

INAR

A CERTARA COMPANY

# Vyxeos® (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej - analiza efektywności klinicznej

**Instytut Arcana**  
Ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków  
Tel/Fax. +48 12 26 36 038  
[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, październik 2019



*Copyright by Instytut Arcana sp z o.o.*

## SPIS TREŚCI

|  |           |
|--|-----------|
| Spis treści .....  | 1         |
| Dane dotyczące opracowania analizy .....   | 4         |
| Indeks skrótów .....   | 5         |
| Streszczenie .....   | 6         |
| <b>1. Metodyka .....</b>   | <b>10</b> |
| 1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej .....  | 10        |
| 1.2. Pytanie kliniczne .....   | 11        |
| 1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu – analiza główna .....  | 11        |
| 1.4. Metody identyfikacji badań .....  | 13        |
| 1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych .....  | 13        |
| 1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych .....   | 13        |
| 1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....  | 15        |
| 1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych .....   | 15        |
| 1.6. Ocena jakości danych .....  | 15        |
| 1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna .....   | 15        |
| 1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna .....   | 17        |
| 1.7. Analiza ilościowa .....   | 17        |
| 1.7.1. Parametry efektywności klinicznej .....   | 17        |
| 1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych .....  | 17        |
| 1.7.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event) .....   | 17        |
| <b>2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....</b>   | <b>19</b> |
| <b>3. Wyniki wyszukiwania publikacji .....</b>   | <b>22</b> |
| <b>4. Porównawcza analiza efektywności klinicznej Vyxeos® względem DA 3+7 w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii (t-AML) lub nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC) .....</b> | <b>23</b> |
| 4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji .....  | 23        |
| 4.2. Skuteczność kliniczna .....   | 23        |
| 4.2.1. Przeżycie całkowite (OS) .....  | 23        |
| 4.2.2. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) .....  | 26        |
| 4.2.3. Remisja choroby .....   | 27        |
| 4.2.4. Wznowa choroby .....  | 28        |
| 4.2.5. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych .....  | 29        |
| 4.3. Bezpieczeństwo .....  | 31        |
| 4.3.1. Zgony .....   | 32        |
| 4.3.2. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych .....  | 33        |
| 4.3.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane .....  | 33        |
| <b>5. Dodatkowa analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa Vyxeos (CPX-351) w oparciu o randomizowane badania kliniczne w terapii pacjentów z ostrą białaczką szpikową .....</b>   | <b>37</b> |
| 5.1. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Vyxeos® w porównaniu z schematem DA 3+7 w populacji pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową .....   | 37        |
| 5.1.1. Skuteczność kliniczna .....   | 37        |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| 5.1.1.1.   | Przeżycie całkowite (OS).....   | 38        |
| 5.1.1.2.   | Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS).....   | 39        |
| 5.1.1.3.   | Remisja choroby.....  | 40        |
| 5.1.2.     | <b>Bezpieczeństwo</b> .....   | 41        |
| 5.1.2.1.   | Zgony wczesne.....  | 42        |
| 5.1.2.2.   | Poszczególne zdarzenia niepożądane w $\geq 3$ stopniu nasilenia.....  | 42        |
| 5.2.       | <b>Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Vyxeos® w populacji pacjentów z nawrotową ostrą białaczką szpikową</b> .....  | 44        |
| 5.2.1.     | <b>Efektywność kliniczna</b> .....  | 44        |
| 5.2.1.1.   | Przeżycie całkowite (OS).....   | 45        |
| 5.2.1.2.   | Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS).....   | 46        |
| 5.2.1.3.   | Remisja choroby.....  | 47        |
| 5.2.2.     | <b>Bezpieczeństwo</b> .....   | 48        |
| 5.2.2.1.   | Zgony wczesne.....  | 48        |
| <b>6.</b>  | <b>Analiza efektywności praktycznej produktu leczniczego Vyxeos® w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii lub nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji</b> ..... | <b>51</b> |
| <b>7.</b>  | <b>Poszerzona ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyxeos®</b> .....   | <b>53</b> |
| 7.1.       | Cel.....  | 53        |
| 7.2.       | Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa.....  | 53        |
| 7.3.       | Opis technologii Combiplex®.....  | 53        |
| 7.4.       | Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL.....   | 56        |
| 7.5.       | Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, WHO UMC i URPL.....   | 59        |
| 7.6.       | Ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyxeos® na podstawie wyników wybranych badań klinicznych.....   | 59        |
| 7.7.       | Ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyxeos® na podstawie wyników metaanalizy pięciu badań klinicznych.....  | 64        |
| <b>8.</b>  | <b>Ograniczenia</b> .....   | <b>66</b> |
| <b>9.</b>  | <b>Dyskusja</b> .....   | <b>67</b> |
| 9.1.       | Wyszukiwanie.....   | 67        |
| 9.2.       | Wybór komparatora.....  | 67        |
| 9.3.       | Wiarygodność zewnętrzna.....  | 68        |
| 9.4.       | Wiarygodność wewnętrzna.....  | 68        |
| 9.5.       | Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.....  | 69        |
| <b>10.</b> | <b>Wnioski końcowe</b> .....  | <b>70</b> |
| <b>11.</b> | <b>Załączniki</b> .....   | <b>71</b> |
| 11.1.      | Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych.....  | 71        |
| 11.2.      | Diagram wyszukiwania publikacji wg PRISMA.....  | 72        |
| 11.3.      | Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego.....  | 73        |
| 11.4.      | Charakterystyka badań klinicznych włączonych do dodatkowej analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa.....  | 76        |
| 11.5.      | Analizy w podgrupach: badanie <i>Study 301 (Lancet 2018)</i> .....  | 89        |
| 11.6.      | Ocena jakości badań włączonych do przeglądu.....  | 91        |
| 11.6.1.    | Ocena jakości badań RCT według <i>Cochrane Collaboration</i> .....  | 91        |
| 11.6.2.    | Ocena jakości badań w skali <i>NICE</i> .....   | 93        |
| 11.7.      | Formularze ekstrakcji danych.....   | 94        |

|  |            |
|--|------------|
| 11.7.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....                         | 94         |
| 11.7.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....                         | 94         |
| 11.7.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2).....    | 95         |
| 11.7.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....    | 95         |
| 11.7.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2) .....          | 95         |
| 11.7.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2) .....          | 96         |
| <b>12. Piśmiennictwo .....</b>   | <b>97</b>  |
| 12.1. Metodyka .....   | 97         |
| 12.2. Przeglądy .....  | 97         |
| 12.3. Badania uwzględnione w ramach analizy głównej - <i>Study 301</i> .....                     | 97         |
| 12.4. Badania uwzględnione w ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa Vyxeos® ..... | 99         |
| 12.5. Badania uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej Vyxeos® .....               | 99         |
| 12.6. Badania uwzględnione w ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa Vyxeos® .....       | 99         |
| 12.7. Piśmiennictwo do ograniczeń i dyskusji .....   | 100        |
| 12.8. Publikacje wykluczone.....   | 100        |
| <b>13. Spis tabel .....</b>  | <b>102</b> |
| <b>14. Spis wykresów .....</b>   | <b>104</b> |
| <b>15. Spis rysunków .....</b>   | <b>105</b> |



## DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

### AUTORZY- Instytut Arcana

|            |            |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

### KONFLIKT INTERESÓW

Raport sfinansowany przez firmę *Jazz Pharmaceuticals*  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## INDEKS SKRÓTÓW

|             |  |
|-------------|--|
| AE          | Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )   |
| AMSTAR      | Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. <i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i> )  |
| AML         | Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i> )   |
| AML-MRC     | Ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. <i>Acute myeloid leukemia with myelodysplasia related changes</i> )   |
| AOTMIT      | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji   |
| bd          | Brak danych  |
| ChPL        | Charakterystyka produktu leczniczego   |
| CPX-351     | Vyxeos®  |
| CI          | Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )   |
| DA 3+7      | Schemat leczenia indukującego remisję wg PALG-AML1/2016 oraz PALG-AML2/2016 składający się z daunorubicyny i cytarabiny  |
| EBM         | Medycyna oparta na dowodach (ang. <i>Evidence Based Medicine</i> )   |
| EMA         | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )  |
| EPAR        | <i>European Public Assessment Report</i>   |
| FDA         | Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )  |
| HR          | Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )  |
| HTA         | Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )   |
| ICD-10      | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )                        |
| IS          | Istotne statystycznie  |
| ITT         | Analiza zgodna z intencją leczenia(ang. <i>intention to treat analysis</i> )   |
| mg          | Miligram   |
| MZ          | Ministerstwo Zdrowia   |
| N           | Liczba pacjentów w badaniu/grupie badania  |
| n           | Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie   |
| nd          | Nie dotyczy  |
| NFZ         | Narodowy Fundusz Zdrowia   |
| NICE        | Brytyjska agencja HTA (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )   |
| NOS         | Skala oceny jakości badań obserwacyjnych (ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> )   |
| NS          | Nieistotne statystycznie   |
| OR          | Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )   |
| PBAC        | Australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )   |
| PHARMAC     | Agencja HTA w Nowej Zelandii (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i> )   |
| PICOS       | Populacja (ang. <i>population</i> ), interwencja (ang. <i>intervention</i> ), komparator (ang. <i>comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> ) |
| PTAC        | Komitet Doradczy ds. Farmakologii i Terapii w Nowej Zelandii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> )   |
| RCT         | Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )  |
| r.          | Rok  |
| sAML        | Wtórna ostra białaczka szpikowa (ang. <i>secondary acute myeloblastic leukemia</i> )   |
| SCT         | Przeszczerpienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>stem cell transplantation</i> )   |
| tAML        | Ostra białaczka szpikowa zależna od terapii (ang. <i>therapy-related acute myeloblastic leukemia</i> )   |
| URPLWM i PB | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  |
| WHO         | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )  |
| ww.         | wyżej wymienione/wyżej wymienionych  |

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Vyxeos® (substancja czynna: CPX-351, liposomalna daunorubicyna i cytarabina w stosunku 5: 1) względem schematu leczenia - DA 3+7 w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii lub nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji.

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie. Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Jazz Pharmaceuticals*.

### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Vyxeos®, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych. Przedstawiono ponadto dane dotyczące finansowania Vyxeos® w innych krajach europejskich i leków finansowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu. Na bazie w/w informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

### Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 16-25.10.2019 r.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny - Kim 2018, w których zaprezentowano podsumowanie doniesień naukowych odnoszących się do efektywności klinicznej Vyxeos® w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury zidentyfikowano jedno, poprawnie zaprojektowane randomizowane, otwarte badanie kliniczne – *Study 301 (Lancet 2018)* spełniające kryteria włączenia do analizy głównej, porównujące efektywność kliniczną Vyxeos® względem schematu DA 3+7 w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii oraz nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji.

Ponadto, w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyxeos® włączono dwa randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo Vyxeos® w dawce 100 U/m<sup>2</sup> w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową – *Study 204 (Lancet 2014)* oraz *Study 205 (Cortes 2015)*.

W celu przedstawienia danych dotyczących efektywności praktycznej Vyxeos® zaprezentowano wyniki badania IV fazy typu expanded access o akronimie *NCT02533115* w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii oraz nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Center. W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa zaprezentowano także wyniki badań bez grupy kontrolnej – *Study 101 (Feldman 2011)* oraz *Study 206 (Lin 2019)*, poświęconych ocenie bezpieczeństwa terapii Vyxeos®.

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline (via PubMed),



Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 16-25.10.2019 r.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny - *Kim 2018*, w których zaprezentowano podsumowanie doniesień naukowych odnoszących się do efektywności klinicznej Vyxeos® w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury zidentyfikowano jedno, poprawnie zaprojektowane randomizowane, otwarte badanie kliniczne – *Study 301 (Lancet 2018)* spełniające kryteria włączenia do analizy głównej, porównujące efektywność kliniczną Vyxeos® względem schematu DA 3+7 w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii oraz nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji.

Ponadto, w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyxeos® włączono dwa randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo Vyxeos® w dawce 100 U/m<sup>2</sup> w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową – *Study 204 (Lancet 2014)* oraz *Study 205 (Cortes 2015)*.

W celu przedstawienia danych dotyczących efektywności praktycznej Vyxeos® zaprezentowano wyniki badania IV fazy typu *expanded access* o akronimie *NCT02533115* w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii oraz nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Center*. W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa zaprezentowano także wyniki badań bez grupy kontrolnej – *Study 101 (Feldman 2011)* oraz *Study 206 (Lin 2019)*, poświęconych ocenie bezpieczeństwa terapii Vyxeos®.

#### **Porównawcza analiza efektywności klinicznej Vyxeos® względem DA 3+7 w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii (t-AML) lub nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC)**

Leczenie Vyxeos® istotnie przedłuża przeżycie całkowite pacjentów (OS, I rzędowy punkt końcowy) w porównaniu do DA 3+7. Wartość hazardu względnego HR wynosi 0,69 (95%CI: 0,52; 0,90), co oznacza, iż leczenie Vyxeos® redukuje ryzyko zgonu o 31% w porównaniu do analogicznego ryzyka w grupie DA 3+7. Mediana przeżycia całkowitego (primary analysis) wynosi w ramieniu Vyxeos® - 9,56 (95% : 6,60; 11,86) miesiąca w porównaniu z DA 3+7, gdzie mediana ta wynosi 5,95 (95% CI: 4,99; 7,75) miesiąca. Wskaźnik 24 miesięcznego ryzyka zgonu w grupie Vyxeos® wynosił 67%, podczas gdy w ramieniu DA 3+7 – 86%. Obliczony przez autorów publikacji parametr NNT wynosi 6.

Wyniki analizy *exploratory* dla przeżycia całkowitego (OS) przeprowadzonej w podgrupie chorych, u których wykonano przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, wskazała, iż w grupie pacjentów leczonych Vyxeos® przeżycie całkowite (OS) było istotnie dłuższe niż w ramieniu kontrolnym. Wartość hazardu względnego wynosi 0,46 (95%CI: 0,24; 0,89), p=0,009.

Vyxeos® w porównaniu do konwencjonalnego leczenia DA 3+7 redukuje ryzyko wystąpienia zdarzeń niekorzystnych o 26% (EFS, definiowane jako niepowodzenie indukcji, wznowa choroby po uzyskaniu remisji choroby lub zgon bez względu na przyczynę). Hazard względy dla porównania Vyxeos vs DA 3+7 wynosi 0,74 (95% CI: 0,58; 0,96), p=0,021.

Ponadto zastosowanie terapii Vyxeos® pozwala na uzyskanie istotnie wyższych wskaźników zarówno remisji ogółem (OR = 1,77 (95% CI: 1,11; 2,81) jak również całkowitej remisji choroby (OR = 1,69 (95% CI: 1,03; 2,78).

Zastosowanie produktu leczniczego Vyxeos® związane jest również z numerycznie większym prawdopodobieństwem przeprowadzenia przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, który daje szansę na całkowite wyleczenie chorych z ostrą białaczką szpikową. Odsetek chorych, u których przeprowadzono przeszczepienie w ramieniu Vyxeos® wynosił 34%, podczas gdy w ramieniu kontroli jedynie 25%. Obliczona przez autorów badania wartość OR wynosiła 1,54 (95% CI: 0,92, 2,56). Mediana przeżycia całkowitego w podgrupie chorych, u których przeprowadzono przeszczepienie SCT po podaniu Vyxeos® nie została osiągnięta, podczas gdy analogiczna mediana dla ramienia Vyxeos® w populacji ogólnej wyniosła 9,56 miesiąca.



Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa wykazała, iż obie terapie cechuje podobny profil bezpieczeństwa. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zdarzenia niepożądane o charakterze infekcji, gorączka neutropeniczna oraz zapalenie płuc. Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa skorygowana o czas trwania ekspozycji na leczenie, który był dłuższy w grupie Vyxeos® wskazała, iż częstość zgonów i zdarzeń niepożądanych ogółem jest niższa w grupie chorych poddanych leczeniu Vyxeos® w porównaniu z DA 3+7 [29].

#### **Dodatkowa analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa Vyxeos® w oparciu o randomizowane badania kliniczne w terapii pacjentów z ostrą białaczką szpikową**

Przytoczone w tym rozdziale wyniki randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w szerszej niż wnioskowana populacji chorych z ostrą białaczką szpikową i stanowią uzupełnienie dla wyników efektywności klinicznej Vyxeos® uzyskanych w randomizowanym badaniu klinicznym *Study 301 (Lancet 2018)*.

Wyniki badania *Study 204 (Lancet 2014)* porównującego efektywność kliniczną Vyxeos® względem schematu DA 3+7 przeprowadzonego w grupie pacjentów z ostrą białaczką szpikową wskazują, że leczenie Vyxeos® w porównaniu z konwencjonalną terapią związane było z częstszym wystąpieniem remisji choroby (w tym remisji całkowitej), jak również wydłużyło przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od zdarzeń niekorzystnych (EFS). Wyniki zaplanowanej protokołem leczenia analizy w subpopulacji chorych z wtórną ostrą białaczką szpikową (sAML), wskazują, na znaczącą klinicznie i statystycznie redukcję ryzyka zgonu ogółem (OS), jak również ryzyka zdarzeń niekorzystnych (EFS) w grupie chorych leczonych Vyxeos® w porównaniu z kontrolą. Warto podkreślić, iż uzyskane w niniejszym badaniu wyniki dla populacji chorych sAML, stanowiły uzasadnienie dla celowości zaprojektowania oddzielnego badania. Odnosząc się do bezpieczeństwa terapii porównanie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazuje, iż obie interwencje cechuje podobny profil bezpieczeństwa.

Wyniki badania *Study 205 (Cortes 2015)* oceniającego efektywność Vyxeos® względem indywidualnie dobranego leczenia ratunkowego w populacji pacjentów z nawrotową ostrą białaczką szpikową, wskazują, iż podanie Vyxeos® względem kontroli prowadzi do częstszych remisji choroby (w tym remisji całkowitej). Podobnie pacjenci przyjmujący Vyxeos® w porównaniu z leczeniem ratunkowym przeżywają nieznacznie dłużej. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa utrzymują, że częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych występujących w co najmniej 3 stopniu nasilenia pozostaje zbliżone.

