

# TIBSOVO

**v kombinaci s azacitidinem k léčbě dospělých s nově diagnostik. akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 R132, kteří nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii**

**Celý název přípravku:** TIBSOVO 250mg potahované tablety 60

**Účinná látka<sup>2</sup>:** Ivosidenib je inhibitor mutovaného enzymu isocitrátdehydrogenázy 1 (dále jen „IDH1“ – viz podrobněji níže pozn. 9 a Přílohu č. 25). Mutantní IDH1 přeměňuje alfa-ketoglutarát („α-KG“) na 2-hydroxyglutarát („2-HG“), který blokuje buněčnou diferenciaci a podporuje tumorigenezi u hematologických i nehematologických malignit. Kromě schopnosti snižovat 2-HG a obnovovat buněčnou diferenciaci není mechanismus účinku ivosidenibu ve všech indikacích zcela objasněn.

**Držitel registrace<sup>2</sup>:** Servier

**Indikace dle SPC<sup>2</sup>, CAVE!** k datu 9. 5. 2024 má LP schváleny dvě indikace, na akutní myeloidní leukémii (dále jen „AML“) a cholangiokarcinom – klinikou hematoonkologie FN Olomouc je LP žádán je pro indikaci AML (dále v textu je tato indikace **podtržena**): (1) „*v kombinaci s azacitidinem k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1) R132* (pozn. autora této FE analýzy: viz podrobněji níže pozn. 9), *kterí nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii* (pozn. autora této FE analýzy: viz podrobněji Přílohu č. 4 a pozn. 71)“. (2) „*v monoterapii k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s mutací IDH1 R132, kteří již byli léčeni alespoň 1 předchozí linií systémové terapie.*“

**Stav LP v ČR k datu 9. 5. 2024:**

LP TIBSOVO byl registrován centralizovaným postupem v EU 4. 5. 2023 jako lék pro vzácná onemocnění<sup>6</sup>. **K datu 9. 5. 2024 nemá LP dosud stanovenou úhradu zdravotní pojišťovny ani pro jednu ze dvou indikací** (viz výše). Dne 10. 1. 2024 bylo zahájeno správní řízení<sup>3</sup> (pod sp. zn. SUKLS7580/2024 - dosud stále probíhá) o stanovení výše a podmínek úhrady LP TIBSOVO jako léčivý přípravek pro vzácná onemocnění (tzv. „LPVO“) a to jen pro indikaci AML<sup>65</sup>.

6. 5. 2024 SÚKL vydal Hodnotící zprávu (viz níže pozn. 125), k LP TIBSOVO, kde navrhl následující podmínky úhrady (autorem této FE analýzy byly podtržením zvýrazněny rozdíly oproti schválené indikaci!): „S, P: v kombinaci s azacitidinem (pozn. autora této FE analýzy: viz podrobněji pozn. 8) u nově diagnostikovaných dospělých pacientů s akutní myeloidní leukémií a s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1) R132, kteří nejsou způsobilí pro intenzivní chemoterapii (pozn. autora této FE analýzy: viz podrobněji Přílohu č. 4 a pozn. 71). Jedná se o pacienty v dobrém stavu výkonnosti (ECOG 0-2), kteří dosud nebyli léčeni hypometylačními látkami (pozn. autora této FE analýzy: viz podrobněji pozn. 55). Léčba je hrazena do progresu nebo relapsu onemocnění, výskytu nepřijatelné toxicity či selhání terapie (nedosažení kompletní odpovědi do 24 týdnů léčby - pozn. autora této FE analýzy: **velmi omezující podmínka!** - viz podrobněji pozn. 103 a výsledky BIA), dle toho, co nastane dříve“. Vzhledem k tomu, že se jedná o LP určený k léčbě vzácného onemocnění, SÚKL s ohledem na ustanovení § 39da zákona o veřejném zdravotním pojištění neposuzuje výsledek nákladové efektivity v podobě poměru inkrementálních nákladů a přínosů<sup>125</sup>. **9. 5. 2024 SÚKL přijal usnesení o přerušení správního řízení do doby předložení vyjádření k Hodnotící zprávě ze dne 6. 5. 2024, nejpozději však do 12. 7. 2024<sup>3</sup>. Aktuálně by byla u LP požadována mimořádná úhrada ze zdravotního pojištění dle ustanovení § 16 zákona č. 48/1997 Sb. o veřej. zdrav. pojištění.** V Anglii i Kanadě farmakoekonomické hodnocení LP TIBSOVO ve výše uvedené indikaci agenturou NICE<sup>66</sup>, resp. CADTh<sup>67</sup> stále probíháji a nebyla ještě ukončena.

Na základě uvedených doporučení (vč. těch v Příloze č. 28), dostupností\*, indikací a úhrad. podmínek příslušných LP v ČR k datu 9.5.2024 (viz pozn. 2) byly jako **možné komparátory hodnocené komb. LP TIBSOVO s azacit. pro populaci pac. s nově dg. AML s mutací IDH1, kteří nejsou způsobilí pro intenzivní CHT, ale jsou schopni užívat min. azacit. vybrány:** (1) komb. venetokl. s azacit. (2) monoterapie azacit. (při nemožnosti aplik. venetokl. – viz Přílohu č. 32):

| název LP/režimu                                                         | účinná látka<br>(výrobce/kontakt<br>pro ČR)               | farmakologická<br>skupina                                                                                           | úhrada k datu 9.5.2024<br>(týkající se jen AML - akutní myeloidní leukémie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AZACITIDINE BETAPHARM 25mg/ml<br/>inj. 1x100mg<br/>(monoterapie)</b> | azacitidin<br>(Betapharm)                                 | hypometylační<br>látka -<br>viz pozn. 8 a 55                                                                        | <b>Trvalá úhrada.</b><br>V 1. linii léčby dospělých pac. s ECOG 0-2, kteří nejsou způsobilí k HSCT (viz Přílohu č. 4 a pozn. 71) a jejichž klinický stav umožňuje léčbu AML s 20-30 % blastů a dysplazií ve více buněč. liniích, podle klasif. WHO (CAVE! viz pozn. 46!) - terapie se ukončí kdykoliv z důvodu neakceptovatelné toxicity nebo progresse onemocnění (nárůst počtu blastů v kostní dřeni o $\geq 25\%$ - CAVE! viz nová kritéria v Příloze č. 3!), po 6 cyklech se terapie ukončí, pokud není dosaženo alespoň hematologické zlepšení (tj. pokles počtu blastů v kostní dřeni o $\geq 25\%$ ). Pokud po 6 cyklech došlo alespoň k hematologickému zlepšení (tj. pokles počtu blastů v kostní dřeni o $\geq 25\%$ ), pacientům je hrazena terapie do neakceptovatelné toxicity nebo progresse onemocnění (tj. nárůst počtu blastů v kostní dřeni o $\geq 25\%$ ).<br><b>CAVE! LP s azacitidem mají registrovány také dg. AML s <math>&gt; 30\%</math> blastů v kostní dřeni podle klasif. WHO (CAVE! viz pozn. 46!), ale ta není jako monoterapie hrazena!!</b> |
| <b>VENCLYXTO tbl 112x 100mg<br/>+<br/>AZACITIDINE BETAPHARM inj.</b>    | venetoclax<br>(AbbVie) +<br>azacitidin<br>(Betapharm)     | inhibitor BCL-2 -<br>viz pozn. 48<br>+<br>hypometylační<br>látka -<br>viz pozn. 8 a 55                              | <b>První dočasná úhrada jako VILP (platná do 1.11.2026).</b><br>Venetoklax v kombinaci s azacitidem u nově diagnostikovaných dospělých pacientů s AML, kteří nejsou způsobilí pro intenzivní chemoterapii (viz Přílohu č. 4 a pozn. 71) - jedná se o pacienty, kteří dosud nebyli léčeni hypometylačními látkami (viz pozn. 55). Kombinace je hrazena do progresse onem. či výskytu nepřijatelné toxicity, dle toho, co nastane dříve.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>TIBSOVO 250mg tbl 60<br/>+<br/>AZACITIDINE BETAPHARM inj.</b>        | ivosidenib<br>(Servier)<br>+<br>azacitidin<br>(Betapharm) | inhibitor mutované<br>IDH1 -<br>viz pozn. 9 a<br>Přílohu č. 20<br>+<br>hypometylační<br>látka -<br>viz pozn. 8 a 55 | <b>Dne 10. 1. 2024 bylo teprve zahájeno správné řízení o úhradě LP TIBSOVO jako léčivý přípravek pro vzácná onemocnění (tzv. „LPVO“):</b><br>SUKL v Hodnotící zprávě z 6.5.2024 <sup>122</sup> navrhuje následující podmínky úhrady: „Ivosidenib v kombinaci s azacitidem u nově diagnostikovaných dospělých pacientů s AML s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1) R132, kteří nejsou způsobilí pro intenzivní chemoterapii (viz Přílohu č. 4 a pozn. 71) - jedná se o pac. v dobrém stavu výkonnosti (ECOG 0-2), kteří dosud nebyli léčeni hypometylačními látkami (viz pozn. 55). Léčba je hrazena do progresse nebo relapsu onemocnění, výskytu nepřijatelné toxicity či selhání terapie (nedosažení kompletní odpovědi do 24 týdnů léčby - pozn. velmi omezující podmínka! - viz podrobněji pozn. 103), dle toho, co nastane dříve.“                                                                                                                                                                                                                                   |

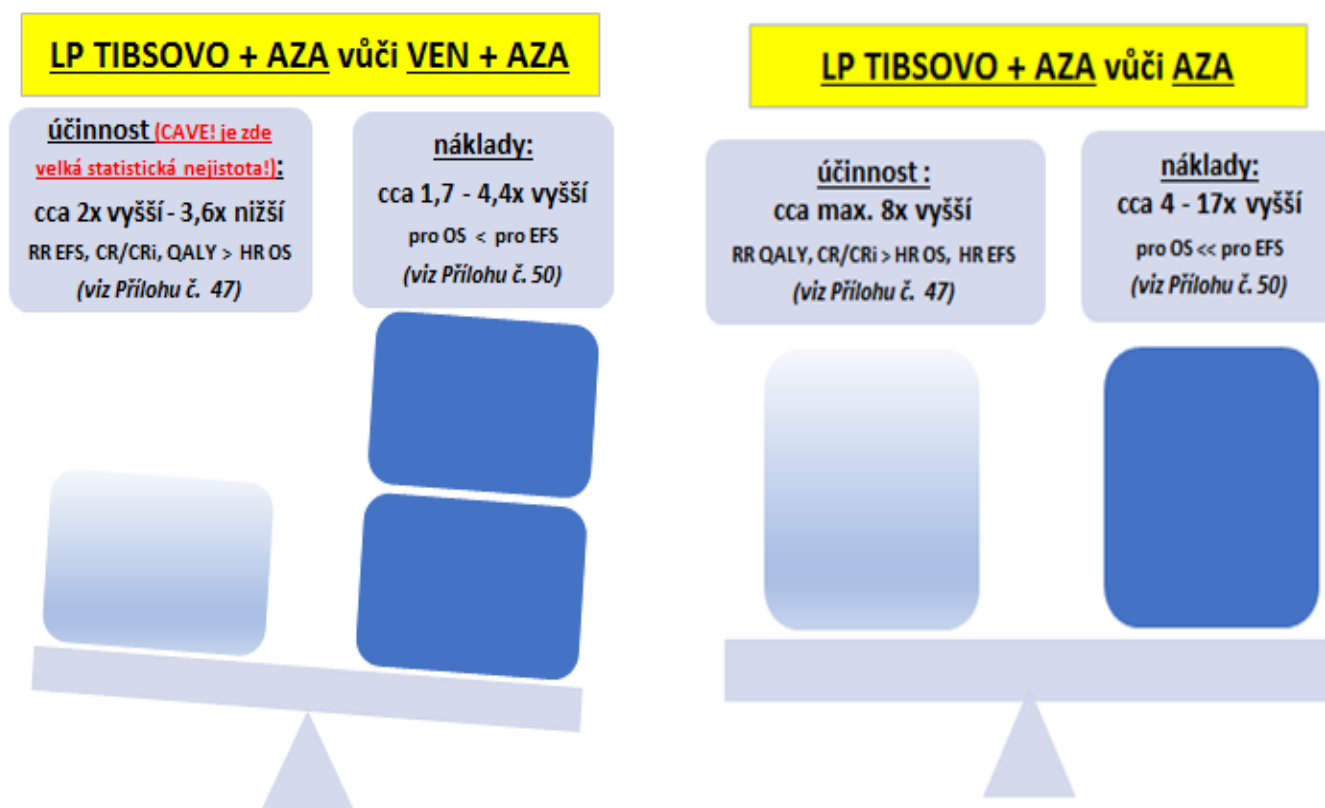
\* Další hypometylační látka je decitabin (viz pozn. 55), ale v ČR registrované LP s jeho obsahem (DACOGEN inf, INAQOVI tbl) nejsou k datu 26.4.2024 v ČR na trhu, ani nemají úhradu. **CAVE! parenterální lékové formy azacitidinu a decitabinu mají k datu 26.4.2024 odlišné formulace schválených AML diagnóz v SPC těchto LP (a to dle příslušných registračních studií), s tím, že u decitabinu (na rozdíl od azacitidinu) nejsou uváděna množství blastů !!**

#### Specifikace FE analýzy:

- V této FE analýze byla komparována léčba LP TIBSOVO s azacitidem vůči venetoklaxu s azacitidem a samotnému azacitidinu.
- Byla provedena analýza nákladové efektivity (tzv. „CEA“) a analýzy dopadu do rozpočtu (tzv. „BIA“). Vzhledem k omezeným možnostem i jen nepřímého srovnání LP TIBSOVO s azacitidem vůči venetoklaxu s azacitidem byla provedena CEA jen v relativních srovnáních (pro zdrojové data a výpočty relativních hodnot parametrů přínosů viz podrobněji Přílohu č. 47).
- Analýza byla provedena z perspektivy FN Olomouc - jako jednotkové ceny LP použitých na následnou léčbu po relapsu AML byly použity údaje (konkrétně nákupní cena s DPH) z lékárenského SW lékárny FN Olomouc k datu 26.4.2024 **Jednotkové ceny (nákupní cena s DPH) u LP TIBSOVO byly použity ve 2 scénářích (protože LP dosud není na trhu): (1) nižší cena dle ceny uvedené v žádosti (viz zdroj pod pozn. 101) HOK FNOL z 12.2.2024, (2) cena dle výše úhrady uvedené ve strukturovaném podání od Servier z 5. 1.2024 (viz zdroj pod pozn. 65).**
- Do nákladů byly započítávány (kromě nákladů za samotné LP) také další zdravotnické náklady – podrobněji viz pozn. 124.
- Náklady za léčbu byly vypočítány pro různé scénáře podle hodnot relativních dávkových intenzit (viz podrobněji pozn. 120) a různých délek léčby (viz podrobněji pozn. 121).
- CEA analýza byla provedena jen v relativních srovnáních nákladů a přínosů (viz výše druhý posbod), a to v různých scénářích podle: (1) příslušných účinnostních a bezpečnostních parametrů - pro zdrojové data relativních hodnot viz podrobněji Přílohu č. 47, (2) hodnot relativních dávkových intenzit (viz podrobněji pozn. 120), (3) různých délek léčby (viz podrobněji pozn. 121) a (4) různých jednotkových cen LP TIBSOVO (viz výše třetí podbod). Pro parametr celkového přežití (tzv. „OS“) byly do nákladů za porovnávané režimy připočteny také další zdravotnické náklady vynaložené po ukončení léčby příslušnými komparátory – viz podrobněji pozn. 124
- BIA analýza byla provedena pro 3 pacienty pro 1. rok (dle žádosti HOK FNOL z 12.2.2024 – viz zdroj pod pozn. 101) – jako komparátor byla zvolena smíšená populace pacientů v poměru 2:1 (dva pacienti na kombinaci venetoklaxu s azacitidem v různých délkách léčby (viz podrobněji pozn. 121) a 1 pacient na monoterapii azacitidem. BIA analýza byla provedena v různých scénářích podle: (1) hodnot relativních dávkových intenzit (viz podrobněji pozn. 120), (2) různých délek léčby (viz podrobněji pozn. 121) a (3) různých jednotkových cen LP TIBSOVO (viz výše třetí podbod).
- Jako analýza senzitivity bylo použito výše uvedených scénářů CEA i BIA, nebyla prováděna diskontace přínosů, ani nákladů.

## Výsledky CEA:

pro populaci pacientů s nově diagnostikovanou AML s mutací *IDH1*, kteří nejsou způsobilí pro intenzivní CHT, ale jsou schopni užívat minimálně azacitidin



Při "naivním" nepřímém srovnání viz vůči samotnému AZA v populaci pac. s *IDH1* mut. AML dosud neléčených byla bodová hodnota mediánu v celkovém přežití ("OS") u IVO+AZA prodloužena o 21,4 měsíců a bodová hodnota HR pro OS činilo 0,42 (viz Přílohu č. 38), u VEN+AZA bylo prodloužení jen o 8 měsíců, ale HR pro OS bylo zase příznivější ve výši 0,28 (viz Přílohu č. 44 a pozn. 114 pro vysvětlení limitací tohoto nepřímého srovnání), samotný AZA měl absolutní bodovou hodnotu mediánu OS 7,9 měs., resp. 2,2 měs., obě HR byly vůči AZA statisticky významné!  
(Zkratky: AZA - azacitidin, IVO - ivosidenib (tj. LP TIBSOVO), QALY - rok života v plné kvalitě, VEN - venetoklax)

CAVE! náklady za samotný LP TIBSOVO činí v režimu IVO+AZA (s kalkulací mediánových hodnot délek léčby - viz pozn. 121, při započítání dalších zdravotnických nákladů - viz pozn. 124) cca 90 % z celkových nákladů léčby tímto režimem do jeho ukončení a cca 65 % z celkových nákladů vynaložených do konce života pacienta! U venetoklaxu (v rámci režimu VEN+AZA) to činí cca 70 %, resp. 21-27 % - viz Přílohu č. 50. (CAVE! data ze studie VIALE-A pro VEN+AZA jsou jen pro celou populaci pacientů s jen 8 % zastoupením pacientů s mutací *IDH1*!, pro subpopulaci pacientů jen s *IDH1* mutací lze předpokládat delší délku užívání, než tu ze studie VIALE-A, a to na základě srovnání uvedených výše pod pozn. 114 a 121 - proto byly v druhém scénáři pro VEN+AZA použity stejné hodnoty jako u IVO+AZA!).

Pro výsledky CUA analýzy od žadatele (tzn. Servier) o úhradu dle základního scénáře viz podrobněji Přílohu č. 52.

## Výsledky BIA pro 3 pacienty za první rok (CAVE! počítáno pro celých 12 měsíců!):

pro populaci pacientů s nově diagnostikovanou AML s mutací *IDH1*, kteří nejsou způsobilí pro intenzivní CHT, ale jsou schopni užívat minimálně azacitidin

(poznámka: žlutě barevné buňky se zápornou hodnotu značí úsporu nákladů)

| název LP/režimu                                                                                                                     | účinná látka<br>(výrobce/kontak<br>t pro ČR)              | cena za léčbu 1 pac.<br>při daném RDI, délce<br>léčby, vč. dalších<br>nákladů za dobu<br>léčby danou<br>intervencí <sup>124</sup> | dopad do rozpočtu za 3<br>pac./rok při použití režimu<br>IVO (při jeho nižší ceně a<br>nižším RDI)+AZA (vč.<br>dalších nákladů <sup>124</sup> )<br>(kladná hodnota = náklad<br>navíc) | dopad do rozpočtu za 3<br>pac./rok při použití režimu<br>IVO (při jeho nižší ceně a<br>vyšším RDI)+AZA (vč. dalších<br>nákladů <sup>124</sup> )<br>(kladná hodnota = náklad<br>navíc) | dopad do rozpočtu za 3<br>pac./rok při použití režimu<br>IVO (při jeho vyšší ceně a<br>nižším RDI)+AZA (vč. dalších<br>nákladů <sup>124</sup> )<br>(kladná hodnota = náklad<br>navíc) | dopad do rozpočtu za 3<br>pac./rok při použití režimu<br>IVO (při jeho vyšší ceně a<br>vyšším RDI)+AZA (vč. dalších<br>nákladů <sup>124</sup> )<br>(kladná hodnota = náklad<br>navíc) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AZACITIDINE BETAPHARM 25mg/ml inj.<br>1x100mg<br>(monoterapie)<br>RDI 90%, délka léčby 5,4 měs.                                     | azacitidin<br>(Betapharm)                                 | 302 482 Kč                                                                                                                        | 12 126 239 Kč                                                                                                                                                                         | 13 369 212 Kč                                                                                                                                                                         | 12 747 221 Kč                                                                                                                                                                         | 14 052 990 Kč                                                                                                                                                                         |
| VENCLYXTO tbl 112x 100mg<br>+<br>AZACITIDINE BETAPHARM inj.<br>oba RDI 73%, délka léčby 9,9 měs.                                    | venetoclax<br>(AbbVie)<br>+<br>azacitidin<br>(Betapharm)  | 1 250 216 Kč                                                                                                                      | 9 283 035 Kč                                                                                                                                                                          | 10 526 008 Kč                                                                                                                                                                         | 9 904 017 Kč                                                                                                                                                                          | 11 209 786 Kč                                                                                                                                                                         |
| VENCLYXTO tbl 112x 100mg<br>+<br>AZACITIDINE BETAPHARM inj.<br>oba RDI 73%, délka léčby 12 měs.                                     | venetoclax<br>(AbbVie)<br>+<br>azacitidin<br>(Betapharm)  | 1 463 531 Kč                                                                                                                      | 8 643 092 Kč                                                                                                                                                                          | 9 886 065 Kč                                                                                                                                                                          | 9 264 074 Kč                                                                                                                                                                          | 10 569 843 Kč                                                                                                                                                                         |
| mix populace pac. VEN+AZA vs AZA<br>2 pac. (s různou délkou léčby):1 pac.                                                           |                                                           |                                                                                                                                   | 10 017 455 Kč                                                                                                                                                                         | 11 260 428 Kč                                                                                                                                                                         | 10 638 438 Kč                                                                                                                                                                         | 11 944 207 Kč                                                                                                                                                                         |
| TIBSOVO 250mg tbl 60<br>nižší cena, RDI 89%, délka léčby 12 měs.<br>+<br>AZACITIDINE BETAPHARM inj.<br>RDI 86%, délka léčby 12 měs. | ivosidenib<br>(Servier)<br>+<br>azacitidin<br>(Betapharm) | 4 344 561 Kč                                                                                                                      | 0 Kč                                                                                                                                                                                  | 1 242 973 Kč                                                                                                                                                                          | 620 982 Kč                                                                                                                                                                            | 1 926 751 Kč                                                                                                                                                                          |
| TIBSOVO 250mg tbl 60<br>nižší cena, RDI 98%, délka léčby 12 měs.<br>+<br>AZACITIDINE BETAPHARM inj.<br>RDI 93%, délka léčby 12 měs. | ivosidenib<br>(Servier)<br>+<br>azacitidin<br>(Betapharm) | 4 758 886 Kč                                                                                                                      | -1 242 973 Kč                                                                                                                                                                         | 0 Kč                                                                                                                                                                                  | -621 991 Kč                                                                                                                                                                           | 683 778 Kč                                                                                                                                                                            |
| TIBSOVO 250mg tbl 60<br>vyšší cena, RDI 89%, délka léčby 12 měs.<br>+<br>AZACITIDINE BETAPHARM inj.<br>RDI 86%, délka léčby 12 měs. | ivosidenib<br>(Servier)<br>+<br>azacitidin<br>(Betapharm) | 4 551 555 Kč                                                                                                                      | -620 982 Kč                                                                                                                                                                           | 621 991 Kč                                                                                                                                                                            | 0 Kč                                                                                                                                                                                  | 1 305 769 Kč                                                                                                                                                                          |
| TIBSOVO 250mg tbl 60<br>vyšší cena, RDI 98%, délka léčby 12 měs.<br>+<br>AZACITIDINE BETAPHARM inj.<br>RDI 93%, délka léčby 12 měs. | ivosidenib<br>(Servier)<br>+<br>azacitidin<br>(Betapharm) | 4 986 812 Kč                                                                                                                      | -1 926 751 Kč                                                                                                                                                                         | -683 778 Kč                                                                                                                                                                           | -1 305 769 Kč                                                                                                                                                                         | 0 Kč                                                                                                                                                                                  |

VZHLEDEM K AKTUÁLNĚ VELMI RESTRIKTIVNĚ NAVRŽENÝM PODMÍNKÁM ÚHRADY (mj. NEDOSAŽENÍ KOMPLETNÍ ODPOVĚDI DO 24 TÝDNŮ LÉČBY - VIZ VÝŠE ODSTAVEC "STAV LP K ...") A SKUTEČNOSTI, ŽE JEN CCA 38 % PACIENTŮ S IVO+AZA DOSÁHLO VE 24 TÝDNU KOMPLETNÍ ODPOVĚDI (VIZ PŘÍLOHU Č. 51), JE TEDY VÍCE 60 % PRAVDĚPODOBNOST, ŽE LÉČBA PŘESTANE BÝT (PODLE NÁVRHU SUKLU<sup>125</sup>) U PACIENTA PO 24 TÝDNECH HRAZENÁ - NÁKLADY VYNALOŽENÉ JEN ZA SAMOTNÝ LP TIBSOVO DO 24 TÝDNE BY ČINILY 1,8 - 2,1 MILIONY KČ NA 1 PACIENTA! DLE CENY LP A DÁVKOVÉ INTENZITY (VIZ PŘÍLOHU Č. 49 A POZN. 120)

### PRŮMĚRNÁ DOBA NA LÉČBĚ REŽIMEM IVO+AZA a VEN+AZA BUDE VELMI PRAVDĚPODOBNĚ PŘES 12 MĚSÍCŮ

CAVE! u režimu IVO+AZA je výrazný rozdíl v průměrné době na léčbě - žadatel o úhradu (tj. Servier) uvádí z nejaktuálnějších dat studie AGILE průměr 14 měsíců, ale ve své CUA modelaci počítá s hodnotou 27,6 měsíce (tato hodnota nebyla ale ve scénářích této FE analýzy použita), diskrepance mezi průměrnou délkou léčby v CUA modelu vs. data ze studie je dána nekompletností dat ze studie (z dalšího průběhu sledování, přičemž tyto výsledky nebyly publikovány, dle Servier vyplývá, že přibližně 25 % pacientů s dobrou odpovědí je na terapii extrémně dlouho, až 5 let) - viz zdroj pod pozn. 100! CAVE! data ze studie VIALE-A pro VEN+AZA jsou jen pro celou populaci pac. s jen 8 % zastoupením pacientů s mutací *IDH1*!, pro subpopulaci pacientů jen s *IDH1* mutací lze předpokládat delší délku užívání, než tu ze studie VIALE-A, a to na základě srovnání uvedených výše pod pozn. 114 a 121 - proto byly v druhém scénáři pro VEN+AZA použity stejné hodnoty jako u IVO+AZA!, tj. 14 měsíců.



## **Závěr:**

LP TIBSOVO 250mg potahované tablety (držitelem registrace je Servier) obsahuje ivosidenib, což je inhibitor mutovaného enzymu isocitrátdehydrogenázy 1 (dále jen „IDH1“ – viz podrobněji níže pozn. 9 a Přílohu č. 25). Mutantní enzym IDH1 přeměňuje alfa-ketoglutarát na 2-hydroxyglutarát („2-HG“), který blokuje buněčnou diferenciaci a podporuje tumorigenezi u hematologických i nehematologických malignit - kromě schopnosti snižovat 2-HG a obnovovat buněčnou diferenciaci není mechanismus účinku ivosidenibu ve všech indikacích zcela objasněn<sup>2</sup>. K datu 9. 5. 2024 má LP v EU schváleny dvě indikace, na akutní myeloidní leukémii (dále jen „AML“) a cholangiokarcinom – Klinikou hematologické FN Olomouc je LP žádán jen pro indikaci AML: „v kombinaci s azacitidinem k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací isocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1) R132 (pozn. autora této FE analýzy: viz podrobněji níže pozn. 9), kteří nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii (pozn. autora této FE analýzy: viz podrobněji Přílohu č. 4 a pozn. 71)“. Doporučená dávka LP TIBSOVO dle SPC je 500 mg ivosidenibu (tj. dvě 250 mg tablety) užívaná perorálně jednou denně. Léčba ivosidenibem má být zahájena 1. den cyklu v kombinaci s azacitidinem, jednou denně 1. – 7. den každého 28denního cyklu) - doporučuje se, aby pacienti byli léčeni minimálně 6 cyklů<sup>2</sup>. Léčba LP TIBSOVO má pokračovat až do progresu onemocnění nebo dokud pacient léčbu nepřestane tolerovat. Tablety LP TIBSOVO se užívají 1x denně přibližně ve stejnou dobu, pacienti by neměli nic jíst 2 hodiny před a 1 hodinu po užití tablet<sup>2</sup>. LP má řadu kontraindikací a nutných sledování kontrol – viz výše odstavec „Dávkování a opatření ...“. LP TIBSOVO byl registrován centralizovaným postupem v EU 4. 5. 2023 jako lék pro vzácná onemocnění<sup>6</sup>. K datu 9. 5. 2024 nemá LP dosud stanovenou úhradu zdravotní pojišťovny ani pro jednu ze dvou indikací (viz výše). Dne 10. 1. 2024 bylo zahájeno správní řízení<sup>3</sup> (pod sp. zn. SUKLS7580/2024 - dosud stále probíhá) o stanovení výše a podmínek úhrady LP TIBSOVO jako léčivý přípravek pro vzácná onemocnění (tzv. „LPVO“) a to jen pro indikaci AML<sup>65</sup>. 6. 5. 2024 SÚKL vydal k LP Hodnotící zprávu (viz níže pozn. 125), kde navrhl následující podmínky úhrady (autorem této FE analýzy byly potvrzením zvýrazněny rozdíly oproti schválené indikaci!): „S, P: v kombinaci s azacitidinem u nově diagnostikovaných dospělých pacientů s akutní myeloidní leukémií a s mutací isocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1) R132, kteří nejsou způsobilí pro intenzivní chemoterapii. Jedná se o pacienty v dobrém stavu výkonnosti (ECOG 0-2), kteří dosud nebyli léčeni hypometylačními látkami. Léčba je hrazena do progresu nebo relapsu onemocnění, výskytu nepřijatelné toxicity či selhání terapie (nedosažení kompletní odpovědi do 24 týdnů léčby - pozn. autora této FE analýzy: velmi omezující podmínka! - viz podrobněji pozn. 103 a výsledky BIA), dle toho, co nastane dříve“. Vzhledem k tomu, že se jedná o LP určený k léčbě vzácného onemocnění, SÚKL s ohledem na ustanovení § 39da zákona o veřejném zdravotním pojištění neposuzuje výsledek nákladové efektivity v podobě poměru inkrementálních nákladů a přínosů<sup>125</sup>. Dne 9. 5. 2024 SÚKL přijal usnesení o přerušení správního řízení do doby předložení vyjádření k Hodnotící zprávě ze dne 6. 5. 2024, nejpozději však do 12. 7. 2024<sup>3</sup>. Aktuálně by byla tedy u LP TIBSOVO požadována mimořádná úhrada ze zdravotního pojištění dle ustanovení § 16 zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdrav. pojištění. Mutace genu *IDH1* (viz níže pozn. 9 a 22), pro něž je určen LP TIBSOVO, jsou jedny z genových mutací u AML, které byly hlášeny u 6 - 9 % případů AML a u 8 – 16 % pacientů s normálním karyotypem u AML<sup>40</sup> (viz Přílohu č. 17). AML zůstává primárně onemocněním starších dospělých, s mediánem věku při diagnóze 67 let - přestože se přežití od 80. let obecně zlepšilo, 5-letá relativní míra přežití zůstává nízká, v Evropě je (dle údajů publikovaných v roce 2016) přibližně 15 % až 20 %<sup>1</sup>. 5-leté přežití je výrazně horší u pacientů nad 65 let věku: cca 42 % (pacienti pod 65 let) vs cca 5-6 % (pacienti starší 65 let)<sup>65</sup>. Léčba AML závisí zejména na zdravotní způsobilosti (tzv. „fitness“ – viz podrobněji níže pozn. 71) jedince k podstoupení intenzivní antileukemické chemoterapeutické léčbě - důležité je, že zdravotní způsobilost je hodnocena na výkonnostním stavu a fyziologických funkcích (viz podrobněji níže pozn. 71), nikoli však na věku jako takovém; při posuzování zdravotní způsobilosti by se neměla posuzovat jen samotná věková hranice<sup>72</sup> - LP TIBSOVO je, zjednodušeně řečeno, určen pro následující skupinu pacientů: • zdravotně nezpůsobilý (tzv. „unfit“) pacient, ale ne křehký (tzv. „not frail“) – u takového pacienta je obvykle nepravděpodobné, že by toleroval intenzivní terapii, a to kvůli zhoršenému PS (např. ECOG PS 3 – viz pozn. 71) nebo významným komorbiditám (např. CCI 3 – viz pozn. 71), ale je schopen tolerovat léčbu nižší intenzity<sup>72</sup>. Žadatel o úhradu LP TIBSOVO odhaduje<sup>100</sup> celkový počet pacientů potenciálně vhodných pro léčbu LP TIBSOVO na cca 20 pacientů v ČR/rok a odhaduje průměrnou dobu na léčbě tímto LP na cca 27-28 měsíců<sup>100</sup>. Ve FN Olomouc je dle žádosti HOK<sup>101</sup> z 12.2.2024 předpokládaný počet pacientů v daném roce na 0-3.

Na základě národních i mezinárodních doporučení (viz výše odstavec „*Postavení léčiva v ...*“) ,dostupností LP na trhu, indikací a úhradových podmínek příslušných LP v ČR k datu 9.5.2024 byly jako **možné komparátory hodnocené kombinace LP TIBSOVO s azacitidinem pro populaci pacientů s nově dg. AML s mutací *IDH1*, kteří nejsou způsobilí pro intenzivní chemoterapii, ale jsou schopni užívat minimálně monoterapii azacitidinem vybrány: (1) kombinace venetoklaxu s azacitidinem, (2) monoterapie azacitidinem (a to primárně při nemožnosti podání pacientu venetoklax – viz Přílohu č. 32).** Jak již bylo výše uvedeno, aktuálně by byla u LP TIBSOVO požadována mimořádná úhrada ze zdravotního pojištění dle ustanovení § 16 zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdrav. pojištění, ale pokud by pro budoucí úhradu LP platily SUKLEM navržené velmi omezující úhradové podmínky (viz výše!), byl by režim s LP TIBSOVO ve výrazné nevýhodě oproti režimu s venetoklaxem – oba režimy také mají rozdílné profily možných nežádoucích účinků a částečně i různé přístupy k hodnocení účinnosti/ bezpečnosti léčby (viz podrobněji Přílohu č. 23).

Účinnost a bezpečnost LP TIBSOVO byla hodnocena v randomizované, multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii fáze 3 AGILE (viz níže pozn. 37 a Přílohy č. 33, 34) u 146 dospělých pacientů s dříve neléčenou AML s mutací *IDH1* R132, kteří nebyli způsobilí pro intenzivní indukční chemoterapii. Výsledky této studie dokládají, že léčba kombinačním režimem ivosidenib + azacitidin u výše uvedené skupiny pacientů se jeví jako terapie s vyšším přežitím pacientů do selhání léčby HR 0,33 (95% CI 0,16 – 0,69); a s nižší pravděpodobností selhání terapie v intervalech 6 a 12 měsíců (bez události 40 % versus 20 % pacientů v 6 měsících a 37 % versus 12 % pacientů ve 12 měsících); přičemž u pacientů léčených ivosidenibem byla popsána vyšší četnost objektivní odpovědi (ORR 63 % versus 19 %) a zejména vyšší četnost kompletních odpovědí (CR 47 % versus 15 %; CRi 7 % versus 1 %) - popsaný přínos pro dosažení odpovědi na léčbu se i v omezeném horizontu sledování ve studii již odráží na celkovém přežívání pacientů (dle hodnocení SUKLu má přidání ivosidenibu také potenciál pozitivního ovlivnění kvality života léčených pacientů oproti monoterapii azacitidinem)<sup>125</sup> - viz podrobněji informace uvedné výše v odstavci: „*Postavení léčiva v ...*“.

Omezením studie AGILE bylo použití samotného azacitidinu jako kontrolní skupiny - azacitidin s venetoklaxem se ale staly v průběhu studie AGILE „akceptovaným standardem“ terapie<sup>87</sup> (viz Přílohu č. 40), dosud tedy chybí randomizovaná data z „head-to-head“ studie obou režimů. To je zvláště důležité poznamenat vzhledem ke slibné účinnosti venetoklaxu hodnocené jen u podskupiny pac. s mutací *IDH1* ve studii VIALE-A (viz Přílohu č. 44 a pozn. 114), pro odhad komparativního přínosu režimu s ivosidenibem oproti dalším režimům je možné jen nepřímé srovnání. SUKL ve svém hodnocení<sup>125</sup> považuje terapii ivosidenibem s azacitidinem jako léčbu se statisticky i klinicky významně vyšší účinností, než jsou monoterapie azacitidinem a monoterapie nízkodávkovaným cytarabinem (LDAC) a jako terapii s non-inferioritní účinností (a s nejméně tendencí k vyšší účinnosti) oproti kombinaci venetoklax+azacitidin<sup>125</sup>. Dle výsledků (zatím jediného publikovaného) nepřímého srovnání mezi režimy venetoklaxu s azacitidinem vs ivosidenibu s azacitidinem jen pro populaci pac. s *IDH1* mut. (formou síťové metaanalýzy s použitím Bayesiánského přístupu) na základě studií AGILE a VIALE-A nebyly rozdíly mezi oběma režimy statisticky významné /s poměrně velmi širokými intervaly spolehlivosti!/ pro OS (HR bylo 0,69 s 95%CI 0,28-1,70 ve prospěch režimu s venetoklaxem), ani pro dosažení kompozitní kompletní remise (tj. CR+CRi, RR bylo 3,09 s 95%CI 0,03-281,25)<sup>122</sup>.

**Výsledky analýzy nákladové efektivity (tzv. „CEA“ – detaily modelu viz odstavec: „*Specifikace FE analýzy*“):**

- v rámci velké statistické nejistoty je režim LP TIBSOVO s azacitidinem pravděpodobně nákladově neefektivní vůči režimu venetoklaxu s azacitidinem při velké nejistotě v komparativní účinnosti,
- režim LP TIBSOVO s azacitidinem je pravděpodobně cca stejně nákladově efektivní jako monoterapie azacitidinem při statisticky výrazně vyšší účinnosti režimu s LP TIBSOVO.

**Výsledky analýzy dopadu do rozpočtu (tzv. „BIA“ – detaily modelu viz odstavec: „*Specifikace FE analýzy*“) pro celkem 3 pacienty indikované k režimu s LP TIBSOVO po celý jeden rok:**

- za předpokladu nahrazení léčby venetoklaxem s azacitidinem u 2 pac. a monoterapií azacitidinem u 1 pac. (při započtení i dalších zdrav. – viz pozn. 124) bude nejpravděpodobnější dopad do rozpočtu za celý rok mezi 10 až 12 mil. Kč navíc (zejména dle jednot. ceny LP TIBSOVO a RDI),
- průměrná doba na léčbě režimem s LP TIBSOVO bude pravděpodobně někde mezi 14 - 28 měsíci, viz podrobněji výše „*Výsledky BIA*“.

**Další informace, poznámky a přílohy, kromě výše a níže uvedených, jsou k dispozici u autora této FE analýzy!**Poznámky a literatura:

- 103. Dle doporučení ELN z roku 2022** (viz pozn. 43) se doporučuje systematické hlášení časného úmrtí (např. 30 a 60 dnů), aby bylo možné posoudit tzv. mortalitu související s léčbou s novými terapiemi, které jsou relevantní pro zvažovanou terapii. Ačkoli primárním koncovým bodem pro registrační studie u AML bylo historicky celkové přežití (tzv. „OS“), zvýšená dostupnost tzv. poststudijních léčebných možností s potenciálem „zkreslit“ interpretaci OS může podpořit přijetí jiných alternativních tzv. koncových bodů studií, jako je přežití bez příhody (tzv. „EFS“; nebo přežití bez relapsu [tzv. „RFS!]) pro postremisní studie) jako komparativní parametry výsledků v registračních studiích (viz podrobněji Přílohu č. 36). V retrospektivní analýze (a to na úrovni pacientů) 8 randomizovaných studií hodnotících intenzivní chemoterapii provedené americkým FDA měl EFS nejlepší korelaci s parametrem OS, když byla odpověď omezena na striktní CR ( $R^2 = 0,87$ ; 95% interval spolehlivosti [CI] byl 0,47-0,98); ukázalo se také, že EFS s definicí odpovědi rozšířenou tak, aby zahrnovala i CRi a CR s neúplným obnovením krevních destiček, koreluje, i když méně silně, s parametrem OS ( $R^2 = 0,59$ ; 95% CI byl 0,13-0,93) - omezením této analýzy byla relativně malá velikost vzorků, heterogenita mezi studiemi a nedostatek vícerozměrných analýz. U léků, které „přidávají“ myelosupresní účinek (např. venetoklax, CPX-351, gemtuzumab ozogamycin), je výhradní použití striktní CR v definici EFS stále více zpochybňováno, ELN 2022 doporučuje rozšířit definici EFS tak, aby zahrnovala CRh nebo CRi jako odpověď. U pacientů, kteří nedosáhnou odpovědi podle předem stanoveného bodu v protokolu (tzn. jedná se refrakterní onemocnění – viz výše pozn. 102), by měla být událost zaznamenána ihned 1. den registrace v nerandomizovaných studiích (nebo 1. den během randomizace v randomizovaných studiích). Pacienti, kteří zemřou před dosažením definovaného bodu hodnocení léčebné odpovědi a před samotným hodnocením odpovědi/bez hodnocení, by měli být považováni za tzv. „selhání léčby“ a událost by měla být zaznamenána v den 1 registrace/randomizace. Žijící, ale nehodnotitelní pacienti z hlediska odpovědi jsou cenzorováni v den 1 registrace/randomizace. Aby byla zajištěna konzistence hlášení ve studiích, měl by být předem specifikován bod léčebné odpovědi pro konstatování nedosažení odezvy. Kromě toho by specifikovaný bod léčebné odpovědi měl být relevantní pro danou léčbu; například po dokončení 2 cyklů intenzivní terapie nebo 180 dnů po zahájení méně intenzivních přístupů. Začlenění výsledků MRD jako parametru selhání léčby vyžaduje zahrnutí nových termínů zahrnujících molekulární relaps MRD do definic časových událostí pro EFS<sub>MRD</sub>, RFS<sub>MRD</sub> a kumulativní výskyt relapsu (CIR<sub>MRD</sub> viz Přílohu č. 36). Pro každou studii by měly být v plánu statistické analýzy uvedeny jasné definice týkající se toho, jak se určuje relaps MRD.<sup>43</sup>
- 120. Relativní dávkové intenzity („RDI“):** Dle údajů kanadské CADTh měl venetoklax ve studii VIALE-A (viz výše pozn. 114) intenzitu dávky 73 % (CAVE! není uvedeno jestli se jedná o medián či průměr!), azacitidin měl intenzitu dávky 73 % při použití v kombinaci s venetoklaxem a 90 % při samostatném použití<sup>119</sup>. Ve studii AGILE (viz Přílohy č. 33 a 34) byl medián dávkové intenzity u ivosidenibu 98,4 %, azacitidin měl medián intenzity dávky 92,5 % při použití v kombinaci s ivosidenibem a 95,2 % při samostatném použití<sup>37</sup>, průměrné hodnoty intenzity dávky byly pak: 89,2 %, 85,9%, resp. 88,7 %<sup>65</sup>. **Na základě výše uvedeného byly, pro účely této FE analýzy zvoleny následující hodnoty RDI: ivosidenib (2 scénáře: 89 a 98 %), venetoklax (73 %), azacitidin v rameni s ivosidenibem (2 scénáře: 86 a 93 %), azacitidin v rameni s venetoklaxem (73 %), samotný azacitidin (90 %).**
- 121. Délky užívání LP:** Dle údajů ze studie VIALE-A (viz výše pozn. 114) byly (1) mediány: 7,6 měsíců pro venetoklax s azacitidinem a 4,3 měsíce pro azacitidin s placebem, (2) průměry: 9,9 měsíců pro venetoklax s azacitidinem a 6,7 měsíce pro azacitidin s placebem - CAVE! všechna data ze studie VIALE-A jsou jen pro celou populaci pacientů s jen 8 % zastoupením pacientů s mutací *IDH1*!, pro subpopulaci pacientů jen s *IDH1* mutací lze předpokládat delší délku užívání, a to na základě srovnání uvedených výše pod pozn. 114 (dle parametru HR pro OS byla ve studii VIALE-A u podskupiny s mutací *IDH1* více jak 2x vyšší účinnost než pro celou populaci, bodový rozdíl v dosažení tzv. kompozitní kompletní remise byl zase (při stejném srovnání populací) zase více jak 1,2x vyšší – výsledky je třeba ale interpretovat s vědomím limitací týkající se analýzy subpopulací uvedených v pozn. 114). Ve studii AGILE (viz Přílohy č. 33 a 34) v „safety“ populaci pacientů byly (1) mediány: 10,8 měsíců pro ivosidenib s azacitidinem a 3,2 měsíce pro azacitidin s placebem, (2) průměry: 14 měsíců pro ivosidenib s azacitidinem a 5,4 měsíce pro azacitidin s placebem<sup>100</sup>. **Na základě výše uvedeného (s předpokladem cca stejné účinnosti režimů s ivosidenibem a venetoklaxem pro populaci s *IDH1* mutací dle údajů uvedených výše v odstavci „Postavení léčiva v ...“ a s preferencí výsledků studie AGILE jen pro samotný azacitidin kvůli celkové populaci s *IDH1* mutací) byly, pro účely této FE analýzy zvoleny následující délky užívání LP (pro CEA byly vzaty mediánové hodnoty (pokud byly k dispozici), pro BIA pak průměrné hodnoty): ivosidenib s azacitidinem (pro CEA 10,8 měs., pro BIA 14 měs. - tj. 12 měs. pro 1-roční horizont!), venetoklax s azacitidinem (pro CEA 2 scénáře: 7,6 měs. a 10,8 měs., pro BIA také 2 scénáře: 9,9 měs. a 14 měs. - tj. 12 měs. pro 2. scénář v rámci 1-ročního horizontu), samotný azacitidin (pro CEA 3,2 měs., pro BIA 5,4 měs.).**
- Srovnání účinnostních a bezpečnostních parametrů:** viz podrobněji Přílohu č. 47
- 124. Další zaokrouhlené odhady zdrav. nákladů použitých pro kalkulaci v této FE analýze:** (1) management onem., vč. léčby nežádoucích příhod, během léčby danou intervencí – pro všechny za celou dobu léčby stejně cca 210.000 Kč (dle zdroje pod pozn. 65), (2) náklady za s.c. aplikaci azacitidinu – 4.300 Kč za jeden 28-denní cyklus (dle zdroje pod pozn. 123), (3) management onem., vč. následné léčby po ukončení dané intervence až do konce života – pro ivosidenib s azacitidinem cca 1,7 mil. Kč, pro venetoklax s azacit. cca 2,3 mil. Kč, pro samotný azacitidin cca 1,2 mil. Kč (vše dle zdroje pod pozn. 65).

## Přílohy:

Příloha č. 23 : Management vybraných vedlejších účinků a srovnání některých parametrů u venetoklaxu (viz Přílohu č. 9) a ivosidenibu (viz Přílohu č. 20) – upraveno dle zdrojů pod pozn. 43 (horní obrázek) a 76 (prostřední a dolní obrázek) (Zkratky: AE– vedlejší účinky, LDC – nízkodávk. cytarabin. **Autorem této FEA byl zvýrazněn hodnocený LP TIBSOVO. Viz také Přílohu č. 32)**

| Agent      | AE requiring special attention (incidence all grades)                                                                                                        | Management                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ivosidenib | Differentiation syndrome (25% single agent, 17% in combination with azacitidine)<br><br>QT prolongation (21% single agent, 26% combination with azacitidine) | Dexamethasone, hydroxyurea for co-occurring leukocytosis, Dose interruption/reduction<br><br>Dose interruption/reduction, substitution of QT prolonging co-medication if possible<br><br>viz podrobněji Přílohu č. 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Venetoclax | Neutropenia<br>Thrombocytopenia<br><br><br>Tumor lysis syndrome<br><br>Interaction with CYP3A inhibitors                                                     | Early response assessment, eg, on day 14-21 of cycle 1, if bone marrow blasts < 5%, cease venetoclax for up to 14 d to allow count recovery to $\geq$ CRh. If neutropenia does not recover with 7 d of ceasing venetoclax, addition of G-CSF may augment recovery. Subsequent cycles: azacitidine 75 mg/m <sup>2</sup> SC/IV d1-7 (or d1-5 + d8-9) or decitabine 20 mg/m <sup>2</sup> IV d1-5 plus venetoclax 400 mg QD, or LDC 20 mg/m <sup>2</sup> SC d1-10 plus venetoclax 600 mg QD q4 wk until progression.<br>Delayed count recovery or recurrent treatment-emergent grade 4 neutropenia/thrombocytopenia lasting $\geq$ 7 d require reductions in the duration of administered venetoclax (from 28 to 21 or 14 d, or even less) and/or reductions in the dose of azacitidine, decitabine, or LDC if severe bone marrow hypoplasia.<br>Dose ramp up in cycle 1; hydration, the prophylactic use of uric acid lowering drugs, close electrolyte monitoring and reduction of WBC to < $25 \times 10^9/L$ (< 25 000/ $\mu$ L) is recommended.<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate CYP3A inhibitors (eg, ciprofloxacin): reduce the venetoclax dose by at least 50%; ramp-up phase: 50 mg on d1, 100 mg on d2, 200 mg PO QD from d3</li> <li>Strong CYP3A inhibitors (eg, posaconazole): ramp-up phase: 10 mg on d1, 20 mg on d2, 50 mg on d3, 100 mg (or less<sup>†</sup>)<sup>207</sup> QD PO from d4.</li> </ul> |

<sup>†</sup>Median times to absolute neutrophil count  $\geq 0.5 \times 10^9/L$  ( $\geq 500/\mu$ L) were 35 and 29 days; and median times to platelet count  $\geq 50 \times 10^9/L$  ( $\geq 50\,000/\mu$ L) were 36.5 and 29 days after CPX-351 vs "7 + 3," respectively, in patients who achieved CR/CRi after initial induction chemotherapy.

<sup>‡</sup>In the VIALE-A and VIALE-C trials, an adjusted venetoclax dose of 50 mg was used in the presence of a strong CYP3A4 inhibitor. This venetoclax dose is supported by a pharmacokinetic study examining venetoclax in the presence of posaconazole.<sup>207</sup>

### Úpravy dávek venetoklaxu na základě metabolismu:

| Metabolic Interaction     | Examples <sup>a</sup>                                                                                                            | Dose Reduction (%) | New Daily Dose (mg) <sup>b</sup> |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------|
| Strong CYP3A4 inhibitors  | Clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, voriconazole, HIV protease inhibitors                                                | 75                 | 100                              |
|                           | Posaconazole                                                                                                                     | $\geq 75$          | 70-100                           |
| Moderate CYP3A4 inhibitor | Aprepitant, cimetidine, ciprofloxacin, cyclosporine, diltiazem, dronedarone, erythromycin, fluconazole, isavuconazole, verapamil | 50                 | 200                              |
| P-glycoprotein inhibitor  | Amiodarone, carvedilol, cyclosporine, dronedarone, quinidine, ranolazine, verapamil                                              | 50                 | 200                              |
| Strong CYP3A4 inducers    | Carbamazepine, efavirenz, phenytoin, rifampin                                                                                    | —                  | Avoid use                        |
| Child-Pugh C cirrhosis    |                                                                                                                                  | 50                 | 200                              |
| Renal impairment          |                                                                                                                                  | None               | 400                              |

<sup>a</sup>Examples listed are not exhaustive of all inhibitors, inducers.

<sup>b</sup>Dose administered once daily.



**Ivosidenib s azacitidinem (viz výše pozn. 8):**

Při zahájení léčby ivosidenibem s azacitidinem u nově diagnostikované AML jsou principy léčby podobné těm, které platí pro zahájení režimem HMA s venetoklaxem (viz informace níže), včetně antimikrobiální profylaxe a pečlivého sledování hematologických, metabolických a infekčních komplikací - s léčbou režimy založenými na ivosidenibu je však obecně spojena menší míra myelosuprese. Podobně jako u terapie na bázi venetoklaxu, doporučuje se snížení dávky ivosidenibu u pacientů užívajících silné inhibitory CYP3A4 (viz Přílohu č. 24). **Klíčové rozdíly mezi terapiemi na bázi venetoklaxu a ivosidenibem zahrnují: (1) hodnocení doby do dosažení léčebné odpovědi (viz Přílohu č. 3), (2) riziko prodloužení QT intervalu a (3) diferenciální syndrom (dále jen "DS" - viz podrobněji výše pozn. 19).** Při podezření na DS je nutná velká obezřetnost, protože je běžně chybně diagnostikován buď jako progres onemocnění, nebo jako infekční komplikace. V kombinaci s azacitidinem u nově diagnostikovaných pacientů nezpůsobily k intenzivní chemoterapii vedl ivosidenib k DS u 14 % pac., přičemž u 4 % pacientů došlo k DS stupně závažnosti  $\geq 3$  (pro další informace viz výše pozn. 19). **Na rozdíl od terapie založené na venetoklaxu je medián doby do dosažení nejlepší léčebné odpovědi (viz Přílohu č. 3) u kombinace ivosidenibu s azacitidinem přibližně 4 měsíce;** v souladu s tím by hodnocení kostní dřeně v restagingu mělo obecně probíhat až po 3-4 cyklech azacitidinu nebo v době tzv. hematologického zotavení. Při absenci jasných známek progres onemocnění se doporučuje pokračovat v podávání ivosidenibu s azacitidinem po dobu alespoň 6 cyklů vzhledem k možnosti pozdních léčebných odpovědí.

**Venetoklax s HMA (viz výše pozn. 55):**

Protože výskyt febrilní neutropenie může být během léčby venetoklaxem s HMA až 50 %, doporučuje se antibakteriální a antivirová profylaxe. Azolová antimykotika se mají také zvážit na základě trvání předchozí neutropenie a regionální situace ohledně plísňových infekcí, s vhodnou úpravou dávky venetoklaxu, pokud se používají azoly (nebo jiné silné inhibitory CYP3A4 - viz výše). Hospitalizace pacienta obvykle není nutná pro zahájení léčby, ale měla by být zvážena, pokud je časté ambulantní sledování pacienta náročné, pokud je nutná urychlená léčba nebo pokud může být u pacienta zvýšené riziko komplikací na podkladě leukocytózy (tj.  $WBC > 0,25 \text{ K}/\mu\text{L}$ ), zhoršená funkce ledvin nebo jiné komorbidní stavy (před zahájením léčby je nutné snížit počet bílých krvinek pod  $25 \text{ K}/\mu\text{L}$  hydroxyureou nebo cytarabinem, aby se minimalizovalo riziko syndromu nádorového rozpadu). **Na rozdíl od monoterapie látkami HMA (viz výše pozn. 55) se odpověď na léčbu (viz Přílohu č. 3) při kombinaci HMA s venetoklaxem obvykle dosahuje rychle (s mediánem doby do odpovědi přibližně 1 měsíc).** Vzhledem k tomu, že většina pacientů zahájí léčbu s přítomnou cytopenií (kvůli samotnému onemocnění AML) a téměř všichni pacienti budou mít cytopenie na konci 1. cyklu režimu venetoklaxu s HMA (a to při absenci jasných známek přetrvávajícího onemocnění!) je nezbytné provést před 2. cyklem vyšetření kostní dřeně (tzv. restaging) za účelem stanovení, zda přítomná cytopenie souvisí s terapií nebo je způsobena přetrvávajícím onemocněním AML - neexistuje žádný standard pro případy, kdy se biopsie kostní dřeně provádějí po cyklu 1 a liší se podle zařízení, to se pohybuje od 14. do 28. dne. Tyto časné biopsie kostní dřeně pomáhají identifikovat významný podíl pacientů, u kterých je vymizení blastů kostní dřeně rychlé - časná identifikace těchto pacientů je klíčová, protože pokračování venetoklaxu bez dočasného přerušování podávání nebo zpoždění podávání v následném cyklu může vést k prodloužené aplazii a vyššímu riziku závažných infekčních komplikací. Pokud jsou pacienti v CR (definováno jako  $< 5 \%$  blastů - viz Přílohu č. 3) bez ohledu na hladinu hemoglobinu nebo počtu krevních destiček po 1. cyklu, doporučuje se přerušit venetoklax a odložit zahájení 2. cyklu až o 14 dní nebo až do obnovení závažnosti neutropenie na méně než stupeň 3 (tj. absolutní počet neutrofilů  $> 1 \text{ K}/\mu\text{L}$ ). Účinek venetoklaxu je nejvýraznější na neutrofile, takže normalizace krevních destiček s přetrvávající neutropenií je často indikátorem, že neutropenie souvisí s léčbou. Pokud je naopak při restagingové biopsii zjištěno přetrvávající onemocnění (tj.  $> 5 \%$  blastů v kostní dřeně), léčba by měla pokračovat bez prodloužení a bez změny dávkování venetoklaxu, s plánem opakování biopsie před 3. cyklem. Jakmile je dosaženo remise (viz Přílohu č. 3), hlavním úkolem pro úspěšné pokračování pacientů v léčbě je event. rekurence hematologické toxicity stupně 3/4 závažnosti, zejména neutropenie. Aby se tomuto problému předešlo, velká většina pacientů by měla dostávat venetoklax (po dosažení remise) pouze mezi 14 a 21 dní. Pokud se prolongované nebo těžké cytopenie po dosažení remise opakují, doporučuje se spíše snížit počet dní užívání venetoklaxu během cyklu než měnit dávku - ačkoli jsou údaje omezené, nezdá se, že by kratší postremisní doba užívání venetoklaxu ohrozila délku trvání léčebné odpovědi. Mezi další strategie pro omezení závažnosti a trvání postremisních cytopenií patří snížení dávky nebo počtu dnů terapie HMA (viz výše pozn. 55) a použití podpůrného G-CSF u neutropenie 3/4 stupně závažnosti.

Příloha č. 32: Srovnání kontraindikací (dle SPC<sup>2</sup> jednotlivých LP) komparovaných přípravků – viz také Přílohy 19 a 23

| název LP/režimu                               | účinná látka<br>(výrobce/kontakt<br>pro ČR) | farmakologická<br>skupina                                      | kontraindikace dle SPC <sup>2</sup><br>(týkající se jen AML - kromě hypersenzitivity na léč.<br>či pomocné látky)                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VENCLYXTO tbl 112x 100mg                      | venetoclax<br>(AbbVie)                      | inhibitor BCL-2 -<br>viz pozn. 48                              | (1) Současné užívání přípravků obsahujících<br>třezalku tečkovanou.                                                                                                                                                                                                      |
| AZACITIDINE BETAPHARM<br>25mg/ml inj. 1x100mg | azacitidin<br>(Betapharm)                   | hypometylační<br>látka -<br>viz pozn. 8 a 55                   | (1) Pokročilé maligní nádory jater.<br>(2) Kojení.                                                                                                                                                                                                                       |
| TIBSOVO 250mg tbl 60                          | ivosidenib<br>(Servier)                     | inhibitor mutované<br>IDH1 -<br>viz pozn. 9 a<br>Přílohu č. 20 | (1) Současné podávání silných induktorů<br>CYP3A4 nebo dabigatranu.<br>(2) Vrozený syndrom dlouhého intervalu QT.<br>(3) Náhlá smrt nebo polymorfní komorová<br>arytmie v rodinné anamnéze.<br>(4) Interval QT/QTc $> 500 \text{ ms}$ , bez ohledu na<br>metodu korekce. |

Příloha č. 47: Srovnání účinnostních parametrů (modelace CUA upravena dle zdrojů v pozn. 65 a 100, **CAVE! pro rozmezí HR u OS mezi IVO+AZA a VEN+AZA byly použity meze 95%CI kvůli statistické nesignifikanci! v NMA<sup>122</sup>**) a bezpečnostních parametrů kompar. režimů použitých pro účely této FE analýzy, pro manag. důlež. vedlejších účinků a srovnání dalších parametrů u venetoklaxu (viz Přílohu č. 9) a ivosidenibu (viz Přílohu č. 20) **viz další informace v Přílohách č. 19, 23 a 49**

| odhadované srovnání účinnosti/bezpečnosti komparátorů v RR/HR pro účely CEA - jen pro populaci s IDH1 mutací |                                                                                                         |                                                                                                        |                                                                             |                                                                                                                       |                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                              | celkové přežití                                                                                         | CR+CRi odpověď                                                                                         | 6-měs. EFS                                                                  | četnost všech nežád. příhod st. závažnosti 3 a                                                                        | četnost febrilní neutropenie st. závažnosti 3 a vyšší                                                                                                       |
| ivosidenib s azacitidinem (IVO+AZA)                                                                          | VEN+AZA pravděpodobně 3,6x účinnější až 1,7x méně účinnější než IVO+AZA (dle NMA <sup>122</sup> )       | IVO+AZA max. 1,6x účinnější než VEN+AZA (dle retro. studie <sup>118</sup> )                            | IVO+AZA max. 1,3x účinnější než VEN+AZA (dle retro. studie <sup>118</sup> ) | pravděpodobně u všech 3 intervencí stejné (dle AGILE <sup>37</sup> a VIALE-A <sup>115</sup> - viz Přílohy č. 42 a 48) | pravděpodobně nejvyšší u režimu VEN+AZA - cca 2x vyšší než u ostatních 2 režimů (dle AGILE <sup>37</sup> a VIALE-A <sup>115</sup> - viz Přílohy č. 42 a 48) |
| venetoklax s azacitidinem (VEN+AZA)                                                                          |                                                                                                         |                                                                                                        |                                                                             |                                                                                                                       |                                                                                                                                                             |
| azacitidin (AZA)                                                                                             | 2,4x až 3,6x méně účinnější než VEN+AZA či IVO+AZA (dle AGILE <sup>106</sup> a VIALE-A <sup>115</sup> ) | cca 3x až 6x méně účinnější než VEN+AZA či IVO+AZA (dle AGILE <sup>37</sup> a VIALE-A <sup>115</sup> ) | cca 2x méně účinnější než IVO+AZA (dle AGILE <sup>37</sup> )                |                                                                                                                       |                                                                                                                                                             |

| výsledky CUA modelace základního scénáře (při 3 % diskontaci přínosů) od Servier předkládaný SUKLu v rámci probíhajícího ŠŘ o úhradu jako LPVO                                                                       |                                     |                                                                        |                                     |                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                      | celkové QALY                        | poměr IVO+AZA vůči ostatním režimům                                    | celkové roky života (tzv. "LYs")    | poměr IVO+AZA vůči ostatním režimům                                    |
| ivosidenib s azacitidinem (IVO+AZA)                                                                                                                                                                                  | 3,11<br>(z toho 2,36 v EFS, CR/Cri) | 1                                                                      | 4,66<br>(z toho 3,34 v EFS, CR/Cri) | 1                                                                      |
| venetoklax s azacitidinem (VEN+AZA)                                                                                                                                                                                  | 2,13<br>(z toho 1,16 v EFS, CR/Cri) | IVO+AZA je cca 1,5x účinnější<br>(z toho 2x účinnější v EFS, CR/Cri)   | 3,33<br>(z toho 1,63 v EFS, CR/Cri) | IVO+AZA je cca 1,4x účinnější<br>(z toho 2x účinnější v EFS, CR/Cri)   |
| azacitidin (AZA)                                                                                                                                                                                                     | 0,89<br>(z toho 0,31 v EFS, CR/Cri) | IVO+AZA je cca 3,5x účinnější<br>(z toho 7,6x účinnější v EFS, CR/Cri) | 1,43<br>(z toho 0,43 v EFS, CR/Cri) | IVO+AZA je cca 3,3x účinnější<br>(z toho 7,8x účinnější v EFS, CR/Cri) |
| dle modelace tedy přináší IVO+AZA navíc 1,34 roků života navíc vůči VEN+AZA v průměr. utilitě 0,74, vůči AZA pak 3,23 roků života navíc v průměr. utilitě 0,69 (srovnej! utilita stavu EFS s CR/Cri je ve výši 0,73) |                                     |                                                                        |                                     |                                                                        |

Příloha č. 49: Jednotkové ceny komparovaných LP pro účely této FE analýzy, dávkování a kontraindikace komparovaných LP a režimů - viz také další informace v Přílohách č. 19, 23 a 47

| název LP/ režimu                                                                                                  | účinná látka (výrobce/kontakt pro ČR)         | kontraindikace dle SPC <sup>2</sup> (týkající se jen AML - kromě hypersenzitivity na léč. či pomocné látky)                        | dávkování dle SPC <sup>2</sup> (týkající se jen AML - akutní myeloidní leukémie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | jednotková cena (NCSD) k 28.4.24 | jednotková cena (NCSD) k 28.4.24 vč. bonusů | obrat. bonus k 16.2.24 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|------------------------|
| VENCLYXTO tbl 112x 100mg                                                                                          | venetoclax (AbbVie)                           | (1) Současné užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou.                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 114 648,42 Kč                    | 114 648,42 Kč                               | 0%                     |
| AZACITIDINE BETAPHARM 25mg/ml inj. 1x100mg (monoterapie)                                                          | azacitidin (Betapharm)                        | (1) Pokročilé maligní nádory jater.<br>(2) Kojení.                                                                                 | Doporučená počáteční dávka (CAVE! LP se podává vždy s.c. - jedná se o suspenzi!) pro 1. cyklus bez ohledu na výchozí hematologické laboratorní hodnoty je 75 mg/m <sup>2</sup> podávaná denně po dobu 7 dnů, po kterých následuje období 21 dnů bez podávání přípravku (28denní léčebný cyklus). Doporučuje se, aby byli pacienti léčeni min.6 cykly. Léčba by měla trvat tak dlouho, dokud je přínosem pro pacienta, nebo do progresu onemocnění. Pacienti je třeba sledovat ohledně hematologické odpovědi/toxicity a renální toxicity - může být třeba odložit zahájení dalšího cyklu nebo snížit dávku (viz podrobněji SPC). | 916,16 Kč                        | 916,16 Kč                                   | 0%                     |
| VENCLYXTO tbl 112x 100mg + AZACITIDINE BETAPHARM inj.                                                             | venetoclax (AbbVie) + azacitidin (Betapharm)  |                                                                                                                                    | Venetoklax: 1. den je denní dávka 100mg, 2. den 200mg, 3. a další dny pak 400mg - podávání venetoklaxu lze podle potřeby přerušit kvůli léčbě hemato. toxicity a obnově krevního obrazu (viz podrobněji SPC). Azacitidin se má podávat v dávce 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. nebo s.c. v 1. - 7. den každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu. V podávání venetoklaxu v kombinaci s azacitidinem se má pokračovat, dokud není zjištěna progresse onem. nebo nepřijatelná toxicita.                                                                                                                                          |                                  |                                             |                        |
| TIBSOVO 250mg tbl 60 (cena uvedená v žádosti HOK FNOL z 12.2.2024 - viz pozn. 101)                                | ivosidenib (Servier)                          | (1) Současné podávání silných induktorů CYP3A4 nebo dabigatranu.<br>(2) Vrozený syndrom dlouhého intervalu QT.                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 364 145,60 Kč                    | 364 145,60 Kč                               | 0%                     |
| TIBSOVO 250mg tbl 60 (cena dle výše úhrady uvedené ve strukturovaném podání od Servier z 5.1.2024 - viz pozn. 65) | ivosidenib (Servier)                          | (3) Náhlá smrt nebo polymorfni komorová arytmie v rodinné anamnéze.<br>(4) Interval QT/QTc > 500 ms, bez ohledu na metodu korekce. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 383 261,57 Kč                    | 383 261,57 Kč                               | 0%                     |
| TIBSOVO 250mg tbl 60 + AZACITIDINE BETAPHARM inj.                                                                 | ivosidenib (Servier) + azacitidin (Betapharm) |                                                                                                                                    | Doporučená dávka je 500 mg ivosidenibu (tj. dvě 250 mg tablety) užívána perorálně jednou denně (pro úpravu dávek viz Přílohu č. 24). Léčba ivosidenibem má být zahájena 1. den cyklu v kombinaci s azacitidinem v dávce 75 mg/m <sup>2</sup> podávané i.v. nebo s.c. jednou denně 1. - 7. den každého 28denního cyklu (1. léčebný cyklus azacitidinu by měl být podán ve 100 % dávky, doporučuje se aby pacienti byli léčeni minimálně 6 cykly). Léčba LP TIBSOVO má pokračovat až do progresse onemocnění nebo dokud pacient léčbu nepřestane tolerovat.                                                                        |                                  |                                             |                        |

Příloha č. 50: Srovnání nákladů za léčbu komparovaných pro účely CEA u této FE analýzy

| název LP/režimu                                                                                                                         | účinná látka<br>(výrobce/kontak<br>t pro ČR)              | cena jen za samotné<br>LP (u AZA vč.<br>aplik. <sup>124</sup> ) za léčbu 1.<br>pac. při daném RDI a<br>délce léčby (1 měs. =<br>4,35 týdne) | podíl ceny<br>VEN či IVO<br>z ceny<br>režimu | cena za léčbu 1 pac.<br>při daném RDI, délce<br>léčby, vč. dalších<br>nákladů za dobu<br>léčby danou<br>intervencí <sup>124</sup> | podíl ceny<br>nákl. VEN<br>či IVO z<br>celk.<br>náklad | poměr vůči<br>nejlevnějšímu | poměr vůči<br>nejlevnějšímu<br>VEN+AZA | cena za léčbu 1 pac.<br>při daném RDI, délce<br>léčby, vč. dalších<br>nákladů vynaložených do<br>konce života <sup>124</sup> | podíl ceny<br>nákl. VEN<br>či IVO z<br>celk.<br>náklad | poměr vůči<br>nejlevnějšímu<br>(jen pro OSI) | poměr vůči<br>nejlevnějšímu<br>VEN+AZA<br>(jen pro C |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| AZACITIDINE BETAPHARM 25mg/ml inj.<br>1x100mg<br>(monoterapie)<br>RDI 90%, délka léčby 3,2 měs.                                         | azacitidin<br>(Betapharm)                                 | 61 654 Kč                                                                                                                                   |                                              | 271 654 Kč                                                                                                                        |                                                        | <u>1</u>                    |                                        | 1 471 654 Kč                                                                                                                 |                                                        | <u>1,0</u>                                   |                                                      |
| VENCLYXTO tbl 112x 100mg<br>+<br>AZACITIDINE BETAPHARM inj.<br>oba RDI 73%, délka léčby 7,6 měs.                                        | venetoclax<br>(AbbVie)<br>+<br>azacitidin<br>(Betapharm)  | 805 979 Kč                                                                                                                                  | 86%                                          | 1 015 979 Kč                                                                                                                      | 68%                                                    | <u>4</u>                    | <u>1,0</u>                             | 3 315 979 Kč                                                                                                                 | 21%                                                    | <u>2,3</u>                                   | <u>1,0</u>                                           |
| VENCLYXTO tbl 112x 100mg<br>+<br>AZACITIDINE BETAPHARM inj.<br>oba RDI 73%, délka léčby 10,8 měs.                                       | venetoclax<br>(AbbVie)<br>+<br>azacitidin<br>(Betapharm)  | 1 133 423 Kč                                                                                                                                | 87%                                          | 1 343 423 Kč                                                                                                                      | 73%                                                    | <u>5</u>                    | <u>1,3</u>                             | 3 643 423 Kč                                                                                                                 | 27%                                                    | <u>2,5</u>                                   | <u>1,1</u>                                           |
| TIBSOVO 250mg tbl 60<br>nižší cena, RDI 89%, délka léčby 10,8 měs.<br>+<br>AZACITIDINE BETAPHARM inj.<br>RDI 86%, délka léčby 10,8 měs. | ivosidenib<br>(Servier)<br>+<br>azacitidin<br>(Betapharm) | 3 730 925 Kč                                                                                                                                | 95%                                          | 3 940 925 Kč                                                                                                                      | 90%                                                    | <u>15</u>                   | <u>3,9</u>                             | 5 640 925 Kč                                                                                                                 | 63%                                                    | <u>3,8</u>                                   | <u>1,7</u>                                           |
| TIBSOVO 250mg tbl 60<br>nižší cena, RDI 98%, délka léčby 10,8 měs.<br>+<br>AZACITIDINE BETAPHARM inj.<br>RDI 93%, délka léčby 10,8 měs. | ivosidenib<br>(Servier)<br>+<br>azacitidin<br>(Betapharm) | 4 104 723 Kč                                                                                                                                | 95%                                          | 4 314 723 Kč                                                                                                                      | 91%                                                    | <u>16</u>                   | <u>4,2</u>                             | 6 014 723 Kč                                                                                                                 | 65%                                                    | <u>4,1</u>                                   | <u>1,8</u>                                           |
| TIBSOVO 250mg tbl 60<br>vyšší cena, RDI 89%, délka léčby 10,8 měs.<br>+<br>AZACITIDINE BETAPHARM inj.<br>RDI 86%, délka léčby 10,8 měs. | ivosidenib<br>(Servier)<br>+<br>azacitidin<br>(Betapharm) | 3 917 503 Kč                                                                                                                                | 95%                                          | 4 127 503 Kč                                                                                                                      | 91%                                                    | <u>15</u>                   | <u>4,1</u>                             | 5 827 503 Kč                                                                                                                 | 64%                                                    | <u>4,0</u>                                   | <u>1,8</u>                                           |
| TIBSOVO 250mg tbl 60<br>vyšší cena, RDI 98%, délka léčby 10,8 měs.<br>+<br>AZACITIDINE BETAPHARM inj.<br>RDI 93%, délka léčby 10,8 měs. | ivosidenib<br>(Servier)<br>+<br>azacitidin<br>(Betapharm) | 4 310 169 Kč                                                                                                                                | 96%                                          | 4 520 169 Kč                                                                                                                      | 91%                                                    | <u>17</u>                   | <u>4,4</u>                             | 6 220 169 Kč                                                                                                                 | 66%                                                    | <u>4,2</u>                                   | <u>1,9</u>                                           |

Příloha č. 52: Výsledky CUA analýzy žadatele (tzn. Servier) o úhradu dle základního scénáře – upraveno dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 100 (Zkratky: AZA - azacitidin, IVO – ivosidenib (tj. hodnocený LP TIBSOVO), VEN – venetoclax)

|                          | IVO+AZA       | AZA           | VEN+AZA      |
|--------------------------|---------------|---------------|--------------|
| Costs                    | 12 582 467 Kč | 2 109 845 Kč  | 4 846 230 Kč |
| QALY                     | 3,1114        | 0,8869        | 2,1290       |
| LYG                      | 4,6624        | 1,4302        | 3,3272       |
| Incr costs (IVO+AZA vs.) |               | 10 472 622 Kč | 7 736 237 Kč |
| Incr LYG (IVO+AZA vs.)   |               | 3,2323        | 1,3352       |
| Incr QALY (IVO+AZA vs.)  |               | 2,2246        | 0,9825       |
| ICER/LYG                 |               | 3 240 005 Kč  | 5 793 870 Kč |
| ICER/QALY                |               | 4 707 740 Kč  | 7 874 216 Kč |