriline</p> <p>Vanus(a): 0.9–71.8 (mediaan 15.4)</p> <p>Osalejate arv(n): 82 (analüüsitud 65)</p> <p>Uuringusse arvamise kriteeriumid: Plasma MTX konts >10 µmol/L ≥ 36h või >5 µmol/L ≥ 42h peale KDMTX infusiooni algust JA oliguuria (50% infusiooni mahust) VÕI seerumi kreatiniini väärtus ≥ 1.5x üle ealise normi</p>	<p>Glükarpidaasi manustamine (mediaan 52h KDMTX infusiooni algusest; vahemik 25 – 178h)</p> <p>Doos: 50U/kg (vahemik 33–60Ukg/1).</p> <p>II doos (n): 9</p>	<p>Seerumi MTX (sMTX) kontsentratsiooni keskmine langus 15 min. jooksul glükarpidaasi manustamisest: 97% (vahemik 73 – 99%) HPLC meetodikaga</p>	<p>Surmad (n): 4 (3 otseselt seotud MTX toksilisusega; 4.6%)</p> <p>Hemodialüüs (n): 6</p>	-	5 a.
2.	Stefan Schwartz S, Borner . et al., 2007	C	<p>Prospektiivne, avatud, mitterandomiseeritud</p> <p>Vanus(a): 54 (18–78)</p> <p>Osalejate arv (n): 43 (analüüsitud 24)</p> <p>Uuringusse arvamise kriteeriumid: Plasma MTX konts >5 µmol/L ≥ 42h peale KDMTX infusiooni algust VÕI seerumi kreatiniini väärtus ≥ 1.5x üle ealise normija/või oliguuria ≥ 42h peale KDMTX infusiooni algust ja/või plasma MTX konts >1 µmol/L ≥ 42h või >0.4 µmol/L ≥ 48h peale KDMTX infusiooni algust</p>	<p>Glükarpidaasi manustamine (mediaan 56h KDMTX infusiooni algusest; vahemik 27 – 176h)</p> <p>Doos: 47–58 U/kg</p> <p>II doos(n): 3 pt</p>	<p>sMTX kontsentratsiooni keskmine langus 15 min. jooksul glükarpidaasi manustamisest: 97% (vahemik: NA)</p>	<p>Surmad (n): 10 (23%)</p> <p>Dialüüs (n): 5</p> <p>Neerufunktsioon: 40 pt-1 (93%) normaliseerus (25) või paranes S-krea väärtus; 16 pt neerufunktsioon taastus 19 päeva jooksul</p>	-	NA