#### **Analiza efektywności praktycznej produktu leczniczego Vyxeos® w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii lub nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji**

Wnioski z badania *expanded access* o akronimie *NCT02533115* są zbieżne z wnioskami z badania *Study 301 (Lancet 2018)* i potwierdzają, iż podanie produktu leczniczego Vyxeos® w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej pozwala na uzyskanie podobnego odsetka remisji choroby oraz całkowitej remisji choroby w wnioskowanej populacji. Częstość i charakter zdarzeń niepożądanych obserwowany w warunkach rzeczywistej próby klinicznej był podobny do tej raportowanej w badaniu *Study 301 (Lancet 2018)*.

#### **Poszerzona ocena bezpieczeństwa**

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Vyxeos® jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (t-AML) oraz ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC). Zgodnie z informacjami zawartymi w CHPL leczenie produktem leczniczym Vyxeos® związane jest z wydłużeniem czasu niezbędnego do normalizacji poziomu neutrofilii oraz płytek krwi. Przedłużająca się neutropenia może zwiększać ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej oraz wszelkiego rodzaju zakażeń. Podobnie długotrwałe występowanie małopłytkowości może prowadzić do występowania krwawień. Pomimo, iż opisywane powyżej zdarzenia niepożądane występowały nieznacznie częściej w przypadku podania Vyxeos® w porównaniu z konwencjonalną terapią DA 3+7, to nie wykazano, aby przełożyło się to na wyższy odsetek zgonów z powodu infekcji lub krwawień. Oprócz wspomnianych wyżej zdarzeń niepożądanych towarzyszących leczeniu Vyxeos® obserwowano również reakcje nadwrażliwości, zdarzenia ze strony układu pokarmowego, zmęczenie oraz ból mięśniowo-szkieletowy. Wyniki dodatkowych badań zaprezentowanych w ramach tego rozdziału wskazały że podanie Vyxeos® nie zwiększa ryzyka wystąpienia istotnego wydłużenia odcinka QT jak również nie wymaga redukcji dawkowania u chorych z upośledzeniem funkcji nerek (*Study 206, Lin 2019*). Ponadto, podanie Vyxeos® nie wiązało się z ryzykiem upośledzenia funkcji wątroby (*Study 101, Feldman 2001*).

#### **Wnioski**

Ostra białaczka szpikowa zależna od terapii (t-AML) oraz ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC) stanowią grupę białaczek o szczególnie niekorzystnym rokowaniu. Zarówno wczesne, jak i odległe wyniki terapii

uzyskane w wyniku zastosowania konwencjonalnej chemioterapii najczęściej są gorsze niż u pacjentów z pozostałymi podtypami ostrej białaczki szpikowymi. Konieczne jest zatem opracowanie i wdrożenie indywidualnego standardu postępowania, popartego wynikami wiarygodnych prób klinicznych.

Produkt leczniczy Vyxeos® jest pierwszym dostępnym lekiem zarejestrowanym we leczeniu ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii oraz ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji. Jest to nowa formuła leku, w której daunorubicyna (DNR) i cytarabina (Ara-C) połączone zostały w stosunku molarnym 5:1 i umieszczone w formie liposomalnej, co wzmacnia synergiczne działanie leku. Dzięki synergicznemu mechanizmowi działania Vyxeos® łączna skumulowana dawka leku, podana w celu uzyskania poprawy wskaźników przeżycia całkowitego jest niższa niż w przypadku leczenia konwencjonalnego (DA 3+7), co jest szczególnie istotne biorąc pod uwagę, że ryzyko nawrotów w tej populacji jest większe niż dla populacji ogółem.

Ponadto, w porównaniu do konwencjonalnej chemioterapii DA 3+7, podawanej w formie ciągłego wlewu cytarabiny trwającego siedem dni oraz daunorubicyny przez trzy dni, wymagającej hospitalizacji chorego, zastosowanie Vyxeos® może ograniczyć częstość hospitalizacji (zwłaszcza w fazie konsolidacji remisji), biorąc pod uwagę, iż podawany jest on w infuzji trwającej 90 minut, w 1, 3 oraz dodatkowo 5 dniu cyklu w zależności od schematu leczenia.

Vyxeos® jest terapią przełomową, biorąc pod uwagę, wyniki badania *Study 301 (Lancet 2018)*, w którym wykazano istotnie lepsze przeżycie całkowite w porównaniu do stosowanego przez 40 lat standardu leczenia w postaci DA 3+7. Finansowanie produktu leczniczego Vyxeos® poprawi efektywność leczenia chorych z t-AML lub AML-MRC, kwalifikujących się do leczenia intensywnego, ustanawiając nowy standard postępowania w tej najgorzej rokującej podgrupie chorych z AML.

## 1. METODYKA

### 1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2,3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [4];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
  - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
  - (S - *Study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [12].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
  - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.



- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
  - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [6].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

## 1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Vyxeos® (substancja czynna: cytarabina (ara-C) oraz daunorubicyna (DNR), w stosunku molowym 5:1) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii (ang. *therapy-related acute myeloid leukaemia, t-AML*) lub ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. *acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes, AML-MRC*) z schematem leczenia DA 3+7 stosowanym u pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego.

## 1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu – analiza główna

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS) - analiza główna

| Parametr              | Kryteria włączenia  | Kryteria wyłączenia                          |
|-----------------------|---|--|
| Populacja (wskazanie) | Dorośli z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (ang. <i>therapy-related acute myeloid leukaemia, t-AML</i> ) lub nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. <i>acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes, AML-MRC</i> ) kwalifikujący się do leczenia intensywnego | Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia |



| Parametr          | Kryteria włączenia  | Kryteria wyłączenia                          |
|-------------------|---|--|
| Interwencja       | Vyxeos® (monoterapia) podawany zgodnie z zapisami CHPL Vyxeos®  | Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia |
| Komparatory       | Schemat dwulekowy składający się z daunorubicyny oraz cytarabiny (DA 3+7)   | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia |
| Wyniki            | <p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowita remisja choroby;</li> <li>• Remisja choroby ogółem (CR + CRi);</li> <li>• Czas trwania remisji choroby;</li> <li>• Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS);</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych;</li> </ul> <p><u>Jakość życia</u></p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony;</li> <li>• Utrata z badania/przerwanie leczenia;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane/toksyczność terapii.</li> </ul> | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia |
| Typ badań         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne</li> </ul>   | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia |
| Status publikacji | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane wyłącznie w postaci pełnego tekstu, w języku polskim lub angielskim</li> </ul>  | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia |

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone badania, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej:

- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające co najmniej kryteria PICO(S) dla populacji i interwencji;
- Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie randomizowanych badań klinicznych niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej, przy zastosowaniu następujących kryteriów włączenia:
  - Populacja: dorośli > 18 r.ż pacjenci z ostrą białaczką (szpikową);
  - Interwencja: Vyxeos® podawany w monoterapii;
  - Komparator: DA 3+7 lub inne leczenie standardowe adekwatne dla danej populacji<sup>1</sup>;
  - Efekty zdrowotne: odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa terapii;
- Analiza efektywności praktycznej, w oparciu o wyniki badań post-marketingowych;
- Poszerzona ocena bezpieczeństwa:
  - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
  - dane z badań bez grupy kontrolnej, których celem była ocena bezpieczeństwa terapii Vyxeos®;
  - wyniki metaanaliz danych w oparciu o rezultaty z badań klinicznych dla Vyxeos®.

<sup>1</sup> Nie włączano badań, w których w ramieniu komparatora podawano CPX-351 w innej dawce (porównanie dawek)

## 1.4. Metody identyfikacji badań

### 1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Vyxeos®.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - EMBASE;
  - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych: 16-25.10.2019. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim oraz polskim (wytyczne AOTMiT).

W celu odnalezienia informacji na temat badań analizowano piśmiennictwo opracowań wtórnych (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych).

#### Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDACTED] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej [REDACTED].

### 1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz

wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - EMBASE;
- serwisy internetowe:
  - EMA (*European Medicine Agency*);
  - FDA (*Food and Drug Administration*);
  - URPLW MiPB (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych*);
  - WHO Uppsala Monitoring Center.
- rejestry badań klinicznych:
  - [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
  - [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu).
- strony towarzystw zajmujących się daną tematyką:
  - ASCO (*American Society of Clinical Oncology*);
  - ESMO (*European Society of Medical Oncology*);
  - ASH (*American Society of Haematology*);
  - ESH (*European Society of Haematology*.)

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND. Data ostatniego wyszukiwania artykułów w bazach medycznych: 16-25.10.2019 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załącznikach

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z podmiotem odpowiedzialnym.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim oraz polskim (wytyczne AOTMiT).

## Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDACTED] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej [REDACTED]



Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [6].

### 1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych Clinicaltrials.gov [www.clinicaltrials.gov] oraz clinicaltrialsregister.eu [www.clinicaltrialsregister.eu].

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego na stronach www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu wpisano słowa kluczowe: „Vyxeos” OR „CPX-351”.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 47 rekordów, spośród których kryteria włączenia do przeglądu głównego spełniała jedna zakończona publikacja o akronimie NCT01696084 „Phase III, Multicenter, Randomized, Trial of CPX-351 (Cytarabine:Daunorubicin) Liposome Injection Versus Cytarabine and Daunorubicin in Patients 60-75 Years of Age With Untreated High Risk (Secondary) AML” będące włączonym do analizy głównej badaniem – Study 301 (Lancet 2018).

## 1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych, jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów względnych;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

## 1.6. Ocena jakości danych

### 1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana, jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników



systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności badań z randomizacją dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie istotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności:  $\geq 5$  punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania),  $< 3$  punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Jakość badań jednoramiennych włączonych do przeglądu systematycznego oceniono przy zastosowaniu skali do oceny serii przypadków opracowanej przez *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) [5]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania

Jakość przeglądów systematycznych została oceniona w ramach rekomendowanej przez AOTMiT skali AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [4, 8]. W ocenie wg skali AMSTAR przyjęto następujące kryteria oceny: (1)  $< 5$  punktów – przegląd o niskiej jakości, (2) 5-8 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości, (3)  $\geq 9$  punktów – przegląd o wysokiej jakości [7, 8].

Ponadto, każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

### 1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

## 1.7. Analiza ilościowa

### 1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [4,9, 10]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [4, 9].

### 1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [4] za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń wynosiła zero, w tym przypadku wartość tego parametru nie została oszacowana.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

### 1.7.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste

występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

## 2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment);*
- *NICE (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence);*

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 16-25.10.2019 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jeden przegląd *Kim 2018 [13]*, w ramach którego przedstawiono podsumowanie dotychczas dostępnych danych literaturowych dotyczących leczenia produktem leczniczym Vyxeos® we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki i wnioski z tej publikacji przedstawiono tabelarycznie poniżej.



| Publikacja   | Metodyka   | Kryteria selekcji  | Wyniki i wnioski  |               |         |           |           |                               |       |       |      |       |       |       |   |                     |       |      |   |              |              |              |      |             |               |               |       |
|--|--|--|---|---------------|---------|-----------|-----------|-------------------------------|-------|-------|------|-------|-------|-------|---|---------------------|-------|------|---|--------------|--------------|--------------|------|-------------|---------------|---------------|-------|
| <p><b>Kim 2018</b><br/> <u>Źródło finansowania:</u> brak<br/> <u>Podtyp badania:</u> IA<br/> <u>Ocena AMSTAR</u> nie dotyczy</p> | <p><b>Cel:</b> Przegląd dostępnych dowodów Vyxeos stosowanego w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, w tym w subpopulacji t-AML oraz AML-MRC</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd bez metaanalizy</p> <p><b>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</b> do I.2018</p> | <p><b>Populacja:</b> ostra białaczka szpikowa (AML)</p> <p><b>Interwencja:</b> Vyxeos</p> <p><b>Komparator:</b> nie zdefiniowano</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> nie zdefiniowano</p> <p><b>Rodzaj badań:</b> nie zdefiniowano</p> <p><b>Metodyka:</b> <u>Bazy informacji medycznej:</u> Pubmed (MEDLINE) od I.2017 do I.2018, NCCN, oraz ASCO/ASH (abstrakty), rejestry badań klinicznych, informacje przedstawione przez producenta leku</p> <p><u>Słowa kluczowe:</u> Vyxeos, CPX-351, daunorubicin and cytarabine liposome, acute myeloid leukemia</p> | <p><b>Włączone badania:</b> Łącznie zidentyfikowano trzy badania opisujące efektywność kliniczną Vyxeos® w populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową (<i>Lancet 2018, Lancet 2014 oraz Feldman 2011</i>).</p> <p><b>Wyniki:</b></p> <p><b>Study 101 (Feldman 2011)</b></p> <p>Do badania włączono dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML. Vyxeos podawano w zwiększających się dawkach rozpoczynając od dawki 3 U/m<sup>2</sup> do maksymalnej dawki wynoszącej 134 U/m<sup>2</sup>. Łącznie w badaniu wzięło udział 48 pacjentów. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2. U wszystkich chorych odnotowano wystąpienie co najmniej jednego AE. Czterech chorych przedwcześnie przerwało leczenie z powodów uznanych jako niezwiązane z leczeniem. W okresie leczenia oraz obserwacji 35 (73%) chorych zmarło, główną przyczyną zgonu była progresja choroby (74%). Obserwowano iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych zależna była od wielkości dawki.</p> <p><b>Study 204 (Lancet 2014)</b></p> <p>Celem badania była porównawcza ocena skuteczności klinicznej Vyxeos vs DA 3+7 w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej. Przed randomizacją pacjentów stratyfikowano do grup standardowego/wysokiego ryzyka. Grupa wysokiego ryzyka zdefiniowana została jako pacjenci w wieku 70-75 lat, z wtórną AML lub AML o złożonym kariotypie.</p> <p>Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, iż podanie Vyxeos® w porównaniu z DA 3+7 istotnie częściej indukuje występowanie remisji choroby (CR+CR<sub>i</sub>) u chorych z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, jednakże bez wpływu na poprawę efektów odległych w postaci przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od zdarzeń niekorzystnych. Przeprowadzona analiza w podgrupie chorych z wtórną AML wskazała, iż leczenie Vyxeos® zamiast DA 3+7 istotnie częściej prowadzi do uzyskania remisji choroby, wydłużając również przeżycie całkowite w tej populacji.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Vyxeos®</th> <th>DA 3+7</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RR (CR + CR<sub>i</sub>), %</td> <td>66,7%</td> <td>51,2%</td> <td>0,07</td> </tr> <tr> <td>CR, %</td> <td>48,8%</td> <td>48,8%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>CR<sub>i</sub>, %</td> <td>17,9%</td> <td>2,4%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>EFS, mediana</td> <td>6,5 miesiąca</td> <td>2,0 miesiąca</td> <td>0,36</td> </tr> <tr> <td>OS, mediana</td> <td>14,7 miesiąca</td> <td>12,9 miesiąca</td> <td>0,691</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Study 301 (Lancet 2018)</b></p> <p>Celem badania była porównawcza ocena skuteczności klinicznej Vyxeos vs DA 3+7 w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii oraz nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji.</p> | Punkt końcowy | Vyxeos® | DA 3+7    | Wartość p | RR (CR + CR <sub>i</sub> ), % | 66,7% | 51,2% | 0,07 | CR, % | 48,8% | 48,8% | - | CR <sub>i</sub> , % | 17,9% | 2,4% | - | EFS, mediana | 6,5 miesiąca | 2,0 miesiąca | 0,36 | OS, mediana | 14,7 miesiąca | 12,9 miesiąca | 0,691 |
|  |  |  | Punkt końcowy   | Vyxeos®       | DA 3+7  | Wartość p |           |                               |       |       |      |       |       |       |   |                     |       |      |   |              |              |              |      |             |               |               |       |
| RR (CR + CR <sub>i</sub> ), %  | 66,7%  | 51,2%  | 0,07  |               |         |           |           |                               |       |       |      |       |       |       |   |                     |       |      |   |              |              |              |      |             |               |               |       |
| CR, %  | 48,8%  | 48,8%  | -   |               |         |           |           |                               |       |       |      |       |       |       |   |                     |       |      |   |              |              |              |      |             |               |               |       |
| CR <sub>i</sub> , %  | 17,9%  | 2,4%   | -   |               |         |           |           |                               |       |       |      |       |       |       |   |                     |       |      |   |              |              |              |      |             |               |               |       |
| EFS, mediana   | 6,5 miesiąca   | 2,0 miesiąca   | 0,36  |               |         |           |           |                               |       |       |      |       |       |       |   |                     |       |      |   |              |              |              |      |             |               |               |       |
| OS, mediana  | 14,7 miesiąca  | 12,9 miesiąca  | 0,691   |               |         |           |           |                               |       |       |      |       |       |       |   |                     |       |      |   |              |              |              |      |             |               |               |       |

Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, iż podanie Vyxeos® w porównaniu z DA 3+7 związane jest z istotnie częstszym wystąpieniem remisji choroby, całkowitej remisji choroby istotnie wydłużając przeżycie całkowite chorych.

Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie SCT był numerycznie wyższy w grupie chorych poddanych terapii Vyxeos®. Profil bezpieczeństwa Vyxeos® jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa schematu DA 3+7.

| Punkt końcowy                                       | Vyxeos®          | DA 3+7           | Wartość p |
|---|------------------|------------------|-----------|
| RR (CR + CR <sub>i</sub> ), %                       | 47,4 %           | 33,3%            | 0,016     |
| CR, %   | 38%              | 26%              | 0,036     |
| EFS, mediana  | 2,5<br>miesiące  | 1,3<br>miesiące  | 0,021     |
| OS, mediana   | 14,7<br>miesiące | 12,9<br>miesiące | 0,005     |
| 12 m-czny OS  | 17,3%            | 21,2%            | -         |
| SCT ogółem, %                                       | 34%              | 25%              | -         |
| SCT (w podgrupie chorych, u których uzyskano CR), % | 20%              | 12%              | -         |

**Wnioski:** Terapia Vyxeos® prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii oraz nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji.

### 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (PICOS), włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały pierwotne badania kliniczne porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Vyxeos® względem schematu DA 3+7 w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii oraz nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji, kwalifikujących się do leczenia intensywnego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury zidentyfikowano jedno, poprawnie zaprojektowane randomizowane, otwarte badanie kliniczne – *Study 301 (Lancet 2018)* spełniające kryteria włączenia do analizy głównej, porównujące efektywność kliniczną Vyxeos® względem schematu DA 3+7 w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii oraz nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji.

Ponadto, w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyxeos® włączono dwa randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo Vyxeos® w dawce 100 U/m<sup>2</sup> w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową – *Study 204 (Lancet 2014)* oraz *Study 205 (Cortes 2015)*.

W celu przedstawienia danych dotyczących efektywności praktycznej Vyxeos® zaprezentowano wyniki badania IV fazy typu *expanded access* o akronimie *NCT02533115* w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii oraz nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji.

Biorąc pod uwagę dostępność danych niniejsza analiza będzie składać się z:

- Porównawczej analizy efektywności klinicznej Vyxeos® vs DA 3+7 w populacji chorych z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od leczenia (t-AML) oraz nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC) – w oparciu o wyniki badania - *Study 301 (Lancet 2018)*;
- Dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa leczenia Vyxeos® w szerszej niż zdefiniowana kryteriami włączenia do przeglądu populacji chorych;
- Analizy efektywności praktycznej produktu leczniczego Vyxeos® w populacji chorych z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od leczenia (t-AML) oraz nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC);
- Poszerzonej oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vyxeos®.

## 4. PORÓWNAWCZA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ VYXEOS® WZGLĘDEM DA 3+7 W LECZENIU NOWO ROZPOZNANEJ OSTREJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ ZALEŻNEJ OD TERAPII (T-AML) LUB NOWO ROZPOZNANEJ OSTREJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ Z CECHAMI ZALEŻNYMI OD MIELODYSPLAZJI (AML-MRC)

### 4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno, prospektywne randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp wg AOTMiT II B), bez zaślepienia oceniające efektywność kliniczną liposomalnej daunorubicyny i cytarabiny w stosunku molowym 5 : 1 w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową: zależną od terapii (t-AML) lub z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC): *Lancet 2018 (Badanie 301 [14-32])*.

W badaniu *Study 301 (Lancet 2018)* wzięło udział 309 pacjentów w wieku powyżej 60-go roku życia z 39 ośrodków zlokalizowanych w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup Vyxeos® (n=153) i DA 3+7 (n=156). Randomizacja została przeprowadzona w stosunku 1:1, ze stratyfikacją względem: wieku (60-69 vs 70-75 lat) oraz podtypu AML (zależnej od terapii AML (t-AML), AML z pozytywnym wywiadem w kierunku zespołu MDS i wcześniejszą ekspozycją na leki hypometylujące (AML MDS HMA+) lub bez niej (AML MDS HMA-), pozytywnym wywiadem w kierunku przewlekłej białaczki monomielocytowej (AML CMML), ostrą białaczką szpikową *de novo* z własnościami kariotypu charakterystycznymi dla MDS (*de novo* AML)). Pacjenci mogli otrzymać do dwóch cykli leczenia indukującego remisję. Drugi cykl otrzymywali pacjenci, którzy w momencie oceny obrazu szpiku kostnego przeprowadzonego 14. dnia cyklu nie wykazywali hipoplastycznego utkania szpiku. Pacjenci, którzy po 2 cyklach leczenia indukcyjnego uzyskali CR lub CRi, otrzymywali kolejne 2 cykle leczenia konsolidującego lub przeprowadzano u nich przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

### 4.2. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS); - pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS);
- Wskaźnik remisji choroby ( w tym CR, CR + CRi);
- Wznowa choroby;
- Przeszczepienie krwiotwórczych komórek - SCT.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku (Rozdział 11.3).

Analizę skuteczności przeprowadzono w oparciu o dane dla populacji *intention-to-treat*, do której zostali włączeni wszyscy zrandomizowani pacjenci (analiza zgodna z intencją leczenia, ITT). Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 20,7 miesiąca. Planowany czas obserwacji klinicznej wynosi 5 lat.

#### 4.2.1. Przeżycie całkowite (OS)

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w poszczególnych ramionach badania *Study 301 (Lancet 2018)*. Definicje punktu końcowego przedstawiono wraz z charakterystyką badania w Załączniku (Rozdział 11.3).



Tabela 2. Przeżycie całkowite (OS): Vyxeos® vs DA 3+7 (Lancet 2018 [14])

| Punkt końcowy                                | Interwencja | N   | Liczba zdarzeń | Mediana (95% CI)   | HR (95% CI)       |
|--|-------------|-----|----------------|--------------------|-------------------|
| <b>Mediana okresu obserwacji – 20,5 m-ca</b> |             |     |                |                    |                   |
| Przeżycie całkowite (OS)                     | Vyxeos®     | 153 | 104            | 9,56 (6,60; 11,86) | 0,69 (0,50; 0,92) |
|  | DA 3+7      | 156 | 132            | 5,95 (4,99; 7,75)  |                   |
|  |             |     |                |                    |                   |
|  |             |     |                |                    | bd                |

Przeprowadzona ocena przeżycia całkowitego w badaniu *Study 301 (Lancet 2018)* wskazuje, iż w okresie obserwacji wynoszącym 20,5 miesiąca mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych przyjmujących Vyxeos® wynosiła 9,56 (95% CI: 6,60; 11,86) miesiąca i była znacząco dłuższa, w porównaniu z analogiczną medianą dla grupy poddanej leczeniu schematem DA 3+7 wynoszącą 5,95 (95% CI: 4,99; 7,75) miesiąca. Hazard względny dla porównania Vyxeos® vs DA 3+7 wynosi 0,69 (0,50; 0,92) i jest istotny statystycznie na korzyść interwencji ocenianej (wartość  $p < 0,003$ ).

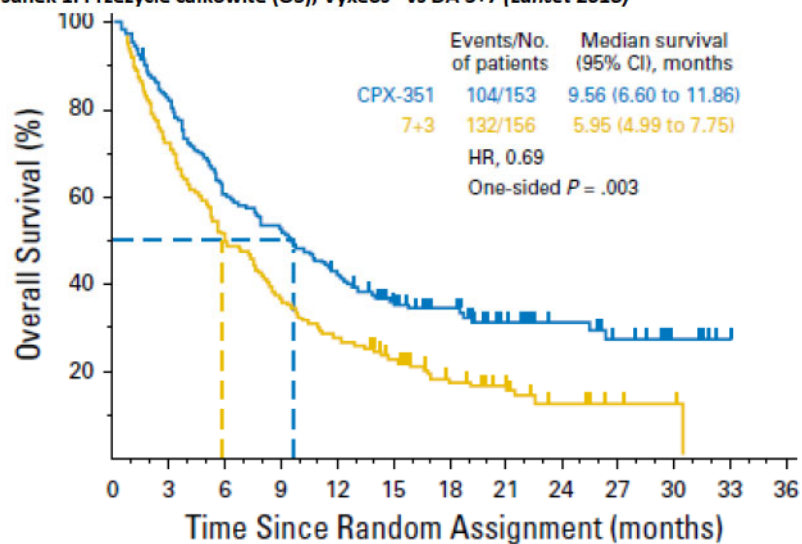
Warto zaznaczyć, iż wyniki przeprowadzonej analizy *post-hoc* wskazują brak wpływu warunków podawania leku na wielkość uzyskiwanego przeżycia całkowitego (Tabela 3).

Ponadto, analiza typu *exploratory* wyników w zależności od wieku chorych (60-70 lat oraz powyżej 75 lat) jak również wyjściowej liczby blastów w szpiku kostnym wskazała, iż leczenie produktem Vyxeos® poprawia wskaźnik przeżycia całkowitego (OS) - *Ritchie 2019 [65]* w porównaniu do standardowej terapii niezależnie od wieku chorych jak również wyjściowego odsetka blastów w szpiku kostnym.

Tabela 3. Przeżycie całkowite w zależności od warunków podania leków w konsolidacji: Vyxeos® vs DA 3+7

| Punkt końcowy   | Wynik            | Podanie w ramach hospitalizacji |             | Podanie w warunkach ambulatoryjnych |          |
|-----------------|------------------|---------------------------------|-------------|-------------------------------------|----------|
|                 |                  | Vyxeos®                         | DA 3+7      | Vyxeos®                             | DA 3+7   |
| Konsolidacja I  | N                | 24/49 (49)                      | 30/32 (94)  | 25/49 (51)                          | 2/32 (6) |
|                 | Mediana OS, m-ce | 14,72                           | 9,26        | 25,43                               | 6,87     |
|                 | HR (95% CI)      | 0,55 (0,25, 1,21)               |             | 0,10 (0,01, 1,11)                   |          |
| Konsolidacja II | N                | 9/23 (39)                       | 12/12 (100) | 14/23 (61)                          | 0/12 (0) |
|                 | Mediana OS, m-ce | Nie osiągnięta                  | 14,31       | 26,32                               | -        |
|                 | HR (95% CI)      | 0,45 (0,09, 2,36)               |             | -                                   |          |

Rysunek 1. Przeżycie całkowite (OS); Vyxeos® vs DA 3+7 (Lancet 2018)



No. at risk

|         |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |
|---------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| CPX-351 | 153 | 122 | 92 | 79 | 62 | 46 | 34 | 21 | 16 | 11 | 5 | 1 |
| 7+3     | 156 | 110 | 77 | 56 | 43 | 31 | 20 | 12 | 7  | 3  | 2 | 0 |

Oszacowany (na podstawie dostępnych danych z krzywych K-M, analiza pierwotna) wskaźnik rocznego przeżycia wynosił dla Vyxeos® - 41,5%, podczas gdy dla DA 3+7 - 27,6%. Oszacowane w analogiczny sposób wskaźniki 2 letniego przeżycia całkowitego wyniosły odpowiednio dla ramienia Vyxeos® - 31,1% oraz DA 3+7 - 12,3%.

Autorzy publikacji *Chung 2018* podali, iż wskaźnik 24 miesięcznego ryzyka zgonu w grupie Vyxeos® wynosił 67%, podczas gdy w ramieniu DA 3+7 – 86%. Obliczony przez autorów publikacji parametr NNT wynosi 6, co oznacza, iż lecząc 6 pacjentów Vyxeos® zamiast DA 3+7 przez okres 2 lat unikniemy jednego dodatkowego przypadku zgonu ( $=1/(0,84-0,67)$ ).

**Tabela 4. Przeżycie roczne oraz dwuletnie: Vyxeos® vs DA 3+7 (*Lancet 2018*) [14]**

| Punkt końcowy      | Interwencja | N   | %    |
|--------------------|-------------|-----|------|
| Roczne przeżycie   | Vyxeos®     | 153 | 41,5 |
|                    | DA 3+7      | 156 | 27,6 |
| 2-letnie przeżycie | Vyxeos®     | 153 | 31,3 |
|                    | DA 3+7      | 156 | 12,3 |

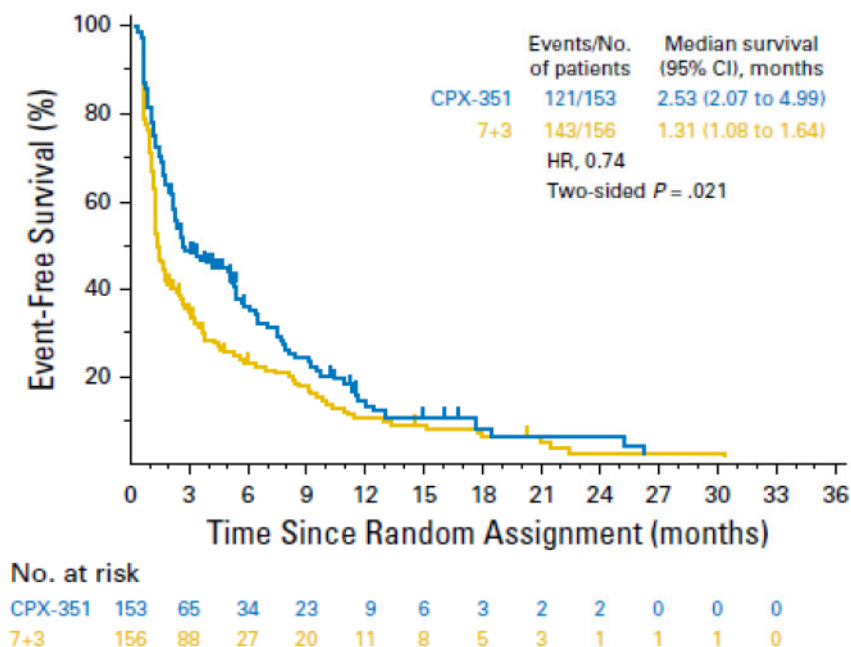
#### 4.2.2. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla omawianego punktu końcowego. Definicje punktu końcowego przedstawiono wraz z charakterystyką badania w Załączniku (Rozdział 11.3).

**Tabela 5. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS): Vyxeos® vs DA 3+7 (*Lancet 2018*) [14]**

| Punkt końcowy                    | Interwencja | N   | Liczba zdarzeń | Mediana (95% CI)  | HR (95% CI)                  |
|----------------------------------|-------------|-----|----------------|-------------------|------------------------------|
| Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) | Vyxeos®     | 153 | 121            | 2,53 (2,07; 4,99) | 0,74 (0,58; 0,96)<br>p=0,021 |
|                                  | DA 3+7      | 156 | 143            | 1,31 (1,08; 1,64) |                              |

Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w grupie chorych przyjmujących Vyxeos® wynosiła 2,53 (95% CI: 2,07; 4,99) miesiąca i była znamienne dłuższa, w porównaniu z analogiczną medianą dla grupy poddanej leczeniu schematem DA 3+7 wynoszącą 1,31 (95% CI: 1,08; 1,64) miesiąca. Hazard względny dla ryzyka wystąpienia zdarzeń niekorzystnych dla porównania Vyxeos® vs DA 3+7 wynosi 0,74 (95% CI: 0,58; 0,96), i wskazuje, że podanie Vyxeos® zamiast schematu DA 3+7 redukuje ryzyko wystąpienia zdarzeń niekorzystnych o 26% (p=0,021).

Rysunek 3. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS): Vyxeos® vs DA 3+7 (*Lancet 2018*)

#### 4.2.3. Remisja choroby

W badaniu *Study 301 (Lancet 2018)* analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których po maksymalnie dwóch cyklach leczenia indukcyjnego Vyxeos® lub schematem DA 3+7 uzyskano remisję choroby. W ramach analizowanego punktu końcowego oceniano zarówno całkowitą remisję hematologiczną jak również całkowitą remisję z brakiem całkowitej regeneracji neutrofilii lub płytek krwi.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania ocenianego punktu końcowego w populacji ogółem. Uzyskane wskaźniki całkowitej remisji hematologicznej w podgrupach chorych wyodrębnionych względem wybranych wyjściowych cech klinicznych populacji przedstawiono w Załączniku (Rozdział 11.5)

Tabela 6. Remisja choroby: Vyxeos® vs DA 3+7 (*Lancet 2018*) [14]

| Punkt końcowy                      | Interwencja | N   | n (%)     | OR (95% CI)       |
|------------------------------------|-------------|-----|-----------|-------------------|
| Całkowita remisja choroby (CR)     | Vyxeos®     | 153 | 57 (37,3) | 1,69 (1,03; 2,78) |
|                                    | DA 3+7      | 156 | 40 (25,6) |                   |
| Remisja choroby ogółem (CR + CRi*) | Vyxeos®     | 153 | 73 (47,7) | 1,77 (1,11; 2,81) |
|                                    | DA 3+7      | 156 | 52 (33,3) |                   |

\*zdefiniowana jako CR z brakiem całkowitej regeneracji neutrofilii lub płytek krwi

Leczenie Vyxeos® w porównaniu z zastosowaniem schematu DA 3+7 pozwala na uzyskanie istotnie wyższych wskaźników zarówno remisji ogółem jak również całkowitej remisji choroby. Odsetek chorych, u których uzyskano remisję ogółem wynosił w grupie Vyxeos® i ramieniu kontrolnym odpowiednio 47,7% i 33,3%. Podany przez autorów publikacji iloraz szans wynosi 1,77 (95% CI: 1,11; 2,81). Mediana czasu trwania remisji choroby



była zbliżona w obu grupach i wynosiła w ramieniu chorych leczonych Vyxeos® - 6,93 miesiąca, podczas gdy w ramieniu kontrolnym - 6,11 miesiąca (wartość  $p=0,291$ ).

Odsetek chorych, u których uzyskano całkowitą remisję choroby, wynosił dla ramienia Vyxeos® - 37,3%, natomiast dla ramienia kontrolnego 25,6%. Podany przez autorów publikacji *Lancet 2018* iloraz szans wynosi 1,69 [95%CI: 1,03; 2,78]. Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Mediana czasu do osiągnięcia prawidłowego poziomu neutrofilii wynoszącego  $\geq 500/\mu\text{L}$ , jak również płytek krwi  $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$  była dłuższa w przypadku ramienia Vyxeos® i wynosiła po jednym kursie indukcji 35,0 i 36,5 dnia wobec 29 i 29 dni w ramieniu DA 3+7, natomiast po dwóch kursach indukcji 35 i 35 dni dla grupy Vyxeos® vs 28 i 24 dni dla grupy DA 3+7.

Wyniki analizy *exploratory* opisane przez *Faderl 2019* [17], wskazują, iż chorzy, u których wystąpiła remisja choroby ogółem (CR+CRi) przeżywali istotnie dłużej w grupie Vyxeos® niż Ci z ramienia kontroli (25,43 vs 10,41 m-ca, HR = 0,49 (95%CI: 0,31; 0,77)). Ponadto, chorzy Ci nieznacznie częściej poddawani zostali procedurze transplantacji w porównaniu do grupy kontrolnej (55% vs 46%) a przeżycie całkowite szacowane od momentu transplantacji było istotnie dłuższe w grupie Vyxeos® w porównaniu do ramienia DA 3+7 (HR = 0,42 (95%CI: 0,20; 0,86), wskazując iż leczenie produktem Vyxeos® generuje głębsze odpowiedzi na leczenie w porównaniu z DA 3+7.

#### 4.2.4. Wznowa choroby

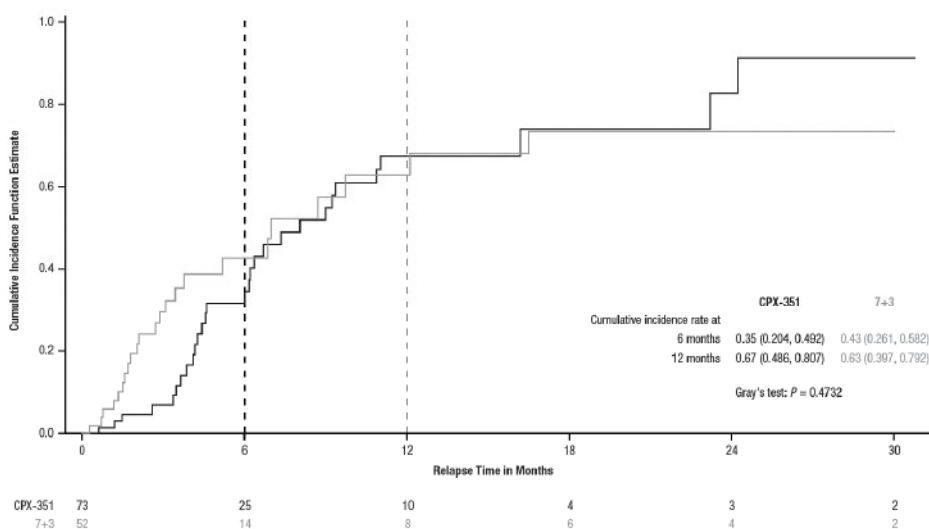
Skumulowany odsetek wznowy choroby po 6 oraz 12 miesiącach został obliczony w oparciu o grupę pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby (CR + CRi), u których kolejno wystąpił nawrót choroby lub zgon. Pacjenci byli cenzorowani w sytuacji poddania przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Tabela 7. Skumulowany odsetek wznowy choroby po 6 i 12 miesiącach: Vyxeos® vs DA 3+7 (*Lancet 2018* [14])

| Punkt końcowy                                       | Interwencja | N  | Skumulowany odsetek wznowy choroby (95% CI) |
|---|-------------|----|---|
| Skumulowany odsetek wznowy choroby po 6 miesiącach  | Vyxeos®     | 73 | 0,35 (0,204; 0,492)                         |
|   | DA 3+7      | 52 | 0,43 (0,261; 0,582)                         |
| Skumulowany odsetek wznowy choroby po 12 miesiącach | Vyxeos®     | 73 | 0,67 (0,486; 0,807)                         |
|   | DA 3+7      | 52 | 0,63 (0,397; 0,792)                         |

Wśród pacjentów, którzy osiągnęli remisję choroby (CR + CRi), skumulowana częstość nawrotów po 6 miesiącach wyniosła 0,35 w ramieniu Vyxeos® i 0,43 w ramieniu DA 3+7, natomiast po 12 miesiącach 0,67 w ramieniu Vyxeos® i 0,63 w ramieniu kontrolnym.

Rysunek 4. Skumulowany odsetek występowania wznowy choroby: Vyxeos® vs DA 3+7 (Lancet 2018)



#### 4.2.5. Przeszczenie krwiotwórczych komórek macierzystych

Pacjenci byli kierowani do zabiegu przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych na podstawie decyzji badacza. Przeszczenie wykonywano po maksymalnie 2 cyklach leczenia indukcyjnego.

Tabela 8. Przeszczenie krwiotwórczych komórek macierzystych: Vyxeos® vs DA 3+7 (Lancet 2018 [14])

| Punkt końcowy                                     | Interwencja | N   | n (%)   | OR (95% CI)*      |
|---|-------------|-----|---------|-------------------|
| Przeszczenie krwiotwórczych komórek macierzystych | Vyxeos®     | 153 | 52 (34) | 1,54 (0,92, 2,56) |
|   | DA 3+7      | 156 | 39 (25) |                   |

\* wartość OR z uwzględnieniem stratyfikacji na wiek chorego oraz podtyp AML, wartość p dla porównania p = 0,048

Łącznie u niespełna 1/3 chorych (29,4%) biorących udział w badaniu wykonano przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. Analizując dane w ramionach badawczych, odsetki te wynosiły odpowiednio w grupie Vyxeos® - 34% oraz w grupie DA 3+7 - 25%, (wartość p=0,049). Większość chorych, u których wykonano przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, osiągnęła całkowitą remisję choroby (Vyxeos® vs DA 3+7: 57,7% vs 48,7%) lub niekompletną całkowitą remisję choroby (Vyxeos® vs DA 3+7: 19,2% vs 12,8%).

Wskaźnik 100 dniowej śmiertelności po przeszczepie wynosił 9,6% w grupie Vyxeos® i 20,5% w grupie DA 3+7. Przyczyny zgonu, które nastąpiły w czasie do 100 dni od przeszczepienia były następujące: oporność (3,8% w ramieniu Vyxeos®, 7,7% w ramieniu kontrolnym), przeszczep przeciw gospodarzowi (3,8% w grupie Vyxeos®, 2,6% w grupie DA 3+7). Niewydolność nerek, układu oddechowego, niewydolność wielonarządowa lub wstrząs septyczny stanowiły po 2,6% odsetków zdarzeń śmiertelnych w grupie DA 3+7. Zdarzenia te nie wystąpiły w grupie chorych leczonych Vyxeos® [21-26].

Analiza *exploratory* dla przeżycia całkowitego (OS) przeprowadzona w podgrupie chorych, u których wykonano przeszczepienie, wskazała, iż w grupie pacjentów leczonych Vyxeos® przeżycie całkowite (OS) było istotnie dłuższe niż w ramieniu kontrolnym. Wartość hazardu względnego wynosi 0,46 (95%CI: 0,24; 0,89), p=0,009.

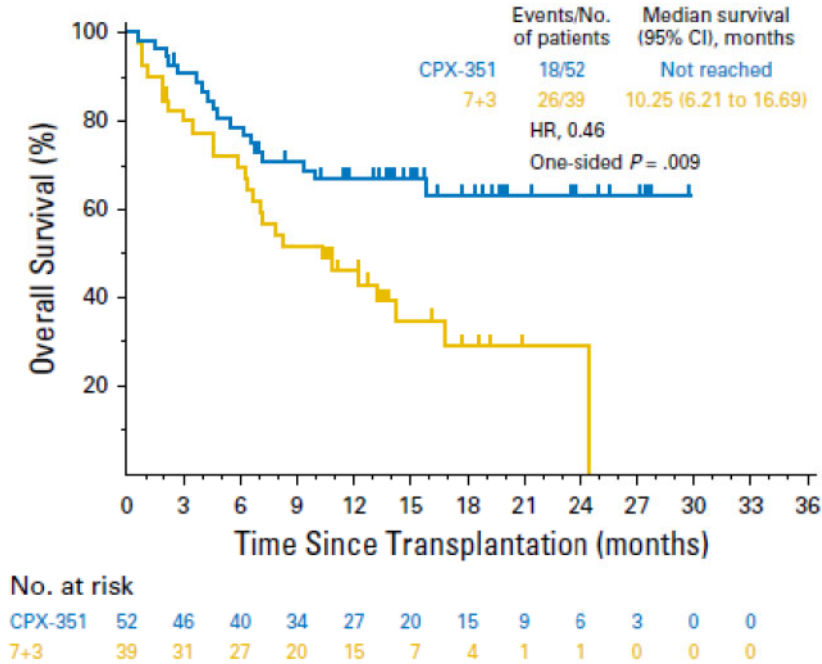
Tabela 9. Przeżycie całkowite w podgrupie chorych poddanych przeszczepieniu: Vyxeos® vs DA 3+7 (Lancet 2018) [14]

| Punkt końcowy                    | Interwencja | N  | Liczba zdarzeń | Mediana (95% CI) | HR (95% CI) | Wartość p |
|----------------------------------|-------------|----|----------------|------------------|-------------|-----------|
| Okres obserwacji – 20,5 miesiąca |             |    |                |                  |             |           |
|                                  | Vyxeos®     | 52 | 18             | Nie osiągnięta   |             | 0,009     |

| Przeżycie całkowite | DA 3+7 | 39 | 26 | 10,25 (6,21; 16,69) | 0,46 (0,24; 0,89) |
|---------------------|--------|----|----|---------------------|-------------------|
|                     |        |    |    |                     |                   |
|                     |        |    |    |                     |                   |

Wyniki analizy w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji klinicznej potwierdzają istotną długoterminową korzyść w odniesieniu do przeżycia całkowitego u chorych poddanych leczeniu Vyxeos®, u których przeprowadzono przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, w porównaniu z ramieniem DA 3+7. Mediana OS nie została osiągnięta w ramieniu Vyxeos®, podczas gdy w ramieniu DA 3+7 wyniosła 10,25 (95% CI 6,21; 16,69) miesiąca.

Rysunek 5. Przeżycie całkowite w subpopulacji chorych, u których zastosowano przeszczepienie SCT: Vyxeos® vs DA 3+7 – mediana okresu obserwacji 20,5 miesiąca (*Lancet 2018*)



### 4.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano następujące punkty końcowe:

- Zgony ogółem oraz zgony wczesne;
- Przerwanie leczenia/ udziału w badaniu;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane.





Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali, co najmniej jedną dawkę leku. Zdarzenia niepożądane rejestrowano od początku infuzji w dniu 1 do ostatniego dnia okresu leczenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane rejestrowano od początku infuzji w dniu 1 do 30 dni po zakończeniu okresu leczenia.

Autorzy badania podali, iż wszyscy pacjenci otrzymali pierwszy cykl leczenia indukcyjnego. Drugi cykl leczenia indukcyjnego otrzymało odpowiednio 31,4% chorych z ramienia Vyxeos® oraz 33,8% pacjentów z ramienia DA 3+7. Pierwszej oraz drugiej konsolidacji remisji poddano odpowiednio 32% oraz 15% z ramienia Vyxeos®. Odsetek ten dla ramienia kontrolnego, otrzymującego schemat DA 3+7 wyniósł odpowiednio 21,2% oraz 7,9%. Wyższy odsetek chorych poddanych kursom konsolidacji w ramieniu Vyxeos® przełożył się na dłuższy całkowity czas leczenia w badaniu, który wyniósł w ramieniu Vyxeos® 62 dni, podczas gdy w grupie DA 3+7 41 dni i tym samym dłuższym okresem raportowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu Vyxeos® [29]. Skorygowane o okres ekspozycji wyniki dotyczące bezpieczeństwa leczenia uwzględnione zostały w niniejszym rozdziale.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku (Rozdział 11.3).

### 4.3.1. Zgony

W badaniu *Study 301 (Lancet 2018)* analizowano zgony ogółem oraz dodatkowo zgony wczesne tj. występujące w okresie 30 oraz 60 dni od momentu rozpoczęcia badania.

Tabela 10. Zgony: Vyxeos® vs DA 3+7 (*Lancet 2018* [14])

| Punkt końcowy                     | Interwencja | N   | n (%)      | OR (95% CI)*                                  |
|-----------------------------------|-------------|-----|------------|---|
| ogółem                            | Vyxeos®     | 153 | 106 (69,3) | 0,49 (0,29; 0,84)                             |
|                                   | DA 3+7      | 156 | 128 (82,1) |   |
| z powodu progresji choroby        | Vyxeos®     | 153 | 65 (42,5)  | 0,98 (0,63; 1,54)                             |
|                                   | DA 3+7      | 156 | 67 (42,9)  |   |
| Zgony z powodu AE                 | Vyxeos®     | 153 | 15 (9,8)   | 0,78 (0,38; 1,61)                             |
|                                   | DA 3+7      | 156 | 19 (12,2)  |   |
| z innych/nieznanych przyczyn      | Vyxeos®     | 153 | 26 (17,0)  | 0,65 (0,38; 1,15)                             |
|                                   | DA 3+7      | 156 | 37 (23,7)  |   |
| z powodu niewydolności narządowej | Vyxeos®     | 153 | 0 (0,0)    | Nie oszacowano – brak zdarzeń w jednej z grup |
|                                   | DA 3+7      | 156 | 5 (3,2)    |   |
| Zgony wczesne (w okresie 30 dni)  | Vyxeos®     | 153 | 9 (5,9)    | 0,55 (0,23; 1,29)                             |
|                                   | DA 3+7      | 156 | 16 (10,3)  |   |
| Zgony wczesne (w okresie 60 dni)  | Vyxeos®     | 153 | 21 (13,7)  | 0,62 (0,34; 1,13)                             |
|                                   | DA 3+7      | 156 | 32 (20,5)  |   |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Łącznie odnotowano 106 przypadków zgonów w grupie Vyxeos® (69,3%) i 128 przypadków w grupie DA 3+7 (84,8%). Główną przyczyną zgonu była progresja choroby, która wystąpiła u 65 pacjentów z ramienia Vyxeos® i 67 pacjentów z ramienia kontrolnego. Zgon spowodowany wystąpieniem AE odnotowano odpowiednio u 15 i 19 pacjentów z grupy Vyxeos® i DA 3+7. Porównując częstość występowania odsetek zgonów wczesnych był niemal dwukrotnie niższy w grupie chorych poddanych terapii Vyxeos® w porównaniu z ramieniem kontrolnym.

#### 4.3.2. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Autorzy badania *Study 301 (Lancet 2018)* raportowali jedynie informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych stanowiących przyczynę przerwania leczenia.

Tabela 11. AE skutkujące przerwaniem leczenia: Vyxeos® vs DA 3+7 (*Lancet 2018*) [14]

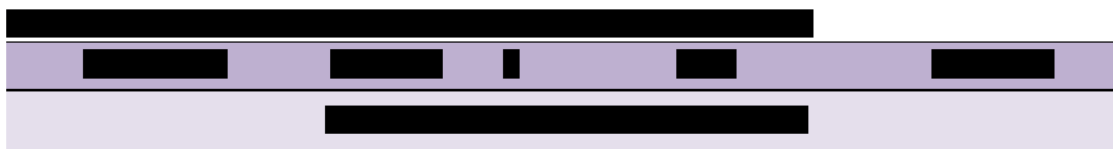
| Punkt końcowy                 | Interwencja | N   | n (%)   | OR (95% CI)*                                  |
|-------------------------------|-------------|-----|---------|---|
| Ogółem                        | Vyxeos®     | 153 | 3 (1,8) | 1,49 (0,25; 9,05)                             |
|                               | DA 3+7      | 151 | 2 (1,3) |   |
| Niewydolność serca            | Vyxeos®     | 153 | 1 (0,6) | Nie oszacowano – brak zdarzeń w jednej z grup |
|                               | DA 3+7      | 151 | 0 (0,0) |   |
| Kardiomiopatia                | Vyxeos®     | 153 | 1 (0,6) | Nie oszacowano – brak zdarzeń w jednej z grup |
|                               | DA 3+7      | 151 | 0 (0,0) |   |
| Ostra niewydolność nerek      | Vyxeos®     | 153 | 1 (0,6) | Nie oszacowano – brak zdarzeń w jednej z grup |
|                               | DA 3+7      | 151 | 0 (0,0) |   |
| Zmniejszona frakcja wyrzutowa | Vyxeos®     | 153 | 0 (0,0) | Nie oszacowano – brak zdarzeń w jednej z grup |
|                               | DA 3+7      | 151 | 2 (1,3) |   |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, skutkujących koniecznością przerwania leczenia była niewielka i porównywalna między ramionami badania. Powodami, dla których pacjenci z ramienia Vyxeos® zdecydowali o zaprzestaniu leczenia była niewydolność serca (1 pacjent), kardiomiopatia (1 pacjent) i ostra niewydolność nerek (1 pacjent), natomiast w ramieniu kontrolnym DA 3+7 zmniejszona frakcja wyrzutowa (2 pacjentów).

#### 4.3.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane

W badaniu *Study 301 (Lancet 2018)* analizowano poszczególne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u  $\geq 5\%$  pacjentów. Autorzy badania przedstawili dane w podziale na stopień nasilenia analizowano odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w od 1 do 2 oraz od 3 do 5 stopniach nasilenia.









nasilenia na pacjento-rok wyniosła 12,24 (0,0; 79,7) dla ramienia Vyxeos® i 13,53 (0,0; 116,9) dla ramienia kontrolnego. W przeciwieństwie do częstości zdarzeń niepożądanych ogółem, mediana wskaźnika określającego częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na pacjento-rok była wyższa w ramieniu Vyxeos® (3,15 [0,0; 36,5]) niż w ramieniu DA 3+7 (0,0 [0,0; 31,0]). Może to częściowo mieć związek z wyższym odsetkiem pacjentów otrzymujących leczenie Vyxeos® w warunkach ambulatoryjnych (51% pacjentów w cyklu 1 i 61% w cyklu 2) w porównaniu z ramieniem DA 3+7 (odpowiednio 6% i 0% pacjentów w cyklach 1 i 2). Co w przypadku wystąpienia niepożądanych objawów u pacjenta po podaniu Vyxeos® skutkowało hospitalizacją danego chorego (np. celem przeprowadzenia pogłębionej diagnostyki), nadając tym samym temu zdarzeniu rangę ciężkiego AE (zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi bezpieczeństwa produktów leczniczych).

Podsumowując, pomimo, iż odsetek pacjentów, którzy doświadczali poszczególnych zdarzeń niepożądanych w obu ramionach badania był zbliżony, przeprowadzona analiza bezpieczeństwa skorygowana o czas ekspozycji na leczenie wskazuje, iż częstość zgonów i zdarzeń niepożądanych ogółem jest niższa w grupie chorych poddanych leczeniu Vyxeos® w porównaniu z DA 3+7 [29].

## 5. DODATKOWA ANALIZA SKUTECZNOŚCI ORAZ BEZPIECZEŃSTWA VYXEOS (CPX-351) W OPARCIU O RANDOMIZOWANE BADANIA KLINICZNE W TERAPII PACJENTÓW Z OSTRĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ

W celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyxeos®. Autorzy niniejszej analizy przedstawili wyniki randomizowanych badań klinicznych: *Study 204 (Lancet 2014)*, *Study 205 (Cortes 2015)*, przeprowadzonych w populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową.

### 5.1. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Vyxeos® w porównaniu z schematem DA 3+7 w populacji pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową

*Study 204 (Lancet 2014 [14])* pod względem metodologicznym stanowi prospektywne randomizowane, otwarte badanie kliniczne II fazy przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp wg AOTMiT II B). Celem badania było porównanie efektywności klinicznej liposomalnej daunorubicyny i cytarabiny w stosunku molowym 1:5 względem schematu DA 3+7 w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową. Celem badania poza oceną efektywności klinicznej Vyxeos® w populacji AML ogółem była również ocena efektywności klinicznej Vyxeos® w wyodrębnionej populacji określonej przez autorów jako populacji *high risk AML* jak również w populacji *secondary AML*.

W badaniu 204 wzięło udział 127 pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową w wieku powyżej 60-go roku życia. Pacjenci zostali losowo przydzieleni stosunku 2:1 do dwóch ramion badania Vyxeos® (n=86) lub DA 3+7 (n=41). W badaniu zastosowano stratyfikację ze względu na grupę *high risk AML* zdefiniowaną jako wystąpienie co najmniej jednej z cech: wiek 70 do 75 r.ż, wtórna AML (*secondary AML*) lub obecność złożonego kariotypu definiowanego jako  $\geq 3$  anomalie. Do grupy standardowego ryzyka włączono pacjentów w wieku 60-69 lat z *de novo* AML bez określonych anomalii cytogenetycznych.

Pacjenci mogli otrzymać do dwóch cykli leczenia indukcyjnego. Pacjenci, którzy po 2 cyklach leczenia indukcyjnego uzyskali remisję (CR lub CRi) otrzymywali leczenie konsolidacyjne w postaci chemioterapii (do 2 cykli, leczenie zgodnie z przydziałem randomizacyjnym) lub przeprowadzano u nich przeszczepienie SCT. Pacjenci z ramienia kontrolnego, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie po 1 lub 2 cyklach konsolidacji, mogli otrzymać leczenie Vyxeos® jako leczenie ratunkowe, jeśli w opinii badacza istniało bardzo niskie prawdopodobieństwo odpowiedzi na dalsze leczenie schematem DA 3+7 (<50% redukcji blastów w szpiku kostnym w porównaniu z poziomem wyjściowym). Wyniki tej grupy pacjentów pod kątem odpowiedzi na leczenie (CR, CRi) i EFS zostały włączone do wyników ramienia kontrolnego (DA 3+7), nawet jeśli wystąpiła odpowiedź na Vyxeos®. Pacjenci nie byli cenzorowani pod kątem oceny OS w momencie otrzymania leczenia Vyxeos®.

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianych badań, charakterystyki wyjściowej pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz szczegółowe charakterystyki interwencji znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 11.4).

#### 5.1.1. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności analizowano następujące punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS);
- Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS);
- Remisja choroby (CR + CRi) - pierwszorzędowy punkt końcowy;

- Czas trwania remisji choroby;

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Dodatkowo z analizy dotyczącej wskaźnika remisji (CR+CRi) został wyłączony jeden pacjent z ramienia Vyxeos®, który otrzymał leczenie nieprzewidziane protokołem. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 24 miesiące.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku (Rozdział 11.4).

### 5.1.1.1. Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite definiowano jako czas od momentu włączenia do badania do zgonu, bez względu na przyczynę. Mediana czasu obserwacji dla przedstawionych wyników wynosi 24 miesiące.

Tabela 13. Przeżycie całkowite (OS): Vyxeos® vs DA 3+7 (*Lancet 2014*)

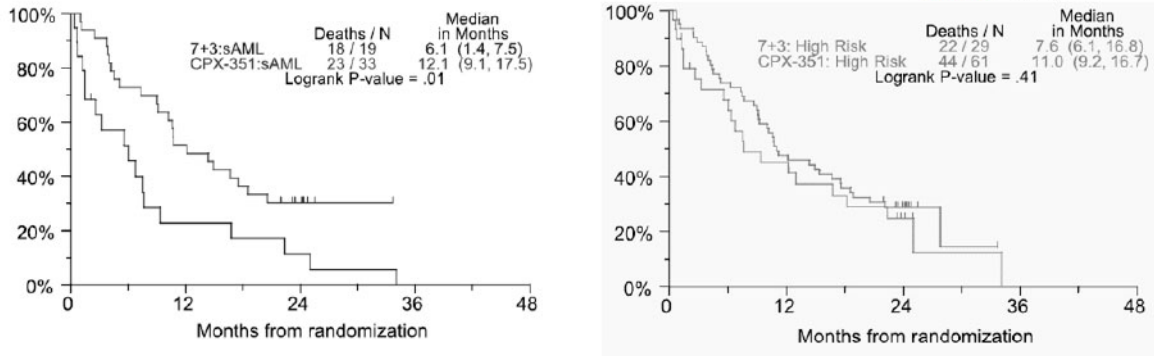
| Punkt końcowy            | Interwencja | N  | Liczba zdarzeń | Mediana (95% CI)  | HR (95% CI) | Wartość p |
|--------------------------|-------------|----|----------------|-------------------|-------------|-----------|
| <i>AML ogółem</i>        |             |    |                |                   |             |           |
| Przeżycie całkowite (OS) | Vyxeos®     | 85 | 58             | 14,7 (10,6; 18,1) | 0,88        | 0,61      |
|                          | DA 3+7      | 41 | 27             | 12,9 (6,7; 22,4)  |             |           |
| <i>Wtórna AML</i>        |             |    |                |                   |             |           |
| Przeżycie całkowite (OS) | Vyxeos®     | 33 | 23             | 12,1 (9,1; 17,5)  | 0,46        | 0,01*     |
|                          | DA 3+7      | 19 | 18             | 6,1 (1,4; 7,5)    |             |           |
| <i>High risk AML</i>     |             |    |                |                   |             |           |
| Przeżycie całkowite (OS) | Vyxeos®     | 61 | 44             | 11,0 (9,2; 16,7)  | 0,81        | 0,41*     |
|                          | DA 3+7      | 29 | 22             | 7,6 (6,1; 16,8)   |             |           |

\* poziom istotności statystycznej – przy wartości  $p < 0,1$

W populacji ogółem mediana przeżycia całkowitego dla ramienia Vyxeos® wyniosła 14,7 (95% CI: 10,6; 18,1) miesiąca i była nieznacznie dłuższa niż dla ramienia DA 3+7, gdzie wyniosła 12,9 (95% CI: 6,7; 22,4) miesiąca. Podany przez autorów badania hazard względny dla porównania Vyxeos® vs DA 3+7 wynosi 0,88,  $p=0,61$ .

W subpopulacji chorych z wtórną AML mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych przyjmujących Vyxeos® była znacząco dłuższa i wynosiła 12,1 (95% CI: 9,1; 17,5), w porównaniu z analogiczną medianą dla grupy poddanej leczeniu schematem DA 3+7 wynoszącą 6,1 (95% CI: 1,4; 7,5) miesiąca. Wartość hazardu względnego dla porównania Vyxeos® vs DA 3+7 wynosi 0,46,  $p=0,01$ .

W podgrupie chorych określonych jako high risk AML mediana przeżycia całkowitego w grupie Vyxeos® wyniosła 11,0 (95% CI: 9,2; 16,7) miesiąca i była dłuższa w porównaniu z medianą przeżycia dla schematu DA 3+7, która wyniosła 7,6 (95% CI: 6,1; 16,8) miesiąca. Wartość hazardu względnego dla porównania Vyxeos® vs DA 3+7 wynosi 0,81, wartość  $p=0,41$ .



Rysunek 7. Przeżycie całkowite (OS) pacjentów w podgrupach sAML oraz high risk AML, Vyxeos® vs DA 3+7, (Lancet 2014)

### 5.1.1.2. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Poniżej przedstawiono wyniki dla omawianego punktu końcowego. Definicje punktu końcowego przedstawiono wraz z charakterystyką badania w Załączniku (Rozdział 11.4).

Tabela 14. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), Vyxeos® vs DA 3+7 (Lancet 2014)

| Punkt końcowy                    | Interwencja | N  | Liczba zdarzeń | Mediana (95% CI) | HR (95% CI) | Wartość p |
|----------------------------------|-------------|----|----------------|------------------|-------------|-----------|
| <b>AML ogółem</b>                |             |    |                |                  |             |           |
| Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) | Vyxeos®     | 85 | 72             | 6,5 (4,5; 8,9)   | 0,83        | 0,36      |
|                                  | DA 3+7      | 41 | 33             | 2,0 (4,5; 8,9)   |             |           |
| <b>Wtórna AML</b>                |             |    |                |                  |             |           |
| Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) | Vyxeos®     | 33 | 29             | 4,5 (1,5; 10)    | 0,59        | 0,08*     |
|                                  | DA 3+7      | 19 | 18             | 1,3 (1,1; 1,8)   |             |           |
| <b>High risk AML</b>             |             |    |                |                  |             |           |
| Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) | Vyxeos®     | 61 | 54             | 5,7 (3,8; 8,6)   | 0,81        | 0,38*     |
|                                  | DA 3+7      | 29 | 25             | 1,8 (1,1; 6,7)   |             |           |

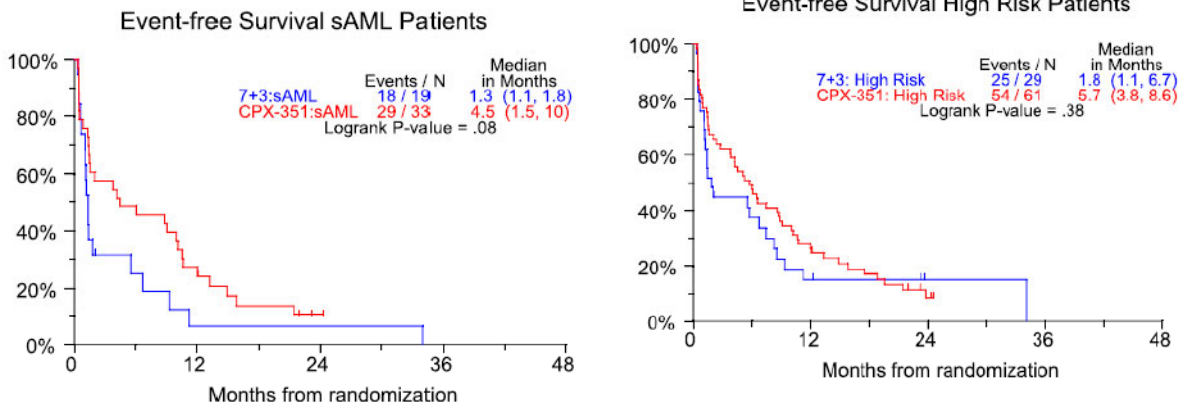
\* poziom istotności statystycznej – przy wartości  $p < 0,1$

W populacji ogółem mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w grupie chorych przyjmujących Vyxeos® wynosiła 6,5 (95% CI: 1,1; 7,8) miesiąca i była znamienne dłuższa, w porównaniu z analogiczną medianą dla grupy poddanej leczeniu schematem DA 3+7 wynosząca 2,0 (95% CI: 4,5; 8,9) miesiąca. Uzyskana różnica w przeżywalności ogółem pomiędzy porównywanymi grupami jest nieistotna statystycznie ( $p=0,36$ ).

W subpopulacji chorych z wtórną AML mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) była istotnie dłuższa w ramieniu Vyxeos® i wyniosła 4,5 (95% CI: 1,5; 10) miesiąca, podczas gdy w ramieniu kontrolnym zaledwie 1,3 (95% CI: 1,1; 1,8) miesiąca. Hazard względny dla porównania Vyxeos® vs DA 3+7 wynosi 0,59. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji ( $p=0,08$ ).

W podgrupie chorych high risk AML mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzeń była dłuższa dla ramienia Vyxeos® niż ramienia kontrolnego. Wartości wyniosły 5,7 (95% CI: 3,8; 8,6) miesiąca vs 1,8 (95% CI: 1,1; 6,7) miesiąca odpowiednio dla ramienia interwencji i kontroli. Różnica w przeżywalności bez zdarzeń niekorzystnych nie jest istotna statystycznie ( $p=0,38$ ).





Rysunek 8. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) pacjentów w podgrupach sAML oraz high risk AML, Vyxeos® vs DA 3+7 (*Lancet 2014*)

### 5.1.1.3. Remisja choroby

W badaniu *Study 204 (Lancet 2014)* analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których po maksymalnie dwóch cyklach leczenia indukcyjnego Vyxeos® lub schematem DA 3+7 uzyskano remisję choroby. W ramach analizowanego punktu końcowego oceniano zarówno całkowitą remisję hematologiczną, jak również całkowitą remisję z brakiem całkowitej regeneracji neutrofilii lub płytek krwi. Definicje punktu końcowego przedstawiono wraz z charakterystyką badania w Załączniku (Rozdział 11.4).

Tabela 15. Remisja choroby: Vyxeos® vs DA 3+7 (*Lancet 2014*)

| Punkt końcowy  | Interwencja | N  | n (%)     | OR (95% CI)**                                 |
|--|-------------|----|-----------|---|
| <b>AML ogółem</b>  |             |    |           |   |
| Remisja choroby ogółem (CR+ CR <sub>i</sub> )              | Vyxeos®     | 84 | 56 (66,6) | 1,91 (0,89; 4,08)                             |
|  | DA 3+7      | 41 | 21 (51,2) |   |
| Całkowita remisja choroby (CR)                             | Vyxeos®     | 84 | 41 (48,8) | 1,00 (0,47; 2,11)                             |
|  | DA 3+7      | 41 | 20 (48,8) |   |
| Całkowita niekompletna remisja choroby (CR <sub>i</sub> *) | Vyxeos®     | 84 | 15 (17,9) | 8,70 (1,11; 68,32)                            |
|  | DA 3+7      | 41 | 1 (2,4)   |   |
| <b>Wtórna AML</b>  |             |    |           |   |
| Remisja choroby ogółem (CR+ CR <sub>i</sub> )              | Vyxeos®     | 33 | 19 (57,6) | 2,94 (0,89; 9,65)                             |
|  | DA 3+7      | 19 | 6 (31,6)  |   |
| Całkowita remisja choroby (CR)                             | Vyxeos®     | 33 | 12 (36,7) | 1,24 (0,37; 4,11)                             |
|  | DA 3+7      | 19 | 6 (31,6)  |   |
| Całkowita niekompletna remisja choroby (CR <sub>i</sub> *) | Vyxeos®     | 33 | 7 (21,2)  | Nie oszacowano – brak zdarzeń w jednej z grup |
|  | DA 3+7      | 19 | 0 (0,0)   |   |
| Remisja choroby ogółem (CR+ CR <sub>i</sub> )              | Vyxeos®     | 60 | 38 (63,3) | 1,85 (0,75; 4,54)                             |
|  | DA 3+7      | 29 | 14 (48,2) |   |

| Punkt końcowy                                | Interwencja | N  | n (%)     | OR (95% CI)**                                 |
|--|-------------|----|-----------|---|
| Całkowita remisja choroby (CR)               | Vyxeos®     | 60 | 27 (45,0) | 0,88 (0,36; 2,13)                             |
|  | DA 3+7      | 29 | 14 (48,3) |   |
| Całkowita niekompletna remisja choroby (CRi) | Vyxeos®     | 60 | 11 (18,3) | Nie oszacowano – brak zdarzeń w jednej z grup |
|  | DA 3+7      | 29 | 0 (0,0)   |   |

\* zdefiniowana jako CR z brakiem całkowitej regeneracji neutrofilii lub płytek krwi; \*\* obliczono na podstawie dostępnych danych

W populacji ogółem w ramieniu Vyxeos® uzyskano nieznacznie wyższy odsetek całkowitej odpowiedzi ogółem w porównaniu z ramieniem DA 3+7 (66,6% vs 51,2%). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję (CR) był porównywalny dla obu ramion i wynosił 48,8%. Autorzy badania podali, iż mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była porównywalna między ramionami badania i wynosiła w grupie Vyxeos® - 8,9 miesiąca, podczas gdy w ramieniu kontrolnym - 8,6 miesiąca.

Warto podkreślić, iż u dziesięciu pacjentów z ramienia DA 3+7, którzy nie uzyskali remisji choroby po 1 lub 2 kursach leczenia indukcyjnego, u których w opinii badacza istniało niewielkie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi przy kontynuowaniu leczenia schematem DA 3+7, dlatego też zastosowano u nich leczenie Vyxeos®, wskaźnik remisji choroby ogółem wynosi 40% (3 pacjentów uzyskało CR, 1 pacjent CRi).

W podgrupie chorych z wtórną AML leczenie Vyxeos® w porównaniu z zastosowaniem schematu DA 3+7 pozwala na uzyskanie wyższego odsetka remisji choroby ogółem (CR+CRi), który wyniósł 57,6 dla grupy Vyxeos® w porównaniu do 31,6 dla schematu DA 3+7. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita remisja choroby był porównywalny w obu ramionach badawczych i wynosił odpowiednio 36,7% dla ramienia Vyxeos® oraz 31,6% dla ramienia DA 3+7. W porównaniu z grupą kontrolną, wyraźnie wyższy odsetek pacjentów z ramienia Vyxeos® uzyskał całkowitą niekompletną remisję choroby.

W subpopulacji pacjentów z high risk AML częstość występowania remisji choroby ogółem jak również całkowitej, niekompletnej remisji choroby były znacząco wyższe w ramieniu Vyxeos®. Remisję choroby ogółem uzyskało 63,3% pacjentów z grupy Vyxeos® wobec 48,2% w grupie kontrolnej. Całkowitą remisję z brakiem całkowitej regeneracji neutrofilii lub płytek krwi (CRi) uzyskało 18,3% pacjentów w ramieniu Vyxeos®, natomiast w ramieniu kontrolnym żaden pacjent nie osiągnął tego punktu końcowego. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita remisja choroby (CR) był porównywalny w obu ramionach badania i wynosił dla grupy Vyxeos® – 45%, podczas gdy dla grupy DA 3+7 - 48,3%.

### 5.1.2. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano następujące punkty końcowe:

- Zgony wczesne;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane w  $\geq 3$  stopniu nasilenia.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku zgodną z przydziałem randomizacyjnym. Dzięki stratyfikacji do grup standardowego i wysokiego ryzyka w obu ramionach badawczych występował równomierny rozkład pacjentów pod kątem ryzyka cytogenetycznego, wtórnej AML i statusu sprawności ECOG. Jeden pacjent z ramienia Vyxeos® wymagał 50% redukcji dawki Vyxeos® w 2 ostatnich podaniach pierwszego cyklu indukcyjnego. Wszyscy pacjenci z ramienia kontrolnego otrzymali pełne dawki daunorubicyny (60 mg/m<sup>2</sup>). Odsetek pacjentów, którzy otrzymali 2 kursy indukcyjne wynosiły (17/85 (20%) w grupie Vyxeos® vs 12/41 (29%) w grupie kontrolnej). Jeden cykl leczenia konsolidacyjnego podano u 23 (41%) spośród 56 pacjentów z ramienia Vyxeos®, którzy osiągnęli remisję choroby (CR + CRi), natomiast u 14 pacjentów (25%) podano 2 cykle. W grupie kontrolnej remisję choroby (CR + CRi)

osiągnęło 21 pacjentów; jeden cykl konsolidacji przeprowadzono u 6 pacjentów (29%), natomiast u 9 z nich (43%) 2 konsolidacje. Niemalże połowa pacjentów z ramienia kontrolnego (7 z 15), otrzymała kursy konsolidacyjne w schemacie 5+2; pozostali otrzymali kursy konsolidacyjne oparte o umiarkowaną/wysokodawkową cytarabinę. HSCT zastosowano w miejsce konsolidacji u 3 (5%) pacjentów z Vyxeos® kontrolnych Vyxeos® i 3 (14%) z DA 3+7.

### 5.1.2.1. Zgony wczesne

W badaniu analizowano zgony wczesne tj. występujące w okresie 30 oraz 60 dni od momentu rozpoczęcia badania. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Zgony wczesne; Vyxeos® vs DA 3+7 (Lancet 2014)

| Punkt końcowy          | Interwencja | N  | n (%)    | OR (95% CI)*      |
|------------------------|-------------|----|----------|-------------------|
| <b>AML ogółem</b>      |             |    |          |                   |
| Śmiertelność 30-dniowa | Vyxeos®     | 85 | 3 (3,5)  | 0,46 (0,09; 2,40) |
|                        | DA 3+7      | 41 | 3 (7,3)  |                   |
| Śmiertelność 60-dniowa | Vyxeos®     | 85 | 4 (4,7)  | 0,29 (0,08;1,09)  |
|                        | DA 3+7      | 41 | 6 (14,6) |                   |
| <b>Wtórna AML</b>      |             |    |          |                   |
| Śmiertelność 30-dniowa | Vyxeos®     | 33 | 1 (3,0)  | 0,17 (0,02; 1,73) |
|                        | DA 3+7      | 19 | 3 (15,8) |                   |
| Śmiertelność 60-dniowa | Vyxeos®     | 33 | 2 (6,1)  | 0,14 (0,03; 0,79) |
|                        | DA 3+7      | 19 | 6 (31,6) |                   |
| <b>High risk AML</b>   |             |    |          |                   |
| Śmiertelność 30-dniowa | Vyxeos®     | 52 | 3 (5,8)  | 0,45 (0,08; 2,40) |
|                        | DA 3+7      | 25 | 3 (12,0) |                   |
| Śmiertelność 60-dniowa | Vyxeos®     | 52 | 4 (7,7)  | 0,26 (0,07; 1,04) |
|                        | DA 3+7      | 25 | 6 (24,0) |                   |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

W populacji ogółem w okresie 30 dni od rozpoczęcia badania, zmarło 3 pacjentów z ramienia Vyxeos® (3,5%) i 3 z ramienia kontrolnego (7,3%). W ciągu 60 dni badania, zmarło 4 pacjentów z grupy Vyxeos® (4,7%) i 6 (14,6%) z grupy kontrolnej, co wskazuje granicznie istotną niższą śmiertelność w ramieniu Vyxeos® (p=0,066). Spośród 10 wczesnych zgonów, 4 (po 2 w każdym ramieniu badawczym) były spowodowane sepsą podczas gdy kolejne 3 (2 z grupy Vyxeos® i 1 z grupy DA 3+7) nastąpiły w wyniku progresji choroby. Przyczyną zgonu 3 pacjentów z ramienia kontrolnego było wystąpienie infekcji (2 chorych) oraz kardiogeny obrzęk płuc (1 chory).

Wnioski z analizy w podgrupach są spójne z wnioskami dla populacji ogółem. Częstość występowania zgonów wczesnych w obu subpopulacjach była niższa w grupie chorych poddanych terapii Vyxeos® w porównaniu z analogiczną częstością w ramieniu DA 3+7.

### 5.1.2.2. Poszczególne zdarzenia niepożądane w $\geq 3$ stopniu nasilenia

W badaniu analizowano poszczególne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u  $\geq 5\%$  pacjentów. Autorzy badania przedstawili zdarzenia niepożądane występujące w co najmniej 3 stopniu nasilenia. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane w  $\geq 3$  stopniu nasilenia, Vyxeos® vs DA 3+7 (Lancet 2014)

| Punkt końcowy             | Interwencja | N  | n (%)     | OR (95% CI)*       |
|---------------------------|-------------|----|-----------|--------------------|
| Gorączka neutropeniczna   | Vyxeos®     | 85 | 54 (63,5) | 1,66 (0,78; 3,53)  |
|                           | DA 3+7      | 41 | 21 (51,2) |                    |
| Bakteremia                | Vyxeos®     | 85 | 30 (35,3) | 2,25 (0,92; 5,49)  |
|                           | DA 3+7      | 41 | 8 (19,5)  |                    |
| Zapalenie płuc            | Vyxeos®     | 85 | 13 (15,3) | 0,75 (0,28; 1,97)  |
|                           | DA 3+7      | 41 | 8 (19,5)  |                    |
| Hypokalemia               | Vyxeos®     | 85 | 13 (15,3) | 1,30 (0,43; 3,93)  |
|                           | DA 3+7      | 41 | 5 (12,2)  |                    |
| Sepsa                     | Vyxeos®     | 85 | 10 (11,8) | 0,96 (0,31; 3,02)  |
|                           | DA 3+7      | 41 | 5 (12,2)  |                    |
| Infekcje grzybicze        | Vyxeos®     | 85 | 12 (14,1) | 6,58 (0,83; 52,43) |
|                           | DA 3+7      | 41 | 1 (2,4)   |                    |
| Neutropenia               | Vyxeos®     | 85 | 6 (7,1)   | 0,44 (0,13; 1,47)  |
|                           | DA 3+7      | 41 | 6 (14,6)  |                    |
| Małopłytkowość            | Vyxeos®     | 85 | 8 (9,4)   | 0,96 (0,27; 3,40)  |
|                           | DA 3+7      | 41 | 4 (9,8)   |                    |
| Biegunka                  | Vyxeos®     | 85 | 8 (9,4)   | 1,32 (0,33; 5,25)  |
|                           | DA 3+7      | 41 | 3 (7,3)   |                    |
| Zmęczenie                 | Vyxeos®     | 85 | 8 (9,4)   | 2,03 (0,41; 10,00) |
|                           | DA 3+7      | 41 | 2 (4,9)   |                    |
| Ostra niewydolność nerek  | Vyxeos®     | 85 | 8 (9,4)   | 2,03 (0,41; 10,00) |
|                           | DA 3+7      | 41 | 2 (4,9)   |                    |
| Zakażenie dróg moczowych  | Vyxeos®     | 85 | 6 (7,1)   | 0,96 (0,23; 4,06)  |
|                           | DA 3+7      | 41 | 3 (7,3)   |                    |
| Duszność                  | Vyxeos®     | 85 | 5 (5,9)   | 0,79 (0,18; 3,49)  |
|                           | DA 3+7      | 41 | 3 (7,3)   |                    |
| Omdlenie                  | Vyxeos®     | 85 | 6 (7,1)   | 1,48 (0,29; 7,68)  |
|                           | DA 3+7      | 41 | 2 (4,9)   |                    |
| Niedotlenienie            | Vyxeos®     | 85 | 6 (7,1)   | 3,04 (0,35; 26,11) |
|                           | DA 3+7      | 41 | 1 (2,4)   |                    |
| Zmiany stanu psychicznego | Vyxeos®     | 85 | 4 (4,7)   | 0,63 (0,13; 2,94)  |
|                           | DA 3+7      | 41 | 3 (7,3)   |                    |
| Wysypka                   | Vyxeos®     | 85 | 7 (8,2)   | Nie oszacowano     |
|                           | DA 3+7      | 41 | 0 (0,0)   |                    |
| Niewydolność nerek        | Vyxeos®     | 85 | 3 (3,5)   | 0,34 (0,07; 1,59)  |
|                           | DA 3+7      | 41 | 4 (9,8)   |                    |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych



Częstość występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych była przybliżona pomiędzy ramionami badawczymi. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była gorączka neutropeniczna, która wystąpiła u 54 (63,5%) pacjentów z ramienia Vyxeos® i 21 (51,2%) pacjentów z ramienia kontrolnego. U nieco niższego odsetka pacjentów wystąpiła bakteriemia, której doświadczyło 35,3% chorych z grupy Vyxeos® oraz 19,5% pacjentów leczonych DA 3+7. Ponadto, u 13 (15,3%) pacjentów z grupy Vyxeos® oraz 8 (19,5%) z grupy DA 3+7 wystąpiło zapalenie płuc. Sepsę i zakażenie grzybicze obserwowano u 10 (11,8%) i 12 (14,1%) pacjentów z ramienia Vyxeos®, natomiast w ramieniu kontrolnym odsetek ten wynosił odpowiednio 12,2% oraz 2,4%. U pacjentów leczonych Vyxeos® obserwowano większą częstość występowania zakażeń w 3 do 4 stopniu nasilenia (60/85 [70,6%] vs 18/41 [43,9%]). Nie przekładało się to jednak na większą śmiertelność (3/85 [3,5%] vs 3/41 [7,3%]).

## 5.2. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Vyxeos® w populacji pacjentów z nawrotową ostrą białaczką szpikową

Badanie *Study 205 (Cortes 2015 [34])* to prospektywne, randomizowane, otwarte badanie kliniczne II fazy przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp wg AOTMiT IIA), oceniające efektywność kliniczną liposomalnej daunorubicyny i cytarabiny w stosunku molowym 5:1 w porównaniu z leczeniem ratunkowym (ang. *salvage therapy*) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową ostrą białaczką szpikową (AML).

W badaniu *Study 205 (Cortes 2015)* wzięło udział 126 pacjentów w wieku 18-65 lat. Pacjenci zostali losowo przydzieleni (randomizacja w stosunku 2:1, ze stratyfikacją) do dwóch ramion badania: Vyxeos® i grupy kontrolnej, otrzymującej leczenie ratunkowe. Randomizacja obejmowała stratyfikację (na podstawie *European Prognostic Index [EPI]*, w oparciu o czas trwania pierwszej całkowitej remisji choroby, cytogenetykę, wiek i historię przeszczepień) do 3 grup ryzyka: grupy korzystnego ryzyka, grupy umiarkowanego ryzyka, grupy niekorzystnego ryzyka. W ramieniu kontrolnym wybór schematu leczenia pozostawał w gestii badacza. Pacjenci mogli otrzymać do dwóch kursów indukcyjnych i do 2 kursów konsolidacji.

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianych badań, charakterystyki wyjściowej pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz szczegółowe charakterystyki interwencji znajdują się w Załączniku (Rozdział 11.4).

### 5.2.1. Efektywność kliniczna

W ramach oceny skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS);
- Przeżycie 12-miesięczne – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Przeżycie wolne od zdarzeń niekorzystnych (EFS);
- Remisja choroby (CR + CRi);

2 kursy indukcji otrzymało 12,3% pacjentów z ramienia Vyxeos®, względem 6,8% z ramienia kontrolnego. Spośród 40 pacjentów leczonych Vyxeos®, którzy uzyskali całkowitą remisję (CR) lub całkowitą remisję z niecałkowitą regeneracją neutrofilii lub płytek krwi (CRi) 85% otrzymało kontynuację leczenia; 19 otrzymało kursy konsolidacji, w tym 15 pacjentów otrzymało 1 cykl konsolidacji, 4 pacjentów 2 cykle. U 15 pacjentów przeprowadzono przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych zamiast konsolidacji Vyxeos®, natomiast u 13 przeszczepienie przeprowadzono po konsolidacji. Wszystkich 18 pacjentów z grupy kontrolnej, którzy osiągnęli CR i CRi otrzymało kontynuację leczenia. 3 pacjentów otrzymało 1 kurs konsolidacji, 4 pacjentów 2 kursy. U 11 przeprowadzono przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych zamiast kursów

konsolidacji, u 5 przeszczepienie przeprowadzono po kursach konsolidacji. Podobne odsetki pacjentów po niepowodzeniu indukcji 1. linii leczenia poddano przeszczepieniu SCT(24,4 vs 19,2).

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona dla populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku zgodną z przydziałem randomizacyjnym. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 12 miesięcy.

### 5.2.1.1. Przeżycie całkowite (OS)

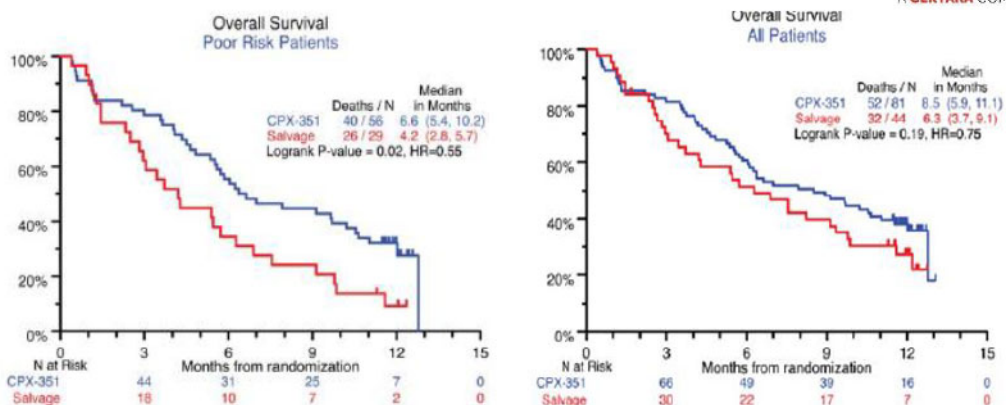
Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie 12-miesięczne. Poniżej przedstawiono wyniki dla omawianego punktu końcowego. Okres obserwacji wyniósł 12 miesięcy. Definicje punktu końcowego przedstawiono wraz z charakterystyką badania w załączniku (Rozdział 11.4).

Tabela 18. Przeżycie całkowite (OS): Vyxeos® vs leczenie ratunkowe (Cortes 2015)

| Punkt końcowy            | Interwencja        | N  | Liczba zdarzeń | Mediana (95% CI) | HR (95% CI) | Wartość p |
|--------------------------|--------------------|----|----------------|------------------|-------------|-----------|
| <b>AML ogółem</b>        |                    |    |                |                  |             |           |
| Przeżycie całkowite (OS) | Vyxeos®            | 81 | 52             | 8,5 (5,9; 11,1)  | 0,75 (bd)   | 0,19      |
|                          | Leczenie ratunkowe | 44 | 32             | 6,3 (3,7; 9,1)   |             |           |
| <b>poor risk AML</b>     |                    |    |                |                  |             |           |
| Przeżycie całkowite (OS) | Vyxeos®            | 56 | 40             | 6,6 (5,4; 10,2)  | 0,55        | 0,02      |
|                          | Leczenie ratunkowe | 29 | 26             | 4,2 (2,6; 5,7)   |             |           |

Wyniki w populacji **AML ogółem** wskazują, iż mediana całkowitego przeżycia dla ramienia Vyxeos® wyniosła 8,5 (95% CI: 5,9; 11,1) miesiąca i była nieznacznie dłuższa niż dla ramienia standardowego leczenia ratunkowego gdzie wyniosła 6,3 (95% CI: 3,7; 9,1) miesiąca. Raportowane różnice dotyczące przeżywalności ogółem są nieistotne statystycznie. Wskaźnik 12-miesięcznego przeżycia całkowitego wynosił 36% dla ramienia Vyxeos® vs 27% dla ramienia kontrolnego, uzyskana różnica jest nieistotna statystycznie (p=0,33).

Wyniki dla subpopulacji **źle rokujących pacjentów z AML** leczenie Vyxeos® zamiast podania standardowego leczenia ratunkowego prowadzi do nieznacznego wydłużenia przeżycia całkowitego. Wartość mediany przeżycia całkowitego była istotnie statystycznie wyższa w ramieniu chorych leczonych Vyxeos® w porównaniu z kontrolą (6,5 vs 4,2 miesiąca). Wskaźnik 12-miesięcznego przeżycia wynosił 28% (95% CI; 19; 46) w ramieniu Vyxeos® natomiast w ramieniu kontrolnym 9% (95% CI: 0;20).



Rysunek 9. Przeżycie całkowite w populacji AML ogółem oraz populacji poor risk AML: Vyxeos® vs leczenie ratunkowe (Cortes 2015)

### 5.2.1.2. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Poniżej przedstawiono wyniki dla omawianego punktu końcowego. Okres obserwacji wyniósł 12 miesięcy. Definicje punktu końcowego przedstawiono wraz z charakterystyką badania w Załączniku (Rozdział 11.4).

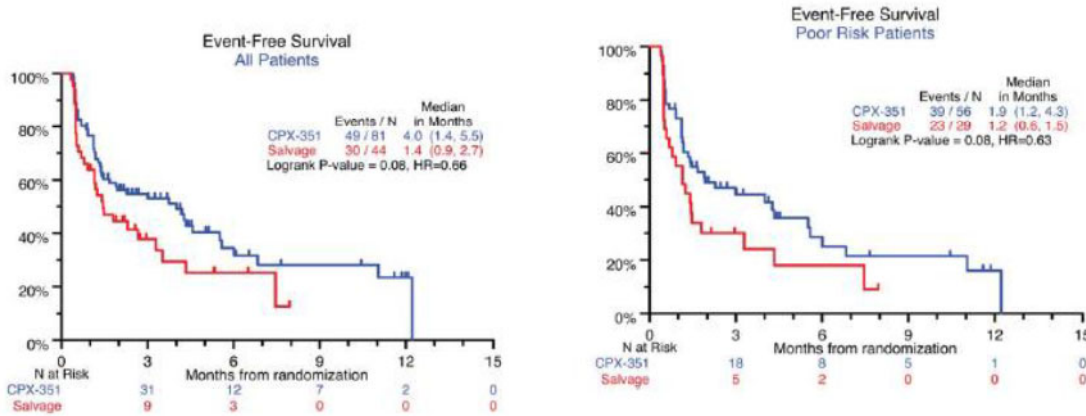
Tabela 19. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS): Vyxeos® vs leczenie ratunkowe (Cortes 2015)

| Punkt końcowy                    | Interwencja        | N  | Liczba zdarzeń | Mediana (95%CI) | HR (95%CI) | Wartość p |
|----------------------------------|--------------------|----|----------------|-----------------|------------|-----------|
| <b>AML ogółem</b>                |                    |    |                |                 |            |           |
| Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) | Vyxeos®            | 81 | 49             | 4,0 (1,4; 5,5)  | 0,66       | 0,08      |
|                                  | Leczenie ratunkowe | 44 | 30             | 1,4 (0,9; 2,7)  |            |           |
| <b>poor risk AML</b>             |                    |    |                |                 |            |           |
| Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) | Vyxeos®            | 56 | 39             | 1,9 (1,2; 4,3)  | 0,63       | 0,08      |
|                                  | Leczenie ratunkowe | 29 | 23             | 1,2 (0,6; 1,5)  |            |           |

W populacji **AML ogółem** w ramieniu Vyxeos® mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) była wyraźnie dłuższa w grupie chorych leczonych Vyxeos® w porównaniu do wartości uzyskanej w grupie leczenia ratunkowego. Uzyskana różnica nie jest istotna statystycznie (p=0,08).



Wyniki analizy przeprowadzonej w podgrupie pacjentów o niekorzystnych rokowaniach AML wskazują że podanie Vyxeos® jako leczenia ratunkowego prowadzi do uzyskania nieznacznie dłuższej mediany czasu wolnego od zdarzeń niekorzystnych (EFS) wynoszącej 1,9 miesiąca, podczas gdy analogiczna mediana w grupie kontrolnej wynosi – 1,2 miesiąca. Uzyskana różnica jest nieistotna statystycznie, jednakże badania to posiada odpowiedniej mocy testu koniecznej do wykazania różnicy..



Rysunek 10. Przeżycie wolne od zdarzeń dla AML ogółem oraz *poor risk* AML, Vyxeos® vs leczenie ratunkowe (Cortes 2015)

### 5.2.1.3. Remisja choroby

W ramach analizowanego punktu końcowego oceniano zarówno całkowitą remisję hematologiczną, jak również całkowitą remisję z brakiem całkowitej regeneracji neutrofilii lub płytek krwi. Poniżej przedstawiono wyniki dla omawianego punktu końcowego.

Tabela 20. Remisja choroby: Vyxeos® vs leczenie ratunkowe (Cortes 2015)

| Punkt końcowy   | Interwencja        | N  | n (%)     | OR (95% CI)**     |
|---|--------------------|----|-----------|-------------------|
| <b>AML ogółem</b>   |                    |    |           |                   |
| Remisja choroby ogółem (CR+ CR <sub>i</sub> )               | Vyxeos®            | 81 | 40 (49,4) | 1,41 (0,67; 2,96) |
|   | Leczenie ratunkowe | 44 | 18 (40,9) |                   |
| Całkowita remisja choroby (CR)                              | Vyxeos®            | 81 | 30 (37,0) | 1,26 (0,58; 2,75) |
|   | Leczenie ratunkowe | 44 | 14 (31,8) |                   |
| Całkowita niekompletna remisja choroby (CR <sub>i</sub> *)  | Vyxeos®            | 81 | 10 (12,3) | 1,41 (0,42; 4,78) |
|   | Leczenie ratunkowe | 44 | 4 (9,1)   |                   |
| <b>Poor risk AML</b>  |                    |    |           |                   |
| Remisja choroby ogółem (CR+ CR <sub>i</sub> )               | Vyxeos®            | 56 | 22 (39,3) | 1,70 (0,64; 4,50) |
|   | Leczenie ratunkowe | 29 | 8 (27,6)  |                   |
| Całkowita remisja choroby (CR)                              | Vyxeos®            | 56 | 16 (28,6) | 1,53 (0,53; 4,47) |
|   | Leczenie ratunkowe | 29 | 6 (20,7)  |                   |
| Całkowita, niekompletna remisja choroby (CR <sub>i</sub> *) | Vyxeos®            | 56 | 6 (10,7)  | 1,62 (0,31; 8,58) |
|   | Leczenie ratunkowe | 29 | 2 (6,9)   |                   |

\* zdefiniowana jako CR z brakiem całkowitej regeneracji neutrofilii lub płytek krwi; \*\* obliczono na podstawie dostępnych danych



W populacji ogółem w ramieniu Vyxeos® uzyskano nieznacznie wyższe odsetki remisji choroby ogółem (CR+CRi) całkowitej remisji choroby (CR) jak również całkowitej niekompletnej remisji choroby w porównaniu do odsetków uzyskanych w ramieniu pacjentów przyjmujących indywidualnie dobrane leczenie ratunkowe.

Podobnie w podgrupie pacjentów z **poor risk AML** zastosowanie terapii Vyxeos® względem leczenia indywidualnego pozwala na uzyskanie wyższego odsetka remisji choroby ogółem (CR+CRi), całkowitej remisji choroby (CR) oraz całkowitej niekompletnej remisji choroby.

## 5.2.2. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano następujące punkty końcowe:

- Zgony wczesne (30, 60, 90 dniowe);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane w  $\geq 3$  w stopniu nasilenia

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku zgodną z przydziałem randomizacyjnym. Zdarzenia niepożądane były rejestrowane do 30 dni po zakończeniu leczenia.

### 5.2.2.1. Zgony wczesne

Zgony wczesne definiowano jako zgony występujące w okresie maksymalnie 90 dni od daty rozpoczęcia leczenia. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

Tabela 21. Zgony wczesne: Vyxeos® vs leczenie ratunkowe (Cortes 2015)

| Punkt końcowy                       | Interwencja        | N  | n (%)     | OR (95% CI)*      |
|-------------------------------------|--------------------|----|-----------|-------------------|
| Zgony wczesne<br>(w okresie 30 dni) | Vyxeos®            | 81 | 6 (7,4)   | 1,68 (0,32; 8,70) |
|                                     | Leczenie ratunkowe | 44 | 2 (4,5)   |                   |
| Zgony wczesne<br>(w okresie 60 dni) | Vyxeos®            | 81 | 12 (14,8) | 0,92 (0,33; 2,53) |
|                                     | Leczenie ratunkowe | 44 | 7 (15,9)  |                   |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetek wczesnych zgonów zdefiniowanych jako śmiertelność w okresie 30 dni od rozpoczęcia leczenia wynosił 7,4% vs 4,5% odpowiednio dla ramienia interwencji i komparatora. Podobnie odsetek zgonów w okresie 60 dni od rozpoczęcia leczenia wynosił odpowiednio 14,8% vs 15,9%. Przyczyną zgonów, które wystąpiły w ramieniu Vyxeos® w ciągu 60 dni była infekcja (8 pacjentów), progresja choroby, ostra niewydolność oddechowa, krwotok w obrębie CNS spowodowany upadkiem i urazem głowy oraz nagła śmierć sercowa (po 1 pacjencie każde). Przyczyną zgonów wśród pacjentów z ramienia kontrolnego, które wystąpiły w ciągu 60 dni była powikłana infekcja (4 pacjentów), postęp choroby (2 pacjentów), ponadto u jednego chorego nie ustalono przyczyny zgonu.

### 4.3.2.1 Poszczególne zdarzenia niepożądane w $\geq 3$ w stopniu nasilenia

Tabela poniżej prezentuje dane dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w  $\geq 3$  stopniu nasilenia.

Tabela 22. Poszczególne zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  w stopniu nasilenia: Vyxeos® vs leczenie ratunkowe (Cortes 2015)

| Punkt końcowy           | Interwencja | N  | n (%)   | OR (95% CI)*      |
|-------------------------|-------------|----|---------|-------------------|
| Gorączka neutropeniczna | Vyxeos®     | 81 | 44 (54) | 2,30 (1,07; 4,92) |

| Punkt końcowy                       | Interwencja        | N  | n (%)   | OR (95% CI)*                                  |
|-------------------------------------|--------------------|----|---------|---|
|                                     | Leczenie ratunkowe | 44 | 15 (34) |   |
| Bakteremia                          | Vyxeos®            | 81 | 24 (30) | 0,55 (0,26; 1,19)                             |
|                                     | Leczenie ratunkowe | 44 | 19 (43) |   |
| Zapalenie płuc                      | Vyxeos®            | 81 | 18 (22) | 2,86 (0,90; 9,06)                             |
|                                     | Leczenie ratunkowe | 44 | 4 (9)   |   |
| Sepsa                               | Vyxeos®            | 81 | 11 (14) | 2,15 (0,57; 8,15)                             |
|                                     | Leczenie ratunkowe | 44 | 3 (7)   |   |
| Zmęczenie                           | Vyxeos®            | 81 | 12 (15) | 7,48 (0,94; 59,58)                            |
|                                     | Leczenie ratunkowe | 44 | 1 (2)   |   |
| Zakażenie dróg moczowych            | Vyxeos®            | 81 | 5 (6)   | 0,51 (0,14; 1,88)                             |
|                                     | Leczenie ratunkowe | 44 | 5 (11)  |   |
| Hipokalemia                         | Vyxeos®            | 81 | 7 (9)   | 1,29 (0,32; 5,27)                             |
|                                     | Leczenie ratunkowe | 44 | 3 (7)   |   |
| Wysypka                             | Vyxeos®            | 81 | 9 (11)  | Nie oszacowano – brak zdarzeń w jednej z grup |
|                                     | Leczenie ratunkowe | 44 | 0 (0,0) |   |
| Gorączka                            | Vyxeos®            | 81 | 7 (9)   | 4,07 (0,48; 34,19)                            |
|                                     | Leczenie ratunkowe | 44 | 1 (2)   |   |
| Ostra niewydolność nerek            | Vyxeos®            | 81 | 4 (5)   | 0,71 (0,15; 3,33)                             |
|                                     | Leczenie ratunkowe | 44 | 3 (7)   |   |
| Nadciśnienie                        | Vyxeos®            | 81 | 4 (5)   | 0,71 (0,15; 3,33)                             |
|                                     | Leczenie ratunkowe | 44 | 3 (7)   |   |
| Progresja choroby                   | Vyxeos®            | 81 | 5 (6)   | 1,38 (0,26; 7,43)                             |
|                                     | Leczenie ratunkowe | 44 | 2 (5)   |   |
| Zapalenie podskórnej tkanki łącznej | Vyxeos®            | 81 | 4 (5)   | 1,09 (0,19; 6,21)                             |
|                                     | Leczenie ratunkowe | 44 | 2 (5)   |   |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Terapia Vyxeos® w porównaniu do leczenia ratunkowego związana jest z dłuższym czasem do wystąpienia normalizacji liczby neutrofilów (definiowany jako liczba neutrofilów >1000/mL) jak również płytek krwi (definiowany jako liczba płytek krwi >100 000/mL). Czas do wystąpienia normalizacji liczby neutrofilów wynosił odpowiednio w grupie Vyxeos® - 42 dni, podczas gdy w ramieniu kontroli - 34 dni. Podobnie czas do uzyskania odpowiedniego poziomu płytek krwi wynosił 45 dni dla grupy Vyxeos®, natomiast w grupie kontrolnej analogiczny czas wynosił 35 dni.

Dłuższy czas wymagany do osiągnięcia normalizacji parametrów hematologicznych skutkowało większą liczbą zdarzeń niepożądanych związanych z infekcjami, w tym gorączką neutropeniczną, bakteriami, zapaleniem płuc, sepsą, zakażeniem dróg moczowych, gorączką i zapaleniem tkanki łącznej w grupie Vyxeos®. Nie przełożyło się to jednak na większy odsetek zgonów związanych z zakażeniem występujących do 60 dnia, który wynosił 9,9% w ramieniu Vyxeos® oraz 9,1% w ramieniu kontrolnym.

Analizując częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych występujących w co najmniej 3 stopniu nasilenia pomiędzy ramionami badania nie stwierdzono istotnych różnic, z wyjątkiem istotnie większego ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej w grupie chorych poddanych terapii Vyxeos®.

## 6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO VYXEOS® W LECZENIU NOWO ROZPOZNANEJ OSTREJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ ZALEŻNEJ OD TERAPII LUB NOWO ROZPOZNANEJ OSTREJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ Z CECHAMI ZALEŻNYMI OD MIELODYSPLAZJI

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono streszczenie konferencyjne o akronimie NCT02533115 [35, 36] prezentujące wyniki otwartego badania IV fazy typu *expanded access* opisujące wyniki efektywności praktycznej Vyxeos® w populacji chorych z t-AML oraz AML-MRC.

Do badania włączono 52 pacjentów z nowo rozpoznaną sAML oraz high risk AML (zdefiniowaną jako t-AML oraz AML z udokumentowaną historią MDS, CMML, lub *de novo* AML z kariotypem wskazującym określone nieprawidłowości współdzielone z MDS, związane z gorszym rokowaniem) w wieku 60-75 lat. Populacja chorych włączonych do badania odpowiadała populacji chorych włączonych do badania 301. Pacjenci otrzymywali do dwóch cykli leczenia indukującego Vyxeos® -100 U/m<sup>2</sup> (CYT: 100 mg/m<sup>2</sup> + DNR 44 mg/m<sup>2</sup>) w dniach 1, 3 oraz 5 I cyklu oraz w dniach 3 i 5 II cyklu. Pierwszorzędownym punktem końcowym badaniu była ocena bezpieczeństwa, drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę wskaźników remisji choroby (w tym całkowitej remisji choroby).

Łącznie 52 chorych przyjęło co najmniej jedną dawkę Vyxeos® i zostało włączonych do oceny bezpieczeństwa. Mediana wieku chorych włączonych do oceny bezpieczeństwa wynosiła 70 lat (zakres: 55-75), 23% chorych charakteryzowało się umiarkowaną sprawnością ogólną (wynik w skali ECOG: 2). Mediana czasu od rozpoznania wynosi 0,30 miesiąca (zakres: 0.03-36.14). Pacjenci z AML-MRC oraz t-AML stanowili odpowiednio 77% oraz 23% populacji uwzględnionej w ramach analizy wyników. Wszyscy pacjenci otrzymali 1 cykl indukcji remisji, 25% otrzymało 2 cykle indukcji, 17%, 8%, 4% i 2% pacjentów otrzymało odpowiednio 1, 2, 3 i 4 cykle konsolidacji.

Wyniki analizy skuteczności wskazują, iż leczenie Vyxeos® pozwoliło na uzyskanie remisji choroby ogółem u 44% (95% CI: 31; 59) chorych. Całkowita remisja ogółem wstąpiła u 29% chorych (95% CI: 17; 43), podczas gdy 15% (95% CI: 7; 28) chorych doświadczyło całkowitej remisji z niecałkowitą regeneracją neutrofilii lub płytek krwi. Mediana czasu trwania remisji ogółem wynosiła 37 dni (zakres: 15-72). W momencie zakończenia badania 47 (90%) chorych pozostawało przy życiu, u 11 (21%) zastosowano przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego.

Częstość oraz rodzaj zdarzeń niepożądanych towarzyszących terapii Vyxeos® jest zbliżona do tego jaki obserwowano w badaniu 301. Wczesna śmiertelność (definiowana jako zgony występujące w okresie do 60 dni od momentu rozpoczęcia leczenia) wystąpiła u 6% chorych leczonych Vyxeos®. Pojawiające się lub nasilające się w trakcie leczenia zdarzenia niepożądane (TEAE) wystąpiły u 96% pacjentów, Odsetek chorych, u których TEAE uznane zostały jako związane z zastosowanym leczeniem wynosił 44%. Dwóch pacjentów (4%) zaprzestało leczenia z powodu AE (zmniejszenie frakcji wyrzutowej i krwotok śródczaszkowy [n = 1 każdy]). U 5 chorych (10%) odnotowano zdarzenia niepożądane w stopniu 5 nasilenia (progresja choroby, zespół dysfunkcji wielonarządowej, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zgon na skutek aspiracji i krwotok wewnątrzczaszkowy (n = 1 każdy)).

Tabela 23. Skuteczność i bezpieczeństwo Vyxeos® (NCT02533115)

| Punkt końcowy          | N  | n (%)   |
|------------------------|----|---------|
| Remisja choroby, n (%) |    | 23 (44) |
| Zgony, n (%)           | 52 | 15 (29) |
|                        |    | 8 (15)  |



| Punkt końcowy          |                         | N  | n (%)   |
|------------------------|-------------------------|----|---------|
| Zgony, n (%)           | 30-dniowa śmiertelność  | 52 | 0 (0)   |
|                        | 60-dniowa śmiertelność  |    | 3 (6)   |
| Ciężkie TEAE**, n (%)  | Ogółem                  | 52 | 30 (58) |
|                        | Gorączka neutropeniczna |    | 10 (19) |
|                        | Zapalenie płuc          |    | 5 (10)  |
|                        | Infekcje                |    | 4 (8)   |
|                        | Hypoksja                |    | 3 (6)   |
|                        | Niewydolność oddechowa  |    | 3 (6)   |
| TEAE ¾ stopnia*, n (%) | Ogółem                  | 52 | 45 (87) |
|                        | Gorączka neutropeniczna |    | 40 (77) |
|                        | Hypoksja                |    | 12 (23) |
|                        | Zapalenie płuc          |    | 7 (13)  |
|                        | Zapalenie płuc          |    | 7 (13)  |

\*AE ¾ stopnia występujące u powyżej 10% chorych; \*\* ciężkie AE występujące u powyżej 5% chorych

## 7. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO VYXEOS®

### 7.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest produkt leczniczy Vyxeos® (CPX-351) w monoterapii dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii lub nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [37] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Vyxeos® biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa terapii.

### 7.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Vyxeos®.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [37] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [38] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Vyxeos®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>), *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* [<http://www.urpl.gov.pl/>] oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre*.

Dodatkowo, autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa dopuszczono możliwość włączenia badań bez grupy kontrolnej jak również metaanaliz prezentujących dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia Vyxeos®.

### 7.3. Opis technologii CombiPlex®

**Produkt leczniczy Vyxeos® stanowi liposomalną kombinację cytarabiny i daunorubicyny, jest pierwszym klinicznym przykładem zastosowania technologii CombiPlex®.**

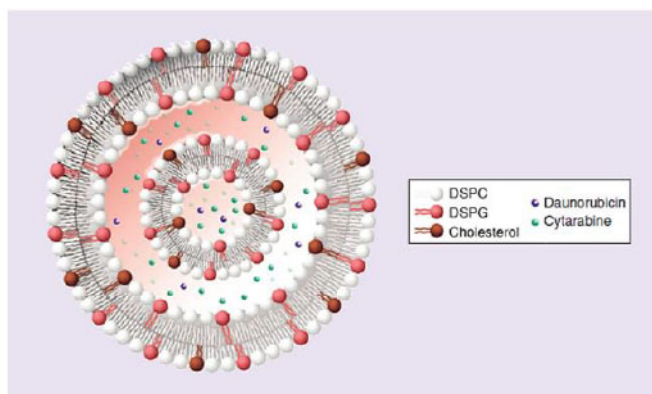
Najważniejszymi zaletami kompozycji liposomowej w porównaniu do tradycyjnego modelu podawania tych substancji czynnych są:

- Uzyskanie i utrzymanie **synergistycznego stosunku molowego obydwu substancji przez ponad 24 godziny w osoczu po iniekcji dożyłnej;**
- **Kumulowanie się leku w komórkach blastów w dużych stężeniach w szpiku kostnym;**
- **Wydłużenie okresu półtrwania leku w osoczu;**
- **Skrócenie czasu podawania leku.**

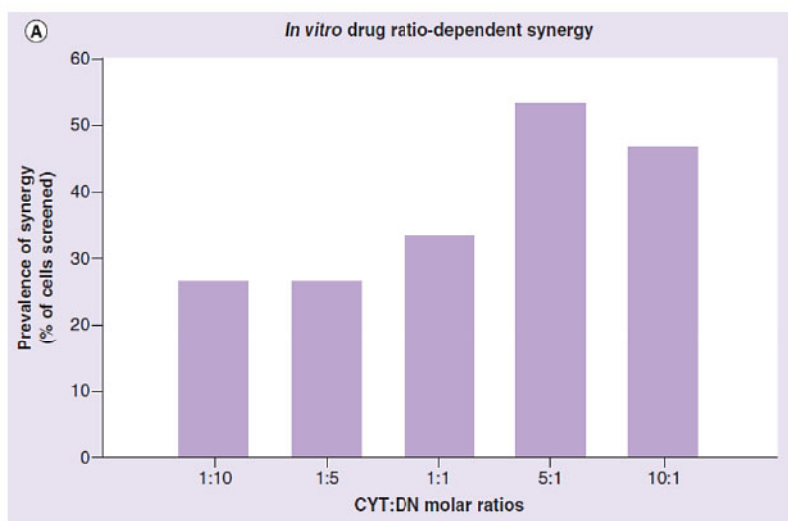
Od niespełna pół wieku terapia skojarzona składająca się z cytarabiny i antracykliny (np. daunorubicyna) czyli tak zwany schemat DA 3+7 stanowi standard leczenia pacjentów chorych na AML na całym świecie. Optymalizacja schematu dawkowania DA 3+7 zajęła badaczom ponad 20 lat, a prowadzenie technologii CombiPlex istotnie poprawiło parametry leków. W toku wieloletnich badań klinicznych określono, iż najbardziej optymalny stosunek molowy wynoszący **5: 1 (cytarabina : daunorubicyna) cechuje się maksymalną aktywnością synergistyczną i minimalną aktywnością antagonistyczną**, w porównaniu z innymi badanymi stosunkami. W celu zapewnienia stałego stosunku molowego oraz prewencji niezależnej i odmiennej eliminacji oraz metabolizmu cytarabiny i daunorubicyny w Vyxeos® obydwa leki są zamknięte w liposomach o strukturze bilamelarnej, których średnica wynosi 100 nm.

Po podaniu we wlewie dożylnym liposomy Vyxeos® wykazują wydłużony okres półtrwania w osoczu, przy czym ponad 99% daunorubicyny i cytarabiny obecnej w osoczu pozostaje zamknięta w liposomach. W oparciu o badania na modelach zwierzęcych ustalono **że liposomy zawierające Vyxeos® są kumulowane i utrzymują się w dużych stężeniach w szpiku kostnym**, gdzie są głównie wychwytywane w niezmienionej postaci przez komórki białaczkowe w aktywnym procesie wchłaniania. Przykładowo w badaniu na modelu mysim wskazano, iż u osobników z białaczką liposomy były wychwytywane przez komórki białaczkowe w większym stopniu niż przez zdrowe komórki szpiku kostnego. Po wnikięciu do komórki, liposomy Vyxeos® są rozkładane i uwalniają wewnątrzkomórkowo daunorubicynę i cytarabinę umożliwiając produktom leczniczym wywieranie **skojarzonego działania przeciwnowotworowego** [1].

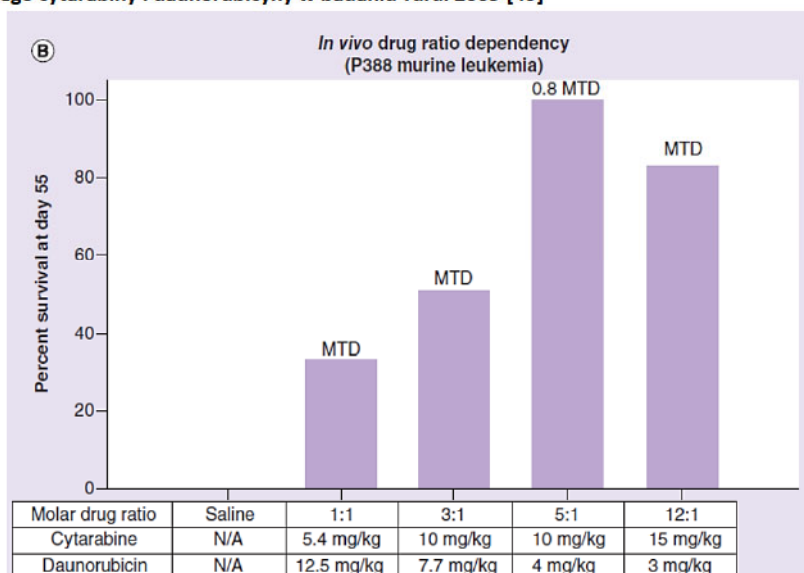
Rysunek 11. Schemat budowy cząsteczki Vyxeos®



Rysunek 12. Zależność efektu synergistycznego cytarabiny i daunorubicynu od stosunku molowego, badana na komórkach P388 mysiej białaczki limfocytowej i komórkach HL60 ludzkiej ostrej białaczki pro-mielocytowej, w badaniu Tardi 2009 [45]



Rysunek 13. Przeżycie całkowite w 55 dniu po podaniu Vyxeos® myszom BDF-1 (model P388 białaczki), w zależności od stosunku molowego cytarabiny i daunorubicynu w badaniu Tardi 2009 [45]

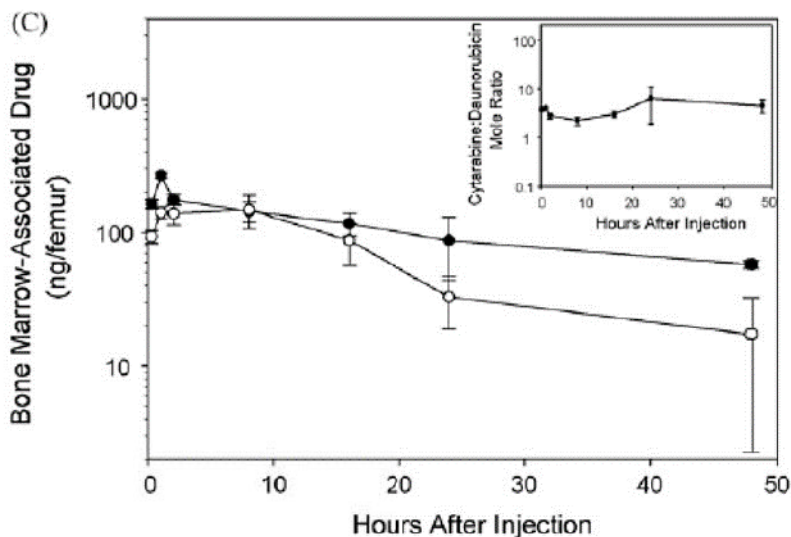




Kolejno wykazano, że stosunek molowy 5:1 cytarabiny do daunorubicyny, który pozwala na uzyskanie najlepszego efektu synergistycznego, jednocześnie przekłada się na najlepszy efekt kliniczny. Myszy, którym podawano Vyxeos® w stosunku molowym 5:1 przeżywały najdłużej [45].

W innym badaniu *Tardi 2009* wykazano na mysim modelu, że poziom cytarabiny i daunorubicyny w szpiku kostnym po 16 godzinach od podania Vyxeos® (stosunek molowy 5:1) spadł odpowiednio o 26% i o 6% (w porównaniu z wartością po 15 minutach). Jednocześnie poziom w osoczu cytarabiny spadł o 75%, a daunorubicyny o 80%. **Po 48 godzinach od podania Vyxeos® poziom cytarabiny w szpiku kostnym był 3 razy większy, a daunorubicyny 8 razy większy, w porównaniu z poziomem w osoczu. Stosunek molowy cytarabiny do daunorubicyny utrzymywał się na poziomie 5:1 przez ponad 48 godzin [45].**

Rysunek 14. Poziom cytarabiny (●) oraz daunorubicyny (○) w szpiku kostnym oraz ich stosunek molowy w czasie, w mysim modelu białaczki, w badaniu *Tardi 2009* [30]



Utrzymywanie się synergistycznego stosunku molowego 5:1 cytarabiny do daunorubicyny w Vyxeos® zostało również potwierdzone w badaniu klinicznym I fazy *Feldman 2011* [46, 47]. Celem tego badania było określenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD) oraz farmakokinetyki Vyxeos®. Lek podawany był w Indukcji w 1, 3 i 5 dniu jako 90 minutowa infuzja 48 pacjentom z nawrotową/oporną AML lub mielodysplazją wysokiego ryzyka. Średni okres półtrwania wynosił 31,1 godziny (cytarabina) i 21,9 godziny (daunorubicyna), a oba leki i ich metabolity były wykrywalne >7 dni po ostatniej dawce. **Docelowy stosunek molowy 5: 1 był utrzymywany do 24 godzin.**

Podsumowując, wysoki synergizm działania oraz poprawa wartości parametrów farmakokinetycznych leku uzyskana dzięki technologii CombiPlex® przełożyła się na skrócenie czasu podawania Vyxeos® z infuzji ciągłej do kilku godzin [45].

#### 7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Vyxeos [44].

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono uwzględniając następujący podział: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabela 24. Częstość występowania działań niepożądanych opisanych w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych Vyxeos® (n=375)

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA                         | ADR ogółem (%)   | ADR ≥3 stopnia nasilenia   |
|--|--|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                             | <u>Bardzo często:</u><br>Zakażenie (78,1)  | <u>Bardzo często:</u><br>Zakażenie (58,7)  |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | <u>Bardzo często:</u><br>Gorączka neutropeniczna (63,5)<br><u>Często:</u><br>Małopłytkowość (4,5)<br>Neutropenia (3,7)<br>Niedokrwistość (3,2)                   | <u>Bardzo często:</u><br>Gorączka neutropeniczna (62,4)<br><u>Często:</u><br>Małopłytkowość (3,7)<br>Neutropenia (3,5)<br>Niedokrwistość (2,1)                                       |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | <u>Bardzo często:</u><br>Nadwrażliwość (66,9)  | <u>Bardzo często:</u><br>Nadwrażliwość (9,1)   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | <u>Często:</u><br>Zespół rozpadu guza (7,5)  | <u>Często:</u><br>Zespół rozpadu guza (2,7)  |
| Zaburzenia psychiczne  | <u>Bardzo często:</u><br>Zaburzenia snu (25,1)<br>Niepokój (17,3)<br>Delirium (15,5)   | <u>Często:</u> Delirium (2,4)<br><u>Niezbyt często:</u><br>Zaburzenia snu (0,5)  |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | <u>Bardzo często:</u><br>Ból głowy (32,3)<br>Zawroty głowy (23,2)  | <u>Często:</u><br>Ból głowy (1,1)<br><u>Niezbyt często:</u><br>Zawroty głowy (0,8)   |
| Zaburzenia oka   | <u>Bardzo często:</u><br>Zaburzenia widzenia (10,4)  | <u>Niezbyt często:</u><br>Zaburzenia widzenia (0,3)  |
| Zaburzenia serca   | <u>Bardzo często:</u><br>Kardiotoksyczność (72),<br>Arytmia (30,4)<br>Ból w klatce piersiowej (17,6)   | <u>Bardzo często:</u><br>Kardiotoksyczność (18,7)<br><u>Często:</u><br>Nadciśnienie (6,9)<br>Hipotensja (4,5)  |
| Zaburzenia naczyniowe  | <u>Bardzo często:</u><br>Krwotok (69,1)<br>Hipotensja (23,7)<br>Nadciśnienie (17,3)  | <u>Bardzo często:</u><br>Krwotok (13,1)<br><u>Często:</u><br>Nadciśnienie (6,9)<br>Hipotensja (4,5)  |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | <u>Bardzo często:</u> Duszność (36,5)<br>Kaszel (33,9)<br>Wysiek opłucnowy (13,9)  | <u>Bardzo często:</u><br>Duszność (13,1)<br><u>Często:</u><br>Wysiek opłucnowy (0,8)   |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | <u>Bardzo często:</u><br>Nudności (51,7)<br>Biegunka/zapalenie jelita grubego (49,9)<br>Zapalenie błon śluzowych (49,9)<br>Zaparcia (42,7)<br>Ból brzucha (36,3) | <u>Bardzo często:</u><br>Biegunka/zapalenie jelita grubego (6,1)<br>Zapalenie błon śluzowych (2,1)<br>Obniżone łaknienie (1,6)<br>Zaparcia (1,1)<br>Nudności (1,1)<br><u>Często:</u> |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA            | ADR ogółem (%)   | ADR ≥3 stopnia nasilenia  |
|---|--|---|
|   | Obniżone łaknienie (33,9)<br>Wymioty (27,7)<br><u>Często:</u><br>Dyspepsja (9,6)   | Dyspepsja (0,5)<br>Wymioty (0,3)  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | <u>Bardzo często:</u><br>Świąd (17,3)<br>Hyperhydroza (10,1)<br><u>Często:</u><br>Nocne poty (8,3)<br>Łysienie (3,2)<br><u>Niezbyt często:</u><br>Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (0,8) | <u>Niezbyt często:</u><br>Hyperhydroza (0,3)  |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | <u>Bardzo często:</u><br>Ból mięśniowo-szkieletowy (44,5)  | <u>Często:</u><br>Ból mięśniowo-szkieletowy (5,1)   |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | <u>Bardzo często:</u><br>Niewydolność nerek (10,4)   | <u>Często:</u><br>Niewydolność nerek (6,4)  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | <u>Bardzo często:</u> Obrzęk (52,3)<br>Zmęczenie (46,4)<br>Dreszcze (31,2)<br>Gorączka (29,6)  | <u>Bardzo często:</u><br>Zmęczenie (10,4)<br><u>Często:</u><br>Gorączka (3,2)<br>Obrzęk (2,7)<br><u>Niezbyt często:</u><br>Dreszcze (0,3) |

\* przypadki „Arytmii” obejmowały migotanie przedsionków, bradykardię oraz częstoskurcz,

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym bez względu na stopień nasilenia była zakażenia, nadwrażliwość, kardi toksyczność oraz gorączka neutropeniczna. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi występującymi w co najmniej 3 stopniu nasilenia były zakażenie (58,7%), gorączka neutropeniczna (62,4%) oraz kardi toksyczność (18,7%).

#### Zakażenia

Ze względu na neutropenię występującą podczas stosowania produktu Vyxeos, zakażenia różnego rodzaju są bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi. Zapalenie płuc, posocznica i bakteriemia były najczęściej obserwowanymi ciężkimi zakażeniami w populacji objętej badaniami klinicznymi. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych obejmujących zakażenia wyniosła 78,1%; odsetek zakażeń innych niż ciężkie wