

VYXEOS LIPOSOMAL

k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií související s léčbou (t-AML)¹⁷ nebo AML se změnami souvisejícími s myelodysplázií (AML-MRC)¹⁷

Celý název přípravku: VYXEOS LIPOSOMAL 44 mg/100 mg (daunorubicin/cytarabin) prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Účinná látka/léková forma¹:

Cytarabin a daunorubicin enkapsulované v liposomech ve fixní kombinaci v molárním poměru 5:1 (dále jen „CPX-351“) - při podávání ve formulaci CPX-351 vykazují cytarabin a daunorubicin poločas uvolňování léčiva 24 hod. se zanedbatelným časným únikem, oproti volné kombinaci cytarabinu a daunorubicinu. Molární poměr v plazmě se udržuje mezi 5:1 a 9:1, což se ukázalo jako nejvíce synergické poměry in vitro, a eliminační poločasy cytarabinu a daunorubicinu jsou 11,6 a 8,5 h. V kostní dřeni zůstávají koncentrace léčiva vyšší a stabilnější než koncentrace v plazmě a poměr 5:1 se udržuje po dobu více než 48 hodin. Po buněčné internalizaci cirkulujících liposomů CPX-351 rychle následuje uvolnění enkapsulovaných léčiv v jádře. Důležité je, že takový lipozomy zprostředkovaný transportní systém umožňuje maximalizaci mechanismu účinku obou léků, zajišťuje jejich ideální poměr a zabraňuje zvýšeným hladinám daunorubicinu v blokování buněk ve fázi G2/M, čímž omezuje mechanismus účinku cytarabinu specifický pro S-fázi.

Výrobce²: Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd (kontaktní informace v ČR: Swixx Biopharma s.r.o.)

Indikace dle SPC²: „k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií související s léčbou (t-AML)¹⁷ nebo AML se změnami souvisejícími s myelodysplázií (AML-MRC)¹⁷“

Dávkování VYXEOS LIPOSOMAL dle SPC²a dle^{6,10}:

1. Indukce - daunorubicin 44 mg/m² a cytarabin 100 mg/m² ve dnech 1, 3 a 5

Dle doporučení¹⁰ by po 1.indukčním cyklu měla být mezi 14. a 21. dnem vyhodnocena odpověď, aby se identifikovali pac. s reziduálními blasty, u kterých by měl být bez prodlení zahájen 2. léčebný cyklus.

2. Indukce (pouze pokud blasty přetrvávají na 5% - 25%, se snížením blastů >50%, bez ohledu na hematologické zotavení¹⁰) - daunorubicin 44 mg/m² a cytarabin 100 mg/m² ve dnech 1 a 3

Dle⁶ se po regeneraci krvetvorby po 2. indukci (ale nejpozději den +60 od startu 2. indukce) provede vyšetření kostní dřeně pro finální zhodnocení efektu celé indukční terapie.

Event. konsolidační (postremisní) terapie se doporučuje pro pacienty dosahující remise (CR, CR_{MRD} či CRi - dle⁶), kteří se zotavili na absolutní počet neutrofilů (ANC) > 500/μl a počet trombocytů se obnovil na více než 50.000/μl při absenci nepříjemné toxicity. Dle⁶ u nemocných, u kterých nedošlo k léčebné odpovědi ani po 2 indukcích, hovoříme o primárně refrakterní AML, a tito buď podstupují záchrannou terapii, nebo jsou léčeni paliativně, případně pouze symptomaticky, dle¹⁰ je event. přímá alogenní HSCT doporučena jen u pac., kteří jsou pro to způsobilí. Dle^{6,10} by alogenní HSCT (transplantace krvetvorné tkáně) u pac. se střední a nepříznivou prognózou dle ELN (European LeukemiaNet) měla být proveden co nejdříve po dosažení CR – pro udržení remise do doby nalezení vhodného dárce a přípravy alogenní HSCT může být nutné vložení 1 cyklu konsolidační dávky CPX-351.

1. Konsolidace (měla by se podat 5 až 8 týdnů po zahájení poslední indukce u pac. s remisí, viz výše) - daunorubicin 29 mg/m² a cytarabin 65 mg/m² ve dnech 1 a 3
2. Konsolidace (měla by se podat 5 až 8 týdnů po zahájení poslední indukce) - daunorubicin 29 mg/m² a cytarabin 65 mg/m² ve dnech 1 a 3

Stav LP v ČR^{2,3} k datu 11.7.2022:

LP je registrován jako **orphan, správní řízení** sp. zn. suks89035/2022 „VYXEOS LIPOSOMAL, INF PLV CSL - Žádost o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP“ bylo zahájeno 29.4.2022 a **aktuálně probíhá**, žadatel **navrhuje dočasnou úhradu přípravku jako VILP** (přípravek splňuje podmínku vysoce inovativního léčivého přípravku podle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) a b) zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění ve znění platném od 01.02.2022) **za podmínek stejných jako je indikace dle SPC**. Tzn. **aktuálně by byla požadována mimořádná úhrada ze zdravotního pojištění dle ustanovení § 16 zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění**.

S ohledem na skutečnost, že žadatel o úhradu (sp. zn. suks89035/2022) navrhuje podmínky úhrady v plném rozsahu registrované indikace (viz výše), **vyžádal si SUKL⁹ v rámci probíhajícího správního řízení odborné stanovisko ČHS k doložení mj.: zda a do jaké míry je možné míru přínosu terapie přípravkem VYXEOS LIPOSOMAL transponovat též na cílovou skupinu pac. mladších 60 let** (do registrační studie^{7,8} byli zařazováni pouze pac. ve věku 60 let a starší)?, **jaký je možný vliv jiné konsolidační terapie** (v registrační studii^{7,8} oproti režimům doporuč. v ČR⁶) **na výsledek léčby kontrolní skupiny pac.?**, **a k osvětlení jaký podíl pacientů předléčených azacitidinem pro MDS z celkového počtu pac. vhodných k léčbě lze očekávat v české klinické praxi** (jelikož v registrační studii^{7,8} byly výsledky léčby u podskupiny pac. v minulosti léčených HMA¹⁴ pro MDS srovnatelné ve sledovaném i komparátorovém rameni) - detaily viz Příloha č. 1.

Základní charakterizace onemocnění^{4,5,10,19,20}:

AML¹⁸ je nejčastější z myeloidních malignit u dospělých; jedná se ale stále o **vzácné onemocnění** (v EU definováno jako onemocnění s prevalencí nižší než 1 na 2.000) s prevalencí v Evropě 1 na 10.000 a s incidencí (v roce 2013) cca 5 na 100 000. Medián věku v době diagnózy AML je cca 70 let. Vlastnosti t-AML¹⁷ a AML-MRC¹⁷ jsou obecně nepříznivými klinickými prediktory pro rezistenci AML či časného relapsu. Např. t-AML¹⁷ tvoří 10-20 % všech AML. **Vysoce riziková AML (dle stratifikace²¹ podle cytogenetických abnormalit) měla v roce 2002 medián přežití jen ½ roku. Míra 5-tiletého přežití u t-AML¹⁷ a AML-MRC¹⁷ byla pouze 2,8 %, respektive 2,4 %, podle údajů na populaci ve Spojeném království (UK).** Počet potenciálních dospělých pac. s diagnózou t-AML¹⁷ nebo AML-MRC¹⁷, kteří jsou způsobilí pro intenzivní CHT pro ČR, byl stanoven lékařskými experty během poradního sboru: odborníci potvrzují, že by aktuálně v celé ČR každý rok očekávali přibližně 50–60 nových pacientů, přičemž preferují horní odhad, tedy 60 pacientů ročně. **Ve FN Olomouc je předpokládán počet pac. vhodných k léčbě přípravkem Vyxeos 1-5 za rok.**

Postavení léčiva v klinické praxi:

Dle Doporučení ČHS z roku 2022⁶ je trochu nekonzistentně CPX-351 doporučován jako indukční léčba u všech pacientů (u pac. nad 60 let jen, pokud jsou schopni podstoupit intenzivní léčebný režim) s AML-MRC¹⁷ či t-AML¹⁷ (kromě APL/CBF¹²), ale u konsolidační léčby je u těchto pacientů zmíněn věkový limit nad 60 let.

V Doporučení ESMO z roku 2020¹⁰ je CPX-351 uveden v indukci, i v konsolidaci **u pac. s AML-MRC¹⁷ či t-AML¹⁷ vždy jen nad 60 let (včetně), schopných podstoupit intenzivní léč. režim, a to s nejvyšším stupněm evidence a silou doporučení IA.** NCCN guideline verze 1.2022¹¹ pak doporučuje CPX-351 u AML-MRC¹⁷, AML po MDS/CMML¹⁵ či t-AML¹⁷ (kromě AML-CBF¹²) u pacientů s věkem **pod 60 let jen s nižší silou doporučení** kateg. 2B, kdežto **u AML-MRC¹⁷, AML po MDS či CMML¹⁵ či t-AML¹⁷ (tady u všech typů!) u pac. s věkem 60 let a více (schopných podstoupit intenz. léč. režim) má doporučení nejvyšší kateg. 1.** K problematice **pac. s věkem pod 60 let** viz výše odstavec „Stav LP v ČR“ a níže Příloha č.1

Relevantní komparátory:

Vysvětlující poznámky: Dle doporučení¹⁰ by po 1. indukčním cyklu měla být mezi 14. a 21. dnem vyhodnocena odpověď, aby se identifikovali pac. s reziduálními blasty (tj. množství 5 - 25%, při snížení počtu blastů >50%, bez ohledu na hematologické zotavení), u kterých by měl být bez prodlžení zahájen 2. cyklus.

Dle⁶ se po regeneraci krvetvorby po 2. indukci (ale nejpozději den +60 od startu 2. indukce) provede vyšetření kostní dřeně pro finální zhodnocení efektu celé indukční terapie. Event. konsolidační (postremisní) terapie se doporučuje pro pacienty dosahující remisi (CR, CR_{MRD} či CRi - dle⁶), kteří se zotavili na absolutní počet neutrofilů (ANC) > 500/μl a počet trombocytů se obnovil na více než 50.000/μl při absenci nepříjemné toxicity. Dle⁶ u nemocných, u kterých nedošlo k léčebné odpovědi ani po 2 indukcích, hovoříme o primárně refrakterní AML, a tito buď podstupují záchrannou terapii, nebo jsou léčeni paliativně, případně pouze symptomaticky, dle¹⁰ je event. přímá alogenní HSCT doporučena jen u pac., kteří jsou pro ni způsobilí. Dle^{6,10} by alogenní HSCT (transplantace krvetvorné tkáně) u pac. se střední a nepříznivou prognózou dle ELN měla být proveden co nejdříve po dosažení CR – pro udržení remise do doby nalezení vhodného dárce a přípravy alogenní HSCT může být nutné vložení cyklu konsolidační CHT.

V **registrační studii**^{7,8} (CAVE! byli do ní zařazováni pouze pacienti ve věku **60 -75 let!**) byl jako komparátor vůči CPX-351 použit tzv. **režim „7+3“**: 1. indukční cyklus byl cytarabin 100mg/m²/den 7 dní, s daunorubicinem 60mg/m² 1.-3.den, 2. indukční cyklus byl ve stejných dávkách, ale jen 5 dní, resp.2 dny (tzv. režim „5+2“). Stejný režim 5+2 byl použit při event. konsolidaci, a to max. 2 cykly.

V **Doporučení ČHS** z roku 2022⁶ je režim 7+3 doporučen jen pro indukci a pro oba cykly vždy jako 7+3 a cytarabin v dávce 100 - 200mg/m². V **Doporučení ESMO** z roku 2020¹⁰ je **režim 7+3 doporučen také jen pro indukci a pro oba cykly vždy jako 7+3** (pro pac. s **t-AML¹⁷/MRC-AML¹⁷ pod 60 let** kalendář. věku (**bez omezení věku jen pro pac. s AML se střední a nepříznivou prognózou dle ELN, kromě t-AML¹⁷/AML-MRC¹⁷**) je se středním stupněm evidence a nejvyšší silou doporučení IIA) a cytarabin vždy v dávce 200mg/m². **NCCN guideline** verze 1.2022¹¹ pak režimu 7+3, také jen pro indukci, přiřazuje (oproti CPX-351) u pacientů **pod 60 let** s t-AML¹⁷(kromě AML-CBF¹²)/AML-MRC¹⁷/AML po MDS či CMML¹⁵ **doporučení s nejvyšší kategorií 1**, a cytarabin v dávce 100 - 200mg/m², a pro oba cykly vždy jako 7+3.

V **Doporučení ČHS** z roku 2022⁶ a v **Doporučení ESMO** z roku 2020¹⁰ je ale **při konsolidaci** doporučen středně dávkový cytarabin - tzv. „**IDAC**“ (dle ESMO¹⁰ je pro pac. s **t-AML¹⁷/AML-MRC¹⁷ pod 60 let** kalendář. věku (**bez omezení věku jen pro pac. s AML se střední a nepříznivou prognózou dle ELN, kromě s t-AML¹⁷/AML-MRC¹⁷**) se středním stupněm evidence a nejvyšší silou doporučení IIA): 1-1,5g/m² co 12 hodin (dle¹⁰ je dávka 1,5g/m² určena pro pac. pod 60-65 let biologického věku a dávka 1g/m² nad tuto hranici) 1. - 3. den, a to celkem, dle⁶, 2-4 cykly (2 cykly dle⁶ jen event. u starších pac.), dle¹⁰ zase 3 cykly. **NCCN guideline** verze 1.2022¹¹ pak doporučuje, jen pro konsolidaci, u pac. s t-AML¹⁷ pod 60 let zase pro změnu vždy jen vysoko dávkovaný cytarabin – tzv. „**HiDAC**“, a to s nižší silou doporučení kategorie 2A (dle zdroje⁶ ale recentní studie ukazují, že HiDAC není u pac. se středním nebo vysokým cytogenetickým rizikem efektivnější než IDAC). K problematice **možného vlivu jiné konsolidační terapie na výsledek léčby kontrolní skupiny pacientů** viz výše odstavec „Stav LP v ČR“ a níže Příloha č.1.

Tabulka komparátorových LP:

komparátorové LP	látko	forma	výrobce	indikace na AML u dospělých dle SPC ² k 2.7.2022	úhrada na AML dle SPC ² k 2.7.2022
DAUNORUBICIN	daunorubicin	inj. sicc. 1x20 mg	Pfizer	v ČR nemá registraci, ani SLP! dle UpToDate ¹³ : k dosažení remise u AML	bez úhrady - v ČR nemá registraci, ani SLP!
CYTARABINE ACCORD	cytarabin	100 mg/ml inj./inf. sol. 1x10ml	Accord	k dosažení remise při AML	úhrada bez omezení

Specifikace FE analýzy:

- Byla realizována cost-effectivness analýza (dále jen „CEA“) a doplňkově cost-utility (dále jen „CUA“) dle zdroje pod pozn. 4.
- Do nákladů byly, kromě ceny za léčiva, zahrnuty i náklady za HSCT ve 2 scénářích: 1.316.988 Kč dle údajů pod pozn. 23 a 3.168.385 Kč dle údajů pod pozn. 24. Vzhledem k podobným lékovým formám hodnoceného LP i komparátorů, nebyly zahrnuty náklady na úpravu lékové formy, náklady spojené s aplikací a monitorací pacientů. Vzhledem k cca podobnému bezpečnostnímu profilu hodnoceného LP i komparátorů (viz Příloha č. 3) nebyly zahrnuty náklady spojené s prevencí a terapií NÚ.
- U CEA nebyla prováděna diskontace nákladů, ani přínosů. Analýza senzitivity u CEA byla provedena započítáním rozmezí parametru účinnosti a 2 scénářů s různou cenou za HSCT (viz výše).
- Analýza byla provedena z perspektivy nemocnice.

Výsledky:

Účinnost a bezpečnost:

Pro vzájemné srovnání účinnosti/ bezpečnosti hodnoceného LP a komparátorů byly použity data z open-label RCT 3. fáze^{7,8} srovnávající VYXEOS LIPOSOMAL (CPX-351) s cytarabinem + daunorubicinem (v režimu 7+3 a 5+2). Pro vzájemné srovnání účinnosti byla také použita data z retrospektivní RWS²² s VYXEOS LIPOSOMAL (CPX-351) – tato data pak byla adjustovaně srovnávána s údaji z historické kohorty pacientů léčených intenzivní chemoterapií²² (konkrétně: 3 různé režimy obsahující vždy cytarabin).

Výsledky dle studií:

režimy (posuz LP je zvýrazněn modře)	LP (posuz. LP je zvýrazněn modře)	dávkování dle SPC ² či studií	věk pacientů ve studiích	inclusion kritéria studie	exclusion kritéria studie	další charakteristiky studie	výsledky studií (účinnost/bepečnost)		
CYTARABIN + DAUNORUBICIN 7+3 a 5+2	DAUNOBLASTIN (daunorubicin) 1. cyklus - 1. indukce	v ČR je neregistrováno, dle studie ^{7,8} a guidel ^{14,15} : 60 mg/m2/den 3 dny	60-75 let - dle open- label RCT 3. fáze ^{7,8}	nové dg t-AML ¹⁷ , AML po předch. MDS (byli ještě stratifik. na předch. užívání HMA ¹⁴ ano či ne)/ CMML ¹⁵ , de novo AML-MRC ¹⁷ , dle open- label RCT 3. fáze ^{7,8}	pac. s APL ¹⁸ , s AML/CBF ¹² , s aktiv. CNS leukémií, s aktiv. sekund. malignitou, s předch. kumul. dávkou antracyklinů > 368mg/m2 daunorub. či ekviv. dle open-label RCT 3. fáze ^{7,8}	open-label RCT 3. fáze ^{7,8} , bez cross- overu, charakteristiky pac. in ITT populace viz Příloha č. 2	mOS (neuváděno, HSCCT): 6 měs. (95%CI: 5,0 - 7,8)	míra 3-letého přežití (viz HSCCT): 9% (95%CI: 5 - 14)	medián četnosti NÚ (počet pacientů/rok): 87,2 četnost úmrtí způsob. léčbou: cca 4,5% přehled nejčastějších NÚ: viz Příloha č. 3
	CYTARABINE ACCORD (počítány celé lah.v.) 1. cyklus - 1. indukce	dávkování dle studie ^{7,8} : 100 mg/m2/den, 7 dní					mOS (s HSCCT): 6 měs. (95%CI: 5,0 - 7,8)	míra 3-letého přežití (viz HSCCT): 9% (95%CI: 5 - 14)	
	DAUNOBLASTIN (daunorubicin) 2. - 4. cyklus (2. indukce + 1. a 2. konsol.)	v ČR neregistrováno, dle studie ^{7,8} : 60 mg/m2/den 2 dny					OS (neuváděno, HSCCT) HR (7+3 vs CPX-351): 1,45 (95%CI: 1,11 - 1,92)	míra 5-letého přežití (viz HSCCT): 8% (95%CI: 4 - 13)	
	CYTARABINE ACCORD (počítány celé lah.v.) 2. - 4. cyklus (2. indukce + 1. a 2. konsol.)	dávkování dle studie ^{7,8} : 100 mg/m2/den, 5 dní					OS (s HSCCT) HR (7+3 vs CPX-351): 1,43 (95%CI: 1,10 - 1,82)	míra 5-letého přežití (viz HSCCT): 8% (95%CI: 4 - 13)	
pacienti s intenzivní CHT z registru DATAML ²²	24% z pac. mělo režim cytarabin + daunorubicin, 25% cytarabin + idarubicin a 51% cytarabin + idarubicin + lomustin	dávkování neuváděno!	starší 18 let (% pac. neuváděno!) - dle histor. koh. pac. s CHT z registru DATAML ²²	zařazení jen pac. s t-AML ¹⁷ a AML-MRC ¹⁷ . dle histor. koh. pac. s CHT z registru DATAML ²²	neuváděna (pravděpodobně žádná) - dle histor. koh. pac. s CHT z registru DATAML ²²	histor. koh. pac. s CHT z registru DATAML ²² , charakteristiky pac. populace viz Příloha č. 2	CAVE! význam rozdílů od pac. s CPX-351 z retro. studie ²² byly: pozorování jen v subpopulacích: mOS (s HSCCT, 60-69let s nepříznivým genet. rizik.) 8,9 měs. mOS (s HSCCT, nad 70let se střed. genet. rizik.) 18,4 měs.		
VYXEOS LIPOSOMAL (CPX-351)	VYXEOS LIPOSOMAL 1. cyklus - 1. indukce	daunorubicin 44 mg/m2 a cytarabin 100 mg/m2 ve dnech 1, 3 a 5	60-75 let - dle open- label RCT 3. fáze ^{7,8}	nové dg t-AML ¹⁷ , AML po předch. MDS (byli ještě stratifik. na předch. užívání HMA ¹⁴ ano či ne)/ CMML ¹⁵ , de novo AML-MRC ¹⁷ , dle open-label RCT 3. fáze ^{7,8}	pac. s APL ¹⁸ , s AML/CBF ¹² , s aktiv. CNS leukémií, s aktiv. sekund. malignitou, s předch. kumul. dávkou antracyklinů > 368mg/m2 daunorub. či ekviv. dle open-label RCT 3. fáze ^{7,8}	open-label RCT 3. fáze ^{7,8} , bez cross- overu, charakteristiky pac. in ITT populace viz Příloha č. 2	mOS (neuváděno, HSCCT): 9,6 měs. (95%CI: 6,6 - 11,9), mOS (s HSCCT): 9,3 měs. (95%CI: 6,4 - 11,9)	míra 3-letého přežití (viz HSCCT): 21% (95%CI: 15 - 28)	medián četnosti NÚ (počet pac./rok): 75,7 četnost úmrtí způsob. léčbou: cca 3,9% pac. přehled nejčastějších NÚ: viz Příloha č. 3
	VYXEOS LIPOSOMAL 2. cyklus - 2. indukce	daunorubicin 44 mg/m2 a cytarabin 100 mg/m2 ve dnech 1, 3					OS (neuváděno) HR (CPX-351 vs 7+3): 0,69 (95%CI: 0,52 - 0,90)	míra 5-letého přežití (viz HSCCT): 18% (95%CI: 12 - 25)	
	VYXEOS LIPOSOMAL (počítány celé lah.v.) 3. a 4. cyklus - 1. a 2. konsolidace	daunorubicin 29 mg/m2 a cytarabin 65 mg/m2 ve dnech 1 a 3					OS (s HSCCT) HR (CPX-351 vs 7+3): 0,70 (95%CI: 0,55 - 0,91)	míra 5-letého přežití (viz HSCCT): 18% (95%CI: 12 - 25)	
	VYXEOS LIPOSOMAL 1. cyklus - 1. indukce	daunorubicin 44 mg/m2 a cytarabin 100 mg/m2 ve dnech 1, 3 a 5					starší 18 let (80% pac. bylo starších 60 let) - dle retro. studie ²²	nové dg nelinečně t-AML ¹¹ či AML-MRC ¹⁷ , do studie byli zařazení pac., kteří dostali 1 nebo 2 cykly indukce CPX-351 - dle retro. studie ²²	neuváděna (pravděpodobně žádná) - dle retro studie ²²
VYXEOS LIPOSOMAL (CPX-351)	VYXEOS LIPOSOMAL 2. cyklus - 2. indukce	daunorubicin 44 mg/m2 a cytarabin 100 mg/m2 ve dnech 1, 3	60 let) - dle retro. studie ²²	nové dg nelinečně t-AML ¹¹ či AML-MRC ¹⁷ , do studie byli zařazení pac., kteří dostali 1 nebo 2 cykly indukce CPX-351 - dle retro. studie ²²	neuváděna (pravděpodobně žádná) - dle retro studie ²²	retro. studie ²² , bez cross-overu, charakteristiky pac. populace viz Příloha č. 2	Nů gr 3 a více mělo 98% pac.		
	VYXEOS LIPOSOMAL (počítány celé lah.v.) 3. a 4. cyklus - 1. a 2. konsolidace	daunorubicin 29 mg/m2 a cytarabin 65 mg/m2 ve dnech 1 a 3					Nů gr 3 a více mělo 98% pac.		
	VYXEOS LIPOSOMAL (počítány celé lah.v.) 3. a 4. cyklus - 1. a 2. konsolidace	daunorubicin 29 mg/m2 a cytarabin 65 mg/m2 ve dnech 1 a 3					Nů gr 3 a více mělo 98% pac.		

Srovnání KI a rizik – pro porovnání četnosti NÚ viz níže Příloha č. 3

komparátory, posuz. LP (modré zvýraznění)	látko	KI (kromě hypersenzitivity na účinnou či pomoc. látku) dle SPC ²	upozornění dle SPC ² či UpToDate ¹³
DAUNORUBICIN	daunorubicin	Dle UpToDate ¹³ : * pac. s poškozením myokardu, * věk ≥ 75 let	* riziko myelosuprese, * vesikant při extravazaci, * riziko kardiomyopatie (zejm. při celoživ. celk. kumul. dávky větší než 550 mg/m ² u dospělých bez RT hrudníku, při věku nad 60 let, přítomné KV riz. faktory), * riziko sekund. malignity či TLS, * u hepatal. a/nebo renál. insuf. doporučena redukce dávky
CYTARABINE ACCORD	cytarabin	* anémie, leukopenie a trombocytopenie nemalig. původu (např. aplazie kostní dřeně); pokud lékař nepředpokládá, že by takováto léčba nabídla pac. nejnadějnější alternativu, * degener. a toxické encefalopatie obzvláště po použití methotrexátu nebo po RT	* riziko myelosuprese, * riziko cytarabin sy. (horečka, myalgie, makulopap. exantém, konjunkt.), * riziko GI tox., pankreatitidy, či TLS, * u IDAC/HiDAC riziko sy. náhlé resp. tísne, CNS toxicita, * u hepatal. insuf. doporuč. redukce dávky, * u renál. insuf. při IDAC/HiDAC doporučena redukce dávky
VYXEOS LIPOSOMAL (CPX-351)	liposomální daunorubicin a cytarabin v mol.poměru 1.5	jinak už nic!	* riziko myelosuprese, * vesikant při extravazaci, * riziko kardiomyopatie (zejm. při celoživ. celk. kumul. dávky větší než 550 mg/m ² u dosp. bez RT hrudníku, při věku nad 60 let, přítomné KV riz. faktory), * riziko hemorhag. příhod (i v CNS!), riziko je zvýšené u pac. nad 65 let), * expozice mědi (obsaženo jako pomoc. látka! - 1 lah.v. obs. 100mg glukonátu Cu, což odpovídá 14 mg element. Cu)

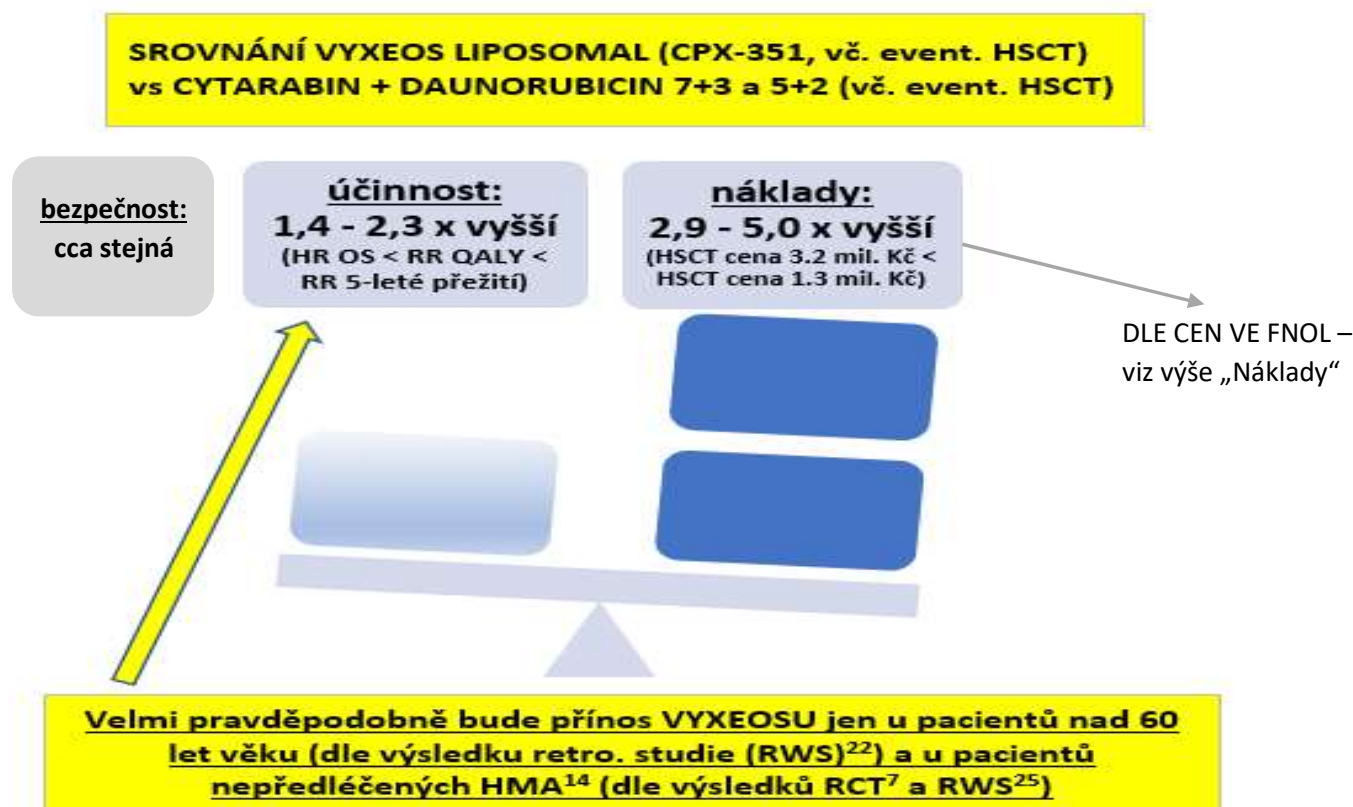
Náklady:

průměrná cena za léčbu pacienta dle
proporcionalit ve studii⁷ (při BSA 2 m²)

open-label RCT 3. fáze ^{4,7,8}	% pac., kteří podstoupili 1. indukční cyklus	% pac., kteří podstoupili 1+2. indukční cyklus	% pac., kteří podstoupili 1+2. induk. cyk. + 1. konsolidační cyklus	% pac., kteří podstoupili 1+2. induk. cyk. + 1. a 2. konsolidační cyklus	% pac., kteří podstoupili alogen. HSCT	% pac. s předcházející expozicí HMA	% pac. s nepřiznivým cytogene. rizikem
rameno CPX-351	100% (z nich cca 38% mělo CR+CRi)	31% (z nich cca 31% mělo CR+CRi)	32%	15%	34% (z nich cca 77% bylo v CR/CRi)	cca 41%	cca 50%
rameno 7+3 (5+2)	100% (z nich cca 23% mělo CR+CRi)	34% (z nich cca 35% mělo CR+CRi)	21%	8%	25% (z nich cca 62% bylo v CR/CRi)	cca 46%	cca 57%

režimy (posuz. LP je zvýrazněn modře)	LP (posuz. LP je zvýrazněn modře)	dávkování dle SPC ² či studií	cena s DPH (NCSD) k 2.7.2022	cena s DPH (NCSD) k 2.7.2022 vč. bonusu	mezisoučty	max. celková cena za léčbu (indukce + celá konsolidace) přísluš. režimem (při BSA 2 m ²)	průměrná cena za léčbu CHT pacienta dle proporcionalit ve studii ⁷ (při BSA 2 m ²)	průměrná cena za léčbu CHT+HSCT pac. dle proporc. ve studii ⁷ (při ceně 1.316.988 Kč za HSCT ²³ , při BSA 2 m ²)	průměrná cena za léčbu CHT+HSCT pac. dle proporc. ve studii ⁷ (při ceně 3.168.385 Kč za HSCT ²⁴ , při BSA 2 m ²)
CYTARABIN + DAUNORUBICIN 7+3 a 5+2 - celkem 4 cykly	DAUNOBLASTIN (daunorubicin) 1. cyklus - 1. indukce	v ČR je neregistrován, dávk. dle studie ^{7,8} a guidel ^{6,10} ; 60 mg/m ² /den 3 dny	504,09 Kč	504,09 Kč		31 672 Kč	14 938 Kč	344 185 Kč	807 034 Kč
	CYTARABINE ACCORD (počítány celé lahvy.) 1. cyklus - 1. indukce	dávkování dle studie ^{7,8} . 100 mg/m ² /den, 7 dní	202,33 Kč	202,33 Kč	za 1. indukční cyklus: 10 489,93 Kč				
	DAUNOBLASTIN (daunorubicin) 2. - 4. cyklus (2. indukce + 1. a 2. konsol.)	v ČR neregistrován, dávkování dle studie ^{7,8} ; 60 mg/m ² /den 2 dny	504,09 Kč	504,09 Kč	jen za 2 indukční cykly: 17 550,66 Kč				
	CYTARABINE ACCORD (počítány celé lahvy.) 2. - 4. cyklus (2. indukce + 1. a 2. konsol.)	dávkování dle studie ^{7,8} . 100 mg/m ² /den, 5 dní	202,33 Kč	202,33 Kč	jen za 2 induk. cykly+1 konsol.: 24 611,39 Kč				
CYTARABIN + DAUNORUBICIN 7+3 dva indukční cykly + IDAC tři konsol. cykly	DAUNOBLASTIN (daunorubicin) 1. - 2. cyklus - 1. a 2. indukce	v ČR je neregistrován, dávk. dle studie ^{7,8} a guidel ^{6,10} ; 60 mg/m ² /den 3 dny	504,09 Kč	504,09 Kč		30 287 Kč			
	CYTARABINE ACCORD (počítány celé lahvy.) 1. - 2. cyklus - 1. a 2. indukce	200 mg/m ² /den, 7 dní	202,33 Kč	202,33 Kč	jen za 2 indukční cykly: 20 979,86 Kč				
	CYTARABINE ACCORD (počítány celé lahvy.) 1. - 3. cyklus - 1., 2. a 3. konsolidace	dávkování (off-label) dle guideline ^{6,10} . 1.500 mg/m ² 2x denně, 3 dny	202,33 Kč	202,33 Kč	jen za 2 induk. cykly+1 konsol.: 24 082,28 Kč				
			314,74 Kč	314,74 Kč	jen za 2 induk. cykly+2 konsol.: 27 184,70 Kč				
VYXEOS LIPOSOMAL (CPX-351) - celkem 4 cykly	VYXEOS LIPOSOMAL 1. cyklus - 1. indukce	daunorubicin 44 mg/m ² a cytarabin 100 mg/m ² ve dnech 1, 3 a 5	139 624,21 Kč	139 624,21 Kč		2 513 236 Kč	1 273 373 Kč	1 721 149 Kč	2 350 624 Kč
	VYXEOS LIPOSOMAL 2. cyklus - 2. indukce	daunorubicin 44 mg/m ² a cytarabin 100 mg/m ² ve dnech 1, 3			jen za 2 indukční cykly: 1 396 242,10 Kč				
	VYXEOS LIPOSOMAL (počítány celé lahvy.) 3. a 4. cyklus - 1. a 2. konsolidace	daunorubicin 29 mg/m ² a cytarabin 65 mg/m ² ve dnech 1 a 3			jen za 2 induk. cykly+1 konsol.: 1 954 738,94 Kč				

Nákladová efektivita:



Za větší účinek VYXEOSU tedy vynaložíme, oproti cytarabinu s daunorubicinem, následující náklady, tj. tzv. ICER (dle bodových hodnot výsledků analýz, při ceně 1.316.988 - 3.168.385 Kč za HSCT^{23,24} a při BSA 2 m²):

- cca 313.000 – 468.000 Kč navíc u průměrného pac. při použití CPX-351 (vč. alo.HSCT) pro dosažení 1 měsíce v mediánu přežití navíc oproti intenzivní CHT (vč. alo.HSCT),
- cca 13,8 – 15,4 milionů Kč navíc u průměrného pac. při použití CPX-351 (vč. alo.HSCT) pro 5-leté přežití 1 pac. navíc oproti režimu AraC/Dau 7+3 a 5+2 (vč. alo. HSCT)
- cca 1,8 milionů Kč navíc při použití CPX-351 (vč. alo.HSCT) pro dosažení 1 QALY navíc oproti intenzivní CHT (vč. alo. HSCT) – dle modelu žadatele uvedeném pod pozn. 4 (cena za VYXEOS dle modelu⁴ vs cena ve FNOL (viz výše „Náklady“) je cca stejná), na výši ICER dle tohoto modelu má největší vliv extrapolace křivek post-HSCT OS (oddělené křivky pro CPX-351 a 7+3 vs pro obě ramena jen jedna křivka dle 7+3: 1.838.093 Kč vs 6.882.939 Kč).

Podrobné výsledky nákladové efektivity, vč. analýzy senzitivity viz Přílohu č. 4.

Závěr:

Přípravek VYXEOS LIPOSOMAL je oproti režimu cytarabin s daunorubicinem (7+3 a 5+2), při cca stejné bezpečnosti, 1,4x až 2,3x účinnější (při zahrnutí event. HSCT, konkrétní účinnost pak závisí dle zvoleného parametru týkajícího se přežití!), ale cca 2,9x až 5x nákladnější (dle cen ve FNOL, při zahrnutí event. HSCT (při její ceně 1,3 mil. či 3,2 mil. Kč) a při proporcionálním zastoupení pac. v jednotlivých stavech dle RCT⁷). Průměrná cena za léčbu jen samotným VYXEOSEM (při jednotkové ceně 139.624 Kč za balení) činí cca 1,3 mil. Kč. Ve FN Olomouc je předpokládán počet pac. vhodných k léčbě přípravkem VYXEOS 1-5 za rok. LP VYXEOS je registrován jako orphan drug, správní řízení k výši a podmínkám úhrady k datu 11.7.22 stále probíhá a je ve stadiu shromažďování podkladů. Žadatel navrhuje dočasnou úhradu přípravku jako VILP. Aktuálně by tedy byla požadována pro LP VYXEOS mimořádná úhrada ze zdravotního pojištění dle ustanovení § 16 zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění.

Je pravděpodobné, že klinický přínos VYXEOSU (oproti režimům s cytarab. a daunorub.) bude jen u pac. nad 60 let věku (pro tuto věkovou kateg. má LP také nejvyšší sílu doporuč. dle ESMO¹⁰ či NCCN¹¹) a/nebo u pac. nepředlčených HMA¹⁴. Otázkou zůstávají dosud nevyjasněné faktory event. ovlivňující účinnost léčby uvedené níže v Příloze č. 1.

Poznámky a literatura:

1. Brunetti C, et al. CPX-351 in acute myeloid leukemia: can a new formulation maximize the efficacy of old compounds?, *Expert Review of Hematology* 2017, DOI: 10.1080/17474086.2017.1369400
2. AISLP – 2022.2k, stav k 1.5.2022
3. <https://www.sukl.cz/sukl/informace-o-prubehu-spravnich-rizeni> (k 28.6.2022)
4. Příloha k Žádosti o úhradu léčivého přípravku VYXEOS LIPOSOMAL ze dne 1.3.2022 podávaná žadatelem ve složce správního řízení sp. zn. suks89035/2022 – staženo dle zdroje pod pozn. 3
5. Žádost o schválení nového léčivého přípravku VYXEOS LIPOSOMAL pro HOK FN Olomouc ze dne 5.5.2022
6. Doubek M, Mayer J, et al. Léčebné postupy v hematologii – aktualizace 2022. Doporučení ČHS ČLS JEP, 2022
7. Lancet JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2018 Sep 10; 36(26): 2684-2692
8. Lancet JE, et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2021 Jul;8(7): e481-e491.
9. Žádost SUKLu⁹ o odborné stanovisko ČHS v rámci probíhajícího správního řízení sp. zn. suks89035/2022 k přípravku VYXEOS LIPOSOMAL ze dne 22.6.2022 - staženo dle zdroje pod pozn. 3
10. Heuser M, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2020 (31), 6: 697-712
11. Acute Myeloid Leukemia. NCCN Guidelines. Version 1.2022 – February 1, 2022
12. CBF (core binding factor). CBF-AML je jednou z forem akutní myeloidní leukémie (AML – viz níže pozn. 18) a je spojena s chromozomálními přeskupeními mezi chromozomem 8 a chromozomem 21 a uvnitř chromozomu 16. Přeskupení zahrnuje geny RUNX1, RUNX1T1, CBFB a MYH11. Dva z těchto genů, RUNX1 a CBFB, poskytují instrukce pro výrobu dvou kusů proteinového komplexu známého jako core binding factor (CBF). CBF se váže na určité oblasti DNA a zapíná geny, které pomáhají řídit vývoj krevních buněk (hematopoéza). Zejména hraje důležitou roli ve vývoji krvetvorných kmenových buněk. Chromozomální přeskupení zahrnující gen RUNX1 nebo CBFB mění CBF, což vede k leukémii. **CBF-AML má relativně dobrou prognózu:** asi 90 % jedinců s CBF-AML se po léčbě zotaví ze svého onemocnění ve srovnání s 25 až 40 procenty pacientů s jinými formami akutní myeloidní leukémie. Dle: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/core-binding-factor-acute-myeloid-leukemia/> (staženo 30.6.2022)
13. UpToDate. Drug information – k 2.7.2022
14. **HMA (hypomethylating agent** – hypomethylační (demethylační) léčiva) jsou léčiva inhibující metylaci DNA prostřednictvím blokování DNA methyltransferázy (tzv. DNMT inhibitory), v současnosti se jedná o decitabin a azacytidin – dle: https://en.wikipedia.org/wiki/Hypomethylating_agent (staženo 4.7.2022)
15. CMML (chronic myelomonocytic leukemia) je typ leukémie, při níž je zvýšený počet monocytů a nezralých krevních buněk (blastů) v periferní krvi a kostní dřeni, stejně jako abnormálně vypadající buňky (dysplazie) v alespoň jednom typu krevních buněk. CMML vykazuje charakteristiky myelodysplastického syndromu (MDS); porucha, která produkuje abnormálně vypadající krevní buňky a myeloproliferativní novotvar (MPN); porucha charakterizovaná nadprodukcí krevních buněk. Z tohoto důvodu byla CMML v roce 2002 překlasičkována jako porucha překrývání MDS/MPN. Dle: https://en.wikipedia.org/wiki/Chronic_myelomonocytic_leukemia (staženo 4.7.2022)
16. APL (acute promyelocytic leukemia) je podtyp AML (viz níže pozn. 18) s abnormální akumulací nezralých granulocytů, tzv. promyelocytů. APL představuje 10–12 % případů AML, medián věku je přibližně 30–40 let, což je podstatně mladší než ostatní podtypy AML (70 let), avšak u starší populace má APL zvláštní charakteristiky. Dle: https://en.wikipedia.org/wiki/Acute_promyelocytic_leukemia (staženo 4.7.2022)
17. **t-AML (therapy – related AML)** je podtyp AML (viz níže pozn. 18) **vyskytující se jako pozdní komplikace cytotoxické CHT a/nebo RT podávané pro předchozí nádorové nebo nenádorové onemocnění - dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 10.** **AML-MRC (AML with myelodysplasia – related changes)** je podtyp AML (viz níže pozn. 18) při splnění další alespoň jedné podmínky: 1. předchozí MDS nebo MDS/MPN v anamnéze; 2. typické cytogenetické abnormality charakteristické pro myelodysplázii (podrobněji viz zdroj pod pozn. 6); 3. průkaz multilineární dysplázie (tj. 50% a více dysplastických buněk v nejméně 2 buněčných liniích). Zároveň je nutná absence předchozí cytostatické terapie pro nesouvisející onemocnění a nepřítomnost rekurentních genetických abnormalit. Pro údaje o AML-MRC bylo čerpáno ze zdrojů uvedených výše pod pozn. 6 a 10
18. Diagnóza AML je dle současné WHO klasifikace z roku 2016 stanovena při přítomnosti 20% a více blastů v kostní dřeni či periferní krvi. Výjimku představují případy AML charakterizované přítomností t(15;17), t(8;21), inv(16), nebo t(16;16), kde průkaz těchto klonálních cytogenetických změn již vede ke stanovení diagnózy AML bez nutnosti splnění početního kritéria blastů. Informace byly čerpány ze zdroje uvedeného výše pod pozn. 6
19. Orphanet Report Series. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Number 1 / January 2022

20. Schiffer ChA, Prognosis of acute myeloid leukemia. UpToDate. Topic 4516. Version 69.0.
21. Byrd JC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: Results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8641). *Blood* 2002; 100:4325.
22. Chiche E, et al. Real-life experience with CPX-351 and impact on the outcome of high-risk AML patients: a multicentric French cohort. *Blood advances* 2021 (5),1: 176-184
23. Cena je dle CZ-DRG 4.0 revize 1 (kód 00-M06-02) uvedená ve zdroji pod poznámkou 4
24. Cena je dle kapitoly G-5.3.1.2 uvedená ve zdroji pod poznámkou 4
25. Rautenberg Ch, et al. Real-world experience of CPX-351 as first-line treatment for patients with acute myeloid leukemia. *Blood Cancer Journal* (2021) 11:164 ; <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00558-5>

PŘÍLOHY:

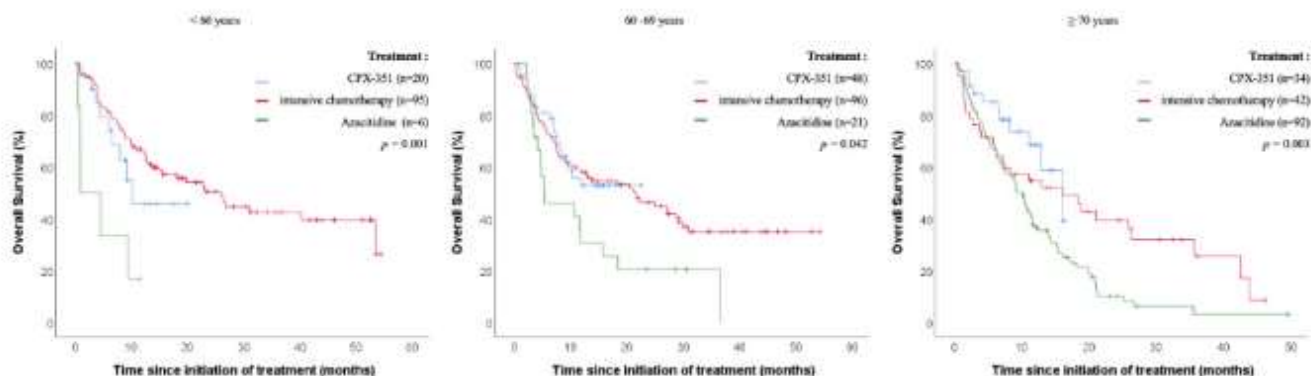
Příloha č. 1:

otázky ze Žádosti SUKLu⁹ o odborné stanovisko ČHS v rámci probíhajícího správního řízení sp. zn. suks89035/2022 ze dne 22.6.2022

1) Absence dat dokládajících komparativní přínos léčby u mladších pacientů (<60 let)

Registrační studie přináší data o přínosu léčby přípravkem VYXEOS LIPOSOMAL u pacientů (s *treatment-related* AML a AML se změnami souvisejícími s myelodysplázií) ve věku od 60 let^{2,3}. Výsledky terapie u mladších pacientů popisuje srovnání s historickou kohortou pacientů ve francouzské klinické praxi (Chiche et al., 2021: „*In comparison with intensive chemotherapy, there was no difference in OS for patients < 60 years.*“)⁴. V závěru publikace naznačuje, že přínos léčby popsáný ve studii^{2,3} (pro pacienty 60 let a více) byl ve francouzské klinické praxi pozorován jen ve skupinách starších pacientů, zatímco u pacientů mladších 60 let výsledky srovnání fixní kombinace se standardním režimem „7+3“ jeví tendenci ve prospěch režimu 7+3 (viz panel vlevo):

Median overall survival in patients treated by CPX-351 (n=103), intensive chemotherapy (n=233) or azacitidine (n=120) according to age and 2017 ELN genetic risk stratification



V žadatelem předloženém dokumentu „ZÁPIS – „ADVISORY BOARD“ VYXEOS LIPOSOMAL“⁷ je, mimo jiné, uvedeno „z této léčby profitují i pacienti mladší 60 let se sekundární AML, u kterých je významný léčebný přínos podložen klinickými daty, proto by nebylo vhodné jakékoliv věkové indikační omezení LP Vyxeos liposomal“. Relevantní klinická data však nebyla předložena (ani formou odkazů).

Vzhledem k výše uvedenému prosíme o upřesnění, na základě jakých dat je konstatován významný léčebný přínos léčby přípravkem VYXEOS LIPOSOMAL u pacientů mladších 60 let a o jaký přínos se jedná (nižší toxicita terapie, přínos pro přežití bez progresu či celkové přežití, jiné ...)? Prosíme o předložení relevantních podkladů / důkazů na jejichž základě lze tento přínos léčby u mladších pacientů (< 60 let) konstatovat.

2) Srovnatelné výstupy léčby pacientů s antecedentním MDS léčeným hypometylačními látkami

Randomizace pacientů do registrační studie byla stratifikována, mimo jiné, dle typu AML a předléčení hypometylačními látkami (Lancet et al., 2018: „They were stratified by age (60 to 69 vs 70 to 75 years) and AML type (five subtypes: therapy-related AML, AML with a history of myelodysplastic syndrome [MDS] with and without prior hypomethylating agents, AML with a history of chronic myelomonocytic leukemia [CMML], de novo AML with MDS-related cytogenetic abnormalities)“)².

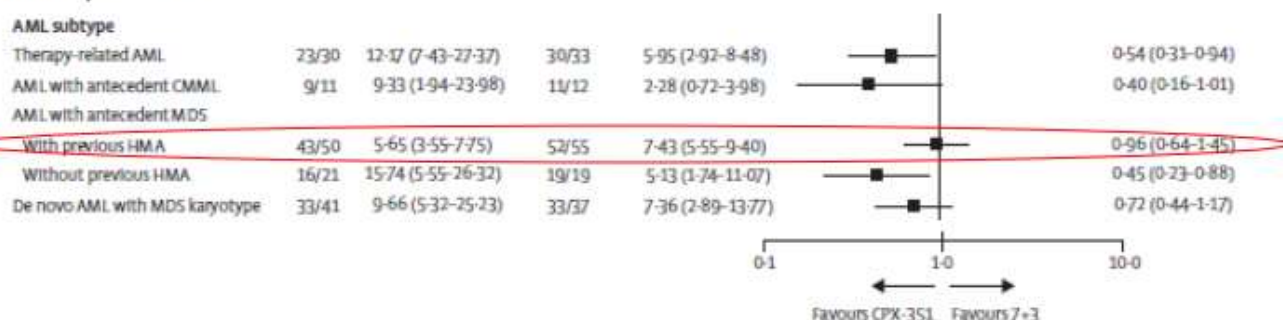
Přitom u podskupiny pacientů předléčených hypometylačními látkami (HMA) bylo přežití na hodnocené i komparátorové léčbě prakticky shodné:

Lancet, 2018:²

Type of AML



Lancet, 2021:³



Pacienti s AML s antecedentním MDS předléčení hypometylačními látkami tvořili přibližně jednu třetinu (tj. významnou podskupinu) léčené populace. Jelikož u těchto pacientů pak ve studii nebyl doložen významný přínos pro celkové přežití (ve srovnání se standardním režimem), je pro odhad přínosu léčby v podmínkách české klinické praxe nezbytné určit, jaký podíl takovýchto pacientů lze očekávat v české klinické praxi.

Jaký podíl pacientů s AML a anamnézou MDS z celkového počtu pacientů (s AML a anamnézou MDS) je v české klinické praxi léčen (pro MDS) azacitidinem?

3) Volba konsolidačního režimu v kontrolním rameni

V registrační studii (Lancet et al., 2018) byla v komparátorovém rameni upravena konsolidační fáze léčby (nižší dávky cytarabinu, kombinace s antracyklinem, omezení na 1-2 cykly konsolidace), srovnání režimů konsolidace „studie versus doporučení“ viz tabulka níže:²

	Konsolidační režim studie Lancet et al, 2018 ²	Konsolidační režimy dle doporučených postupů („postremisní terapie“): ⁵

Konsolidace (až 2 cykly)	Cytarabin 100 mg/m²/d v 5denní kont. Infuzi + daunorubicin 60 mg/m ² dny 1-2.	2-4 cykly cytarabin 1 000-1 500 mg/m² i.v. á 12 hodin den 1-3 <i>(režimy s gemtuzumab ozogamicinem a midostaurinem neuvedeny, jelikož jsou určeny jiné cílové skupině pacientů)</i>
	Počet cyklů: nejvýše 2	

Jsou k dispozici údaje umožňující porovnání účinnosti konsolidačního režimu použitého pro kontrolní rameno registrační studie (násobně nižší celková dávka cytarabinu než je pro konsolidaci doporučováno, přidání antracyklinu, omezení počtu cyklů pouze na 2) s režimem uvedeným pro konsolidační terapii v platných doporučeních⁵ (co do dávkování i počtu podaných cyklů)? Jaký měla podle názoru odborné společnosti vliv volba jiného konsolidačního režimu pro kontrolní rameno registrační studie na výstupy studie? Pokud jsou k dispozici publikace či jiné prameny relevantní pro porovnání konsolidačních režimů, prosíme o jejich identifikaci či předložení.

5) Použití transplantace hematopoetických kmenových buněk („aloHSCT“) v klinické praxi

V registrační studii byla následně provedena alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT) u 35 % pacientů léčených léčivým přípravkem VYXEOS LIPOSOMAL a u 25 % pacientů z kontrolní skupiny (Lancet et al., 2021)³.

Odpovídá četnost provedení transplantace (25 % pacientů s režimem „7+3“) četnosti provádění aloHSCT v české klinické praxi? Jaké je přežívání pacientů pozorované v české klinické praxi po aloHSCT?

Příloha č. 2:

open-label RCT 3. fáze²:retro. studie²² - pac. s CPX-351:retro. studie²² - pac. s CPX-351 + histor. data z DATAML registru:**Table 1.** Demographic and Baseline Clinical Characteristics in the Intention-to-Treat Population

Characteristic	CPX-351, No. (%)	7+3, No. (%)
No. of patients	153	156
Age, years		
Mean (SD)	67.8 (4.2)	67.7 (4.1)
60-69	96 (62.7)	102 (65.4)
70-75	57 (37.3)	54 (34.6)
Male sex	94 (61.4)	96 (61.5)
Race		
White	128 (83.7)	139 (89.1)
Black or African American	7 (4.6)	6 (3.8)
Asian	6 (3.9)	2 (1.3)
Other	12 (7.8)	9 (5.8)
ECOG PS		
0	37 (24.2)	45 (28.8)
1	101 (66.0)	89 (57.1)
2	15 (9.8)	22 (14.1)
AML subtype		
Therapy-related AML	30 (19.6)	33 (21.2)
AML with antecedent MDS	71 (46.4)	74 (47.4)
With prior HMA	50 (32.7)	55 (35.3)
Without prior HMA	21 (13.7)	19 (12.2)
AML with antecedent CMML	11 (7.2)	12 (7.7)
De novo AML with MDS karyotype	41 (26.8)	37 (23.7)
Prior anthracycline exposure	6 (3.9)	5 (3.2)
All patients with prior HMA exposure*	62 (40.5)	71 (45.5)
No. with cytogenetic risk by NCCN		
Favorable	7 (4.9)	5 (3.4)
Intermediate	64 (44.8)	58 (39.7)
Unfavorable	72 (50.3)	83 (56.8)
Median bone marrow blasts (aspirate), % (range)	35.0 (5-93)	35.0 (3-97)
No. with WBC count < 20 × 10 ⁹ /L	153 (100)	155 (100)
≥ 20 × 10 ⁹ /L	131 (85.6)	131 (84.5)
≥ 20 × 10 ⁹ /L	22 (14.4)	24 (15.5)

Abbreviations: 7+3, standard-of-care cytarabine plus daunorubicin chemotherapy; AML, acute myeloid leukemia; CMML, chronic myelomonocytic leukemia; CPX-351, dual-drug liposomal encapsulation of cytarabine and daunorubicin; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HMA, hypomethylating agent; MDS, myelodysplastic syndrome; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; SD, standard deviation.

*Includes patients in the prespecified randomization strata of antecedent MDS with prior HMA exposure as well as patients in other strata (eg, therapy-related AML, antecedent CMML) who had previously received HMAs.

Table 1. Patient characteristics (n = 103)

	n	%
Age, y		
Median (range)	67	20-83
18-60	21	20
>60	82	80
Sex		
Male	54	52
Female	49	48
AML subtype		
MRC-AML	74	72
MDS-AML	35	47
CMML-AML	9	12
t-AML	27	26
Other*	2	2
WBCs, median (range), × 10 ⁹ /L	3	0-156
Hyperleukocytosis	9	9
Cytopenias		
1	97	94
2	25	24
3	41	40
Karyotype		
Complex	35	34
Monosomal	28	27
Prior HMA	18	18
2017 ELN genetic risk stratification (n = 102)		
Favorable	2	2
Intermediate	38	37
Adverse	62	61
Undiscovered classifier (n = 80)		
De novo/prior-AML	21	26
Secondary-type mutations AML	37	46
TP53-mutated AML	22	28

Values represent n (%) of patients unless otherwise indicated.

*Two patients were treated after myeloproductive neoplasm AML (1 with prior essential thrombocythemia and 1 with myelofibrosis secondary to essential thrombocythemia).

Table 1. Patient characteristics (n = 103)

	CPX-351 n = 103	IC n = 233	HMA n = 120	P value
Age - years				
Median (range)	67 (20-83)	62 (19-78)	76 (52-93)	<0.001
Sex - n (%)				
Male	54 (52)	103 (44)	62 (52)	0.264
Female	49 (48)	130 (56)	58 (48)	
AML subtype - n (%)				
MRC-AML	74 (72)	178 (76)	93 (78)	0.113
t-AML	27 (26)	55 (24)	27 (22)	
Other	2 (2)*	0	0	
Number of WBC (G/L)				
Median (range)	3 (0-156)	5.3 (0.5-352)	2.5 (0.4-123)	<0.001
Karyotype - n (%)				
Complex	35/103 (34)	52/230 (23)	52/114 (46)	<0.001
Monosomal	28/103 (27)	43/230 (19)	47/114 (41)	<0.001
2017 ELN genetic risk - n (%)				
Favorable	2/102 (2)	31/223 (14)	2/100 (2)	
Intermediate	38/102 (37)	80/223 (36)	17/100 (17)	<0.001
Adverse	62/102 (61)	112/223 (50)	81/100 (81)	
Mutation - n (%)				
FLT3-ITD	9/98 (9)	21/180 (12)	2/54 (4)	0.274
FLT3-TKD	6/100 (6)	4/135 (3)	2/47 (4)	0.522
NPM1	7/101 (7)	27/183 (15)	2/52 (4)	0.027
CEBPA	6/90 (7)	6/147 (3)	1/34 (3)	0.447
IDH1	7/98 (7)	10/167 (6)	6/76 (8)	0.845
IDH2	3/98 (3)	21/168 (13)	13/76 (17)	0.008
DNMT3A	13/74 (18)	23/124 (19)	5/39 (13)	0.71
TET2	17/74 (23)	9/83 (11)	0/6 (0)	0.022
RUNX1	22/74 (30)	14/81 (17)	2/6 (33)	0.049
ASXL1	18/74 (24)	14/85 (15)	3/33 (9)	0.094
NRAS	6/74 (8)	9/82 (11)	1/6 (17)	0.851
KRAS	5/74 (7)	5/82 (6)	0/6 (0)	0.727
WT1	7/74 (9)	5/84 (6)	2/7 (29)	0.104
KIT	2/74 (3)	1/84 (1)	1/9 (11)	0.186
TP53	22/76 (29)	16/88 (18)	12/17 (71)	<0.001
Chemotherapy - n (%)				
Dau-AvAC	56/233 (24)			
Ida-AvAC	58/233 (25)			
Ida-AvAC-Lomustine	119/233 (51)			
Other	1/233 (<1)			
Number of cycles				
Median (range)				5 (1-41)

Příloha č. 3:

přehled nejčastějších NÚ dle výsledků open-label RCT 3. fáze⁷

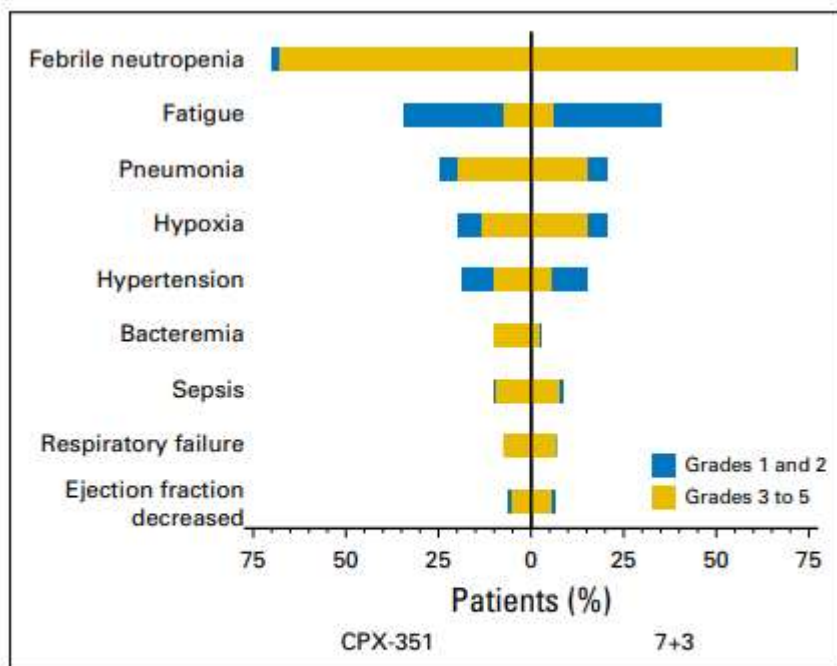
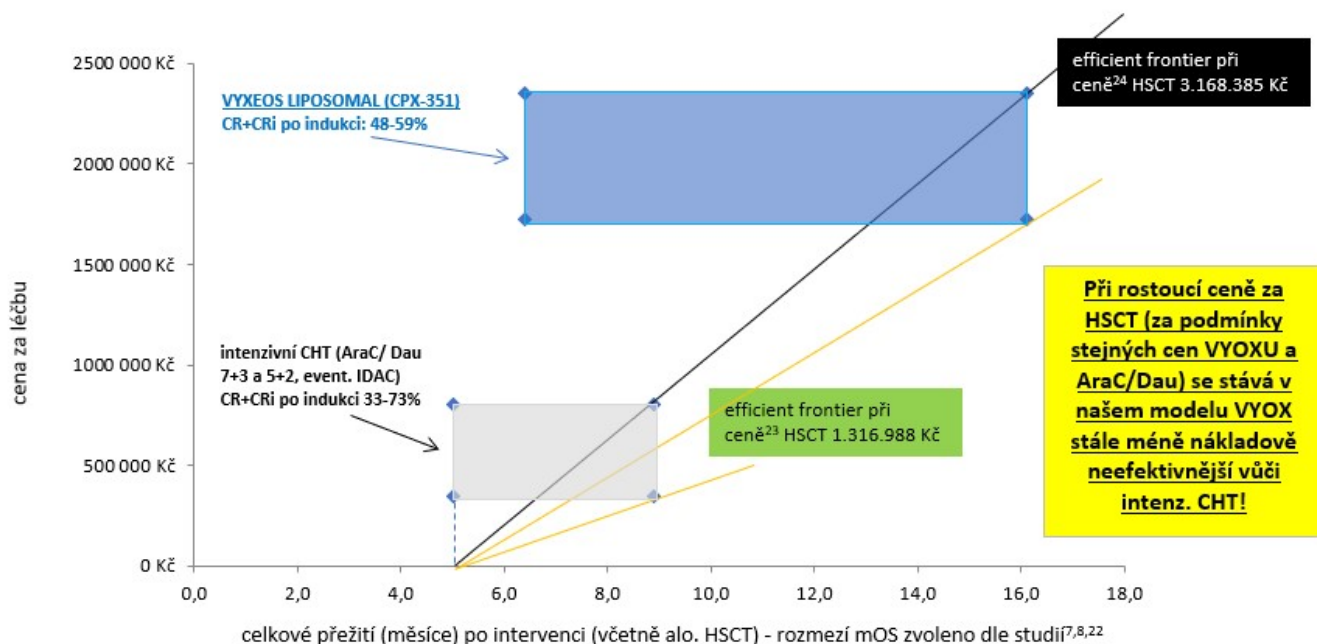


Fig 4. Most frequently reported adverse events. The percentage of patients with grade 1 and 2 and grade 3 to 5 events are shown for all adverse events that occurred in > 5% of patients in either treatment group as grade 3 to 5 events. 7+3, standard-of-care cytarabine plus daunorubicin chemotherapy; CPX-351, dual-drug liposomal encapsulation of cytarabine and daunorubicin.

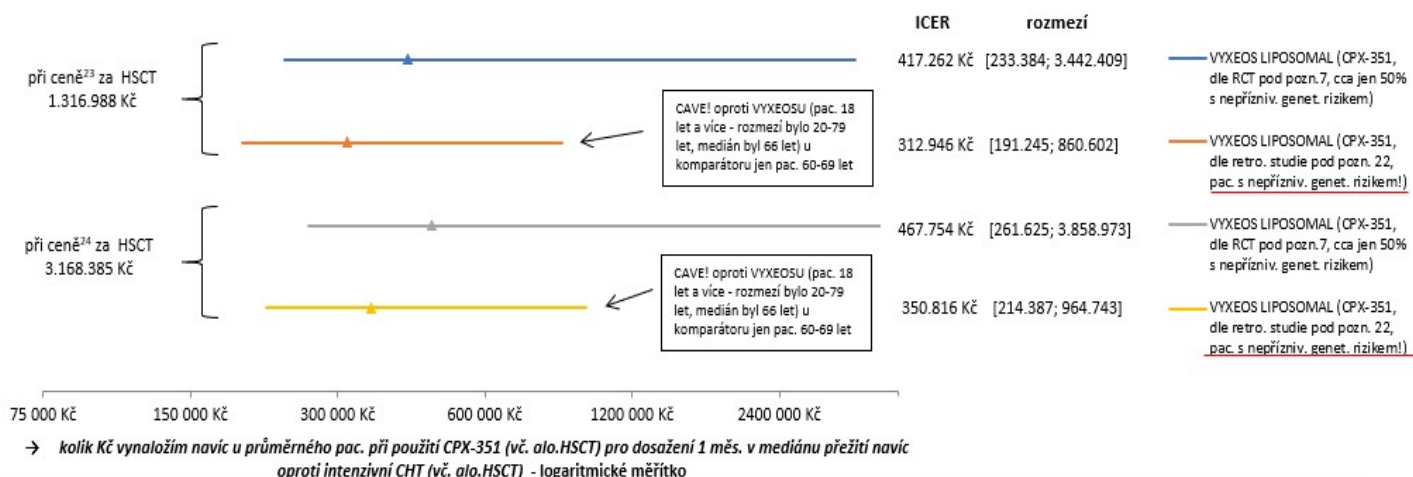
Příloha č. 4:

Celkové přežití intervence (včetně alo. HSCT) oproti ceně intervence (průměrná cena za léčbu dle proporc. ve studii⁷, včetně příslušného podílu ceny za alo. HSCT - při ceně 1.316.988 až 3.168.385 Kč za HSCT^{23,24}, při BSA 2 m²) u t-AML¹⁷ a AML-MRC¹⁷.



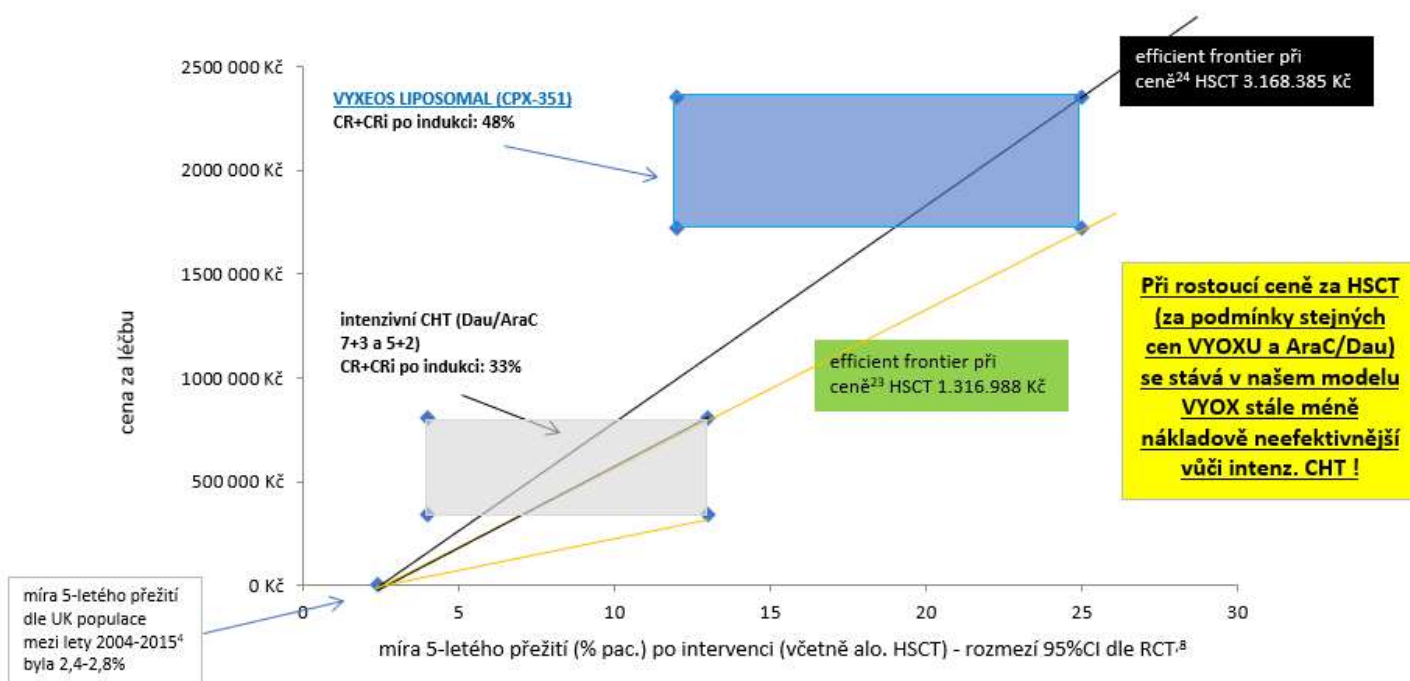
Velmi pravděpodobně bude přínos VYXEOSU jen u pacientů nad 60 let věku (dle výsledku retro. studie (RWS)²²) a u pacientů nepředlčených HMA¹⁴ (dle výsledků RCT⁷ a RWS²⁵)

ICER VYXEOSU (CPX-351, vč. alo. HSCT, při BSA 2 m²) vůči intenzivní CHT (AraC/Dau 7+3 a 5+2, event. IDAC, vč. alo. HSCT, při BSA 2 m²) u t-AML¹⁷ a AML-MRC¹⁷ (tj. kolik Kč vynaložím navíc při použití CPX-351 (vč. alo. HSCT) pro dosažení 1 měs. přežití navíc oproti intenzivní CHT (vč. alo. HSCT))



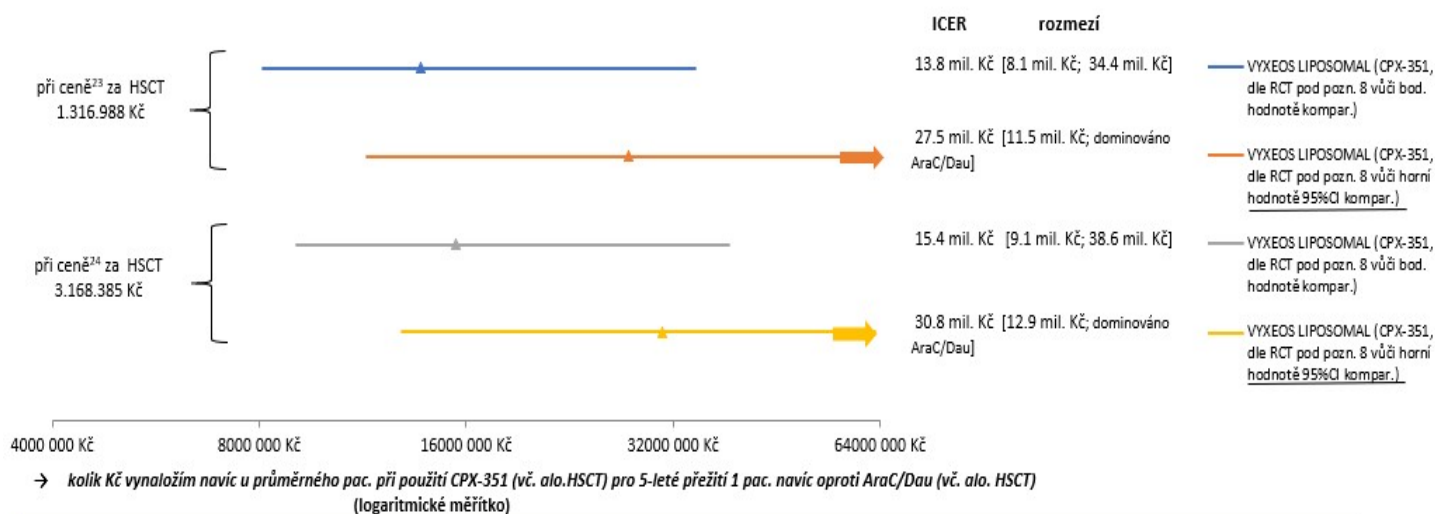
Velmi pravděpodobně bude přínos VYXEOSU jen u pacientů nad 60 let věku (dle výsledku retro. studie (RWS)²²) a u pacientů nepředlčených HMA¹⁴ (dle výsledků RCT⁷ a RWS²⁵)

Míra 5-letého přežití u intervence (včetně alo. HSCT) oproti ceně intervence (průměrná cena za léčbu dle proporc. ve studii⁷, včetně příslušného podílu ceny za alo. HSCT - při ceně 1.316.988 až 3.168.385 Kč za HSCT^{23,24}, při BSA 2 m²) u t-AML¹⁷ a AML-MRC¹⁷.



Velmi pravděpodobně bude přínos VYXEOSU jen u pacientů nad 60 let věku (dle výsledku retro. studie (RWS)²²) a u pacientů nepředlčených HMA¹⁴ (dle výsledků RCT⁷ a RWS²⁵)

ICER VYXEOSU (CPX-351, vč. alo. HSCT, při BSA 2 m²) vůči AraC/Dau (7+3 a 5+2, vč. alo. HSCT, při BSA 2 m²) u t-AML¹⁷ a u AML-MRC¹⁷ (tj. kolik Kč vynaložím navíc při použití CPX-351 (vč. alo. HSCT) pro 5-leté přežití 1 pacienta navíc oproti AraC/Dau (vč. alo. HSCT))



Velmi pravděpodobně bude přínos VYXEOSU jen u pacientů nad 60 let věku (dle výsledku retro. studie (RWS)²²) a u pacientů nepředlčených HMA¹⁴ (dle výsledků RCT⁷ a RWS²⁵)

Výsledky CUA dle zdroje pod pozn. 4:

Outcome	VYXEOS [®] LIPOSOMAL	7+3 regimen	Increment
Life years	2.43	1.61	0.82
QALYs	1.57	0.84	0.73
Costs	CZK 2 664 359	CZK 1 326 564	CZK 1 337 795
ICER	CZK 1 838 093		