3.	Widemann B., Balis FM et al., 2010	C	<p>Prospektiivne (21 pt retrospektiivselt eelmisest uuringust hõlmatud toksilisuse analüüsi), avatud, mitterandomiseeritud Vanus(a): 17 (0.3-82) Osalejate arv (n): 100 (56 tümidiiniga; 44 tümidiinita)</p> <p>Uuringusse arvamise kriteeriumid: 1. plasma MTX konts >10 µmol/L ≥ 42 peale KDMTX infusiooni algust 2. seerumi kreatiniini väärtus ≥ 1.5x üle ealise normi või kliirens ≤ 60 mL/min/m² ja plasma MTX oli ≥ 2 SD üle keskmise 12 h peale MTX manustamist</p>	<p>Ravi glükarpidaasiga ja leukovoriini koos tümidiiniga (44 pt) või ilma tümidiiniga (mediaan 66h KDMTX infusiooni algusest; vahemik 22 – 192h) tümidiiniga JA mediaan 96h KDMTX infusiooni algusest(vahemik 22 – 294h) tümidiiniga)</p> <p>I doos (n): 65 III doosi (n): 7</p>	<p>sMTX keskmine langus 15 min. jooksul glükarpidaasi manustamisest: 98.7% (84 – 99.2%) tümidiini saanud ja 98.8% (86.1-99.5%) tümidiini mitte saanud pt-l</p> <p>Järgnevad doosid ei langetanud MTX kontsentratsiooni</p>	<p>Baastunnuste mõju raske toksilisuse ja surevuse esinemisele</p> <p>Surmad (n): 12 (6 otseselt KDMTX pöördumatu toksilisuse tagajärjel; 6%)</p> <p>Dialüüs (n): 27</p> <p>4-5 astme toksilisuse kujunemine statistiliselt oluliselt seotud 4. astme toksilisuse esinemisega enne glükarpidaas-ravi alustamist, ebaadekvaatse leukovoriini doosi tõstmisega, glükarpidaasi manustamisega rohkem kui 96h peale MTX infusiooni alustamist</p> <p>Neerufunktsiooni taastumise (S-krea N) mediaan 22 päeva (5-77 päeva) 70. patsiendil</p>	Tümidiini kasutamine ei mõjuta surevust, toksiliste kõrvaltoimete esinemist, MTX kontsentratsiooni	7 a.
4	Christensen AM, Pauley JL et al., 2012	D	<p>Retrospektiivne uuring Vanus(a): 12 (4.1 – 20.4) Analüüsitud populatsioon (n): 20</p> <p>Uuringusse arvamise kriteeriumid: KDMTX (> 1g/m²) saanud pediaatrilised pt-d, kes said MTX nefrotoksilisuse tõttu ravi glükarpidaasiga ; glükarpidaasi näidustus erinev erinevates raviprotokollides</p>	<p>Ravi glükarpidaasiga; (mediaan 45.9h KDMTX infusiooni algusest; vahemik 26.3 – 95h)</p> <p>Doos: 51.6 U/kg (vahemik 13-65.6 U/kg)</p>	<p>sMTX kontsentratsiooni keskmine langus peale glükarpidaasi manustamisest 80 % (61.9%-95.9%; viimane kontsentratsioon enne glükarpidaasi vs esimene glükarpidaasi järgselt) mõõdetuna komertsiaalse TDx analüsaatoriga; 99.6% (range, 99.2%-99.9%) mõõdetuna HPLC meetodikaga (kokku 6 pt)</p>	<p>Surmad(n): 0</p> <p>Jätkev ravi KDMTX peale glükarpidaasi manustamist; KDMTX ravi said järgnevalt 13 pt (kokku 39 kuuri)</p> <p>MTX eliminatsiooni mediaan glükarpidaasi manustamise ajal oli 355 h (vahemik 244-763 h); järgneva KDMTX kuuri ajal 90 h (vahemik 66-268 h) ja 72 h (vahemik 42-116 h); 1-1 pt-l tekkis järgneva kuuri ajal neerufunktsiooni häire</p> <p>Neerufunktsiooni taastumise (S-krea < 1.5 N) mediaan 21 päeva (7 - 56 päeva)</p>	-	12 a.
5.	Widemann B, Schwartz S et al., 2014	D	<p>Retrospektiivne, multiitsentriline, compassionate use andmed Vanus: 20 a (5näd – 84 a.)</p> <p>Analüüsitud populatsioon: 476 KDMTX nefrotoksilisuse tõttu glükarpidaas-ravi vajanud pt; efektiivsusanalüüsi hõlmatud 169 pt, kellel olemas vähemasti 1 pre- ja postglükarpidaasi s-MTX kontsentratsioon määratuna HPLC meetodikaga</p>	<p>Ravi glükarpidaasiga (mediaan 67h KDMTX infusiooni algusest; vahemik 22 – 294h)</p> <p>Doos: NA U/kg</p>	<p>Metotreksaadi plasmakontsentratsioon ni langu glükarpidaasi manustamise järgselt 99% (vahemik NA)</p>	<p>Surmad (N): NA Dialüüs (n): NA</p>		14 a.

Taotluses on esitatud kokku 5 rahvusvahelise levikuga eelretsenseeritavates ajakirjades avaldatud artikleid. Glükarpidaasi ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks ei ole esitatud ega teadaolevalt läbi viidud ühtegi randomiseeritud kontrollitud uuringut. Esitatud artiklitest on kaks retrospektiivsed ja kolm prospektiivsed uuringut. Esitatud uuringud on usaldusväärsed kirjeldamiseks glükarpidaasi efekti MTX kontsentratsioonile plasmas, mis mõõdetuna HPLC meetodikaga väheneb ravieelse väärtusega võrreldes 97 – 99.6%. MTX kontsentratsiooni mõõtmine on tugev, patsiendist ja uurijast sõltumatu ning adekvaatse meetodikaga mõõdetuna usaldusväärne tulemusnäitaja. MTX kontsentratsiooni mõõtmisest juhindub kliiniline praktika nii Eestis kui maailmas (eliminatsiooni hindamine, toetava ravi optimeerimine ja vajadusel intensiivistamine). Samuti sõltub patsiendi haiglas viibimine muude tegurite kõrval MTX plasmakontsentratsioonist – tavaolukorras võib patsiendi lubada kodusele ravile kui MTX kontsentratsioon on allpool protokollis defineeritud piiri. MTX kontsentratsiooni püsimine üle toksilise piiri on seotud kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega (*Widemann and Adamson, 2006; Schmiegelow 2009*).

2.2. ravijuhiste järgi:

Glükarpidaasi kasutamist eeldatakse Eestis järgitavas NOPHO ALL-2008 raviprotokollis, mille alusel ravitakse nii lapsea kui noorte täiskasvanute ägedaid leukeemiaid. NOPHO-ALL protokollis ei ole glükarpidaasi tõendus põhised hinnatud. Lisaks kasutatakse kõrgdoosis MTX osteosarkoomide ja teatud ajukasvajate raviskeemides.

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos:

Taotluses on ära toodud glükarpidaas-ravi efekt plasma MTX kontsentratsioonile, mis on relevantne, usaldusväärne, sõltumatu tulemusnäitaja (vt. Tabel 1; punkt 2.1). Samas ei ole välja toodud glükarpidaas-ravi mõju toksiliste kõrvaltoimete esinemissagedusele ega surevusele. Avaldatud kliiniliste uuringute alusel on keeruline teha lõplikke järeldusi arvestades uuringutesse hõlmatud patsiendipopulatsioonide heterogeensust (vanuse, põhidiagnoosi, eelnevate- ja kaasuvate haiguste ja ravi osas) ja uuringutesse hõlmatute suhteliselt väikest arvu. Randomiseeritud kontrollitud uuringuid ei ole läbi viidud. Surevus avaldatud uuringutes on varieerunud 0 – 23% vahel glükarpidaas-ravi vajanud/saanud patsientides (vt Tabel 1), kuid keskmine vanus 23% surevusega uuringus oli 54 a. (*Schwartz et al., 2007*) vs 12 – 17 a. teistes kirjeldatud uuringutes. Kõikide uuringute tulemusi ei ole korrigeeritud eelnevalt esinenud võimalike kaasuvate/kõrvaltoimete teket soodustavate tegurite suhtes.

Alternatiivina on kasutatud ja enamustes protokollides lubatud dialüüsil baseeruvaid meetodeid MTX eemaldamiseks organismist, kõige efektiivsemaks on osutunud hemodialüüs. Hemodialüüsil on võimalik vähendada MTX kontsentratsiooni 50 – 70% võrra baasväärtusest (*Widemann and Adamson, 2006*) koos neerufunktsiooni taastumisega. Vaatamata suhtelisele efektiivsusele on dialüüsil rida kõrvaltoimeid ja eeltingimusi – vajalik on sobiva veenitee olemasolu, suurenenud infektsiooni- ja veritsusohu, hüpotensioon, elektrolüütide tasakaalu häired.

Ei ole läbi viidud ühtegi randomiseerinud uuringut, et võrrelda glükarpidaasi efektiivsust ja ohtust alternatiivsete meetoditega.

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed

Taotluses toodud kliinilistes uuringut osalenud patsientidel esinesid jälgimisperioodi jooksul sageli müelosupressioon, febriline neutropeenia, mukosiit, maksafunktsiooni häired, mida võib käsitleda MTX kõrvaltoimetena aeglustunud eliminatsiooni kontekstis.

Glükarpidaasi ohutust on uuritud kahes avatud, mitmekeskuselises kliinilises uuringus, mis hõlmas 290 patsienti. Esinesid järgnevad kõrvaltoimed: paresteesiad (2%), õhetus (2%), iiveldustunne (2%), oksendamine (2%), hüpotensioon (1%) ja peavalud (1%) (*Fermiano et al., 2014*; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/1253271bl.pdf). Ravi glükarpidaasiga on üldiselt hästi talutav.

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus

Teenuse kasutamise tingimus on MTX toksiline plasmakontsentratsioon, mis on erinevates raviprotokollides sõltuvalt MTX doosist ja infusiooni ajast erinev, aga kõikides kaasagsetes raviprotokollides väga detailselt defineeritud ja kliinilises praktikas jälgitud. Eliminatsioonihäire esmane käsitus on raviprotokollides defineeritud. Glükarpidaasi kasutamise näidustused on juhendina vormistatud NOPHO ALL-2008 protokollis („Aeglustunud MTX eliminatsiooni ravi glükarpidaasiga“; *Heldrup 2014*). Glükarpidaasi kasutamine on soovitusena ära toodud esmasele käsitlusele mitte reageeriva toksilise MTX kontsentratsiooni raviks enamuses kaasajastatud protokollidest (nt. osteosarkoomi ravijuhis EURAMOS). Eeltoodust tulenevalt on teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine on vähetõenäoline ning ei pea vajalikuks lisada teenuse kohaldamiseks lisatingimusi.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid

Alternatiivsetest raviviisidest on võimalik kasutada dialüüsil baseeruvaid meetodeid MTX eemaldamiseks organismist, kõige efektiivsemaks on osutunud hemodialüüs. Hemodialüüsil on võimalik vähendada MTX kontsentratsiooni 50 – 70% võrra baasväärtusest (*Widemann and Adamson, 2006*) koos neerufunktsiooni taastumisega. Vaatamata suhtelisele efektiivsusele on dialüüsil rida kõrvaltoimeid ja eeltingimusi – vajalik on sobiva veenitee olemasolu, suurenenud infektsiooni- ja veritsusohu, hüpotensioon, elektrolüütide tasakaalu häired.

Ei ole läbi viidud ühtegi randomiseerinud uuringut, et võrrelda glükarpidaasi efektiivust ja ohtust alternatiivsete meetoditega või ainult agressiivse toetava raviga.

Tümidiini lisamine toksilise MTX kontsentratsiooni raviskeemi ei ole põhjendatud (*Widemann et al., 2010*).

4. Tõendus põhisis Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel

Taotluses viidatud ravijuhend NOPHO-ALL 2008 eeldab glükarpidaasi kasutamist antud näidustusel, antud raviprotokolli lisana olemas detailne juhend glükarpidaasi kasutamiseks. Teenuse kohandamiseks ei ole Eestis vaja luua kohalikku ravijuhist.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kohta maailmapraktikas avaldatud ja taotluses esitatud kliiniliste uuringute tulemuste näol on korrektsed ja asjakohased. Andmeid teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis ei ole esitatud. Teadaolevalt on Eestis glükarpidaasi kasutatud vähemasti kahel korral Tallinna Lastehaiglas (finantseeris Tallinna Lastehaigla Toetusfond), patsientide sMTX alanes soovitud mahus, MTX ega glükarpidaasi toksilisi kõrvaltoimeid ei kirjeldatud. Võimalik oli ravi jätkamine alustatud keemiaravi protokolli kohaselt.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus

Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta (pt. 6, 4.4, 8.2 taotluses). Ravimit manustatakse 3-5 minuti jooksul intravenoosselt boolussüstena (aeg ei olnud taotluses märgitud).

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos

Taotluses on esitatud ligikaudsed andmed tõenäoliselt teenust vajavate patsientide arvu ja ravimi aastase vajamineva kogudoosi kohta (kaaluvahemikus imikud kuni ülekaalulised täiskasvanud) on adekvaatsed.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Avaldatud andmete alusel ei ole põhjust eeldada, et patsiendi isikupära võib avaldada mõju glükarpidaasi MTX kontsentratsiooni alandavale toimele.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele

Taotluses on esitatud asjakohade ja õige loetelu teenuse võimalike osutajate kohta – teenuse pakkujad oleksid onkoloogid ja hematoloogid.

9.1 Infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus

Infrastruktuuride kirjeldus ja täiendavate ressursside vajaduse kirjeldus on asjakohane – teenuse rakendamine ei eelda lisaressursse.

9.2 Personali täiendava väljaõppe vajadus

Personali väljaõppe kirjeldus on asjakohane – lisa väljaõppe ei ole vajalik.

9.3 Minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Taotluses on asjakohaselt välja toodud, et teenuse kvaliteet ei ole seotud teenuse mahuga.

9.4 Teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Valmisolek teenuse osutamiseks on olemas.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule

Tegemist on uue teenusega, mis ei hakka asendama kehtivaid teenuseid.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus on asjakohane ja õige. Ei ole esitatud ressursside optimaalset kasutusaega.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Metotreksaadi toksilise plasmakontsentratsiooni ravi glükarpidaasiga 1000 TÛ	
Ettepaneku esitaja	Ain Kaare; Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	<p>Kokkuvõtvalt hindan kogu esitatud ja avaldatud materjali tõenduspõhisust väärtusega B (tõenduspõhine) vaatamata asjaolule, et ei ole läbi viidud randomiseeritud kontrollitud uuringuid, arvestades järgnevaid asjaolusid:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MTX kontsentratsiooni mõõtmine antud kontekstis ja näidustusel on tugev, patsiendist ja uurijast sõltumatu ning adekvaatse metoodikaga mõõdetuna usaldusväärne tulemusnäitaja, mis võib vähendada võrdlusgrupi olemasolu vajadust ning tõstab korrektselt läbi viidud võrdlusgrupita uuringu usaldusväärset - glükarpidaasi toimet seerumi MTX kontsentratsioon langus mõõdetuna HPLC metoodikaga on vahemikus 97 – 99,6% - tulemuse on väljendunud ja ühtne kõikides avaldatud uuringutes vaatamata populatsioonide heterogeensusele, suhteliselt väikestele uuringugruppidele ja võimalike kofaktorite esinemisele - MTX kontsentratsiooni mõõtmisest juhindub kaasaegne kliiniline praktika nii Eestis kui mujal maailmas (eliminatsiooni hindamine, toetava ravi optimeerimine ja vajadusel intensiivistamine; komplitseerivate asjaolud puudumisel patsiendi haiglas viibimine) - Arvestades näidustust, kliinilist konteksti ja seisundi harva esinemist on randomiseeritud kontrollitud uuringute läbi viimine komplitseeritud 	
Mõju/tulemus tervisele	<p>Metotreksaadi toksilise plasmakontsentratsiooni keskmine reduktsioon mõõdetuna HPLC meetodiga 15 minutit peale glükarpidaasi manustamist on avaldatud andmete alusel 97 – 99,6% algväärtusest - glükarpidaas on efektiivne MTX kontsentratsiooni langetamisel toksilise MTX kontsentratsiooni korral.</p> <p>Glükarpidaasi toimet surevusele ja raskete tüsistuste ennetamisel ei ole hetkel võimalik lõplikult hinnata arvestades uuritud populatsioonide suurt heterogeensust ja randomiseeritud uuringute puudumist. Siiski ei ole avaldatud andmete alusel põhjust arvata, et glükarpidaasi kasutamine vähendab surevust – Widemann et al., 2004 avaldatud publikatsioonis on KDMTX seotud surevus 4,4%, glükarpidaasi kasutamise korral sarnase keskmise vanusega uuringugruppides (taotluses esitatud uuringutes hetkel välja jäetud Schwartz et al., 2007, kus keskmine vanus 54 a.) varieerus surevus 0 - 6%.</p> <p>Arvestatavad alternatiivid puuduvad.</p> <p>Hemodialüüsil on võimalik vähendada MTX kontsentratsiooni 50 – 70% võrra baasväärtusest (Widemann and Adamson, 2006) koos neerufunktsiooni taastamisega.</p> <p>Arvestama peab dialüüsi eeltingimusi ja võimalikke tüsistusi – vajalik on sobiva veenitee olemasolu, suurenenud infektsiooni- ja veritsusohu, hüpotensioon, elektroliitide tasakaalu häired.</p>	
Senine praktika Eestis	<p>Teadaolevalt on glükarpidaasi kasutatud Tallinna Lastehaiglas kahel lapsel, ravi eest on tasunud Tallinna Lastehaigla Toetusfond. Ravi on olnud efektiivne (2h peale ravi glükarpidaasiga MTX kontsentratsioon allpool protokollis defineeritud toksilisi väärtusi), ei kirjeldatud glükarpidaasi kasutamisega seotud kõrvaltoimeid ega võimalikke MTX põhjustatud tüsistusi (isiklik kommunikatsioon). Keemiaravi on olnud võimalik jätkata vastavalt protokollile.</p>	
Vajadus	<p>Glükarpidaas-ravi vajavaid patsiente on eeldatavalt 2-3 aastas, keskmine ravimi koguhulk patsiendi kohta on ligikaudu 5000 TÛ patsiendi kohta.</p>	
Muud asjaolud	<p>Glükarpidaasi kasutamist eeldavad enamasti kaasajastatud raviprotokolle vaatamata kontrollitud randomiseeritud uuringute puudumisele, k.a. Eestis kasutatav NOPHO ALL-2008 raviprotokoll.</p>	

	Glükarpidaasi kasutamise on Ameerika Toidu- ja Ravimiameti poolt näidustatud alates 2012 a. toksilise MTX plasmakontsentratsiooni raviks.	
Kohaldamise tingimuste lisamine	Ei pea vajalikus lisatingimuste kohaldamist.	

13. Kasutatud kirjandus

Buchen S, Ngampolo D, Melton RG et al. CarboxypeptidaseG2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br J cancer* 2005, 92(3):480-7

Christensen AM, Pauley JL, Molinelli AR et al. Resumption of high-dose methotrexate after acute kidney injury and glycarpidase use in pediatric oncology patients. *Cancer* 2012, 118(17):4321-30

Fermiano M, Bergsbaken J, Kolesar JM. Glucarpidase for the management of elevated methotrexate levels in patients with impaired renal function. *Am J Health Syst Pharm.* 2014 May 15;71(10):793-8

Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. *Br J Haematol.* 2009;146:489-503

Schwartz S, Borner K, Muller K et al. Glycarpidase intervention in adult and elderly cancer patients with renal dysfunction and delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. *Oncologist* 2007, 12(11):1299-308

Treon SP, Chabner BA. Concepts in use of high-dose methotrexate therapy. *Clin Chem.* 1996;42:1322-1329

Widemann BC, Balis FM, Kim A et al. Glycarpidase, leucovorin and thymidine for high-dose methotrexate induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. *J Clin Oncol* 2010, 28(25):3979-86

Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist.* 2006;11: 694-703

Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer.* 2004 May 15;100(10):2222-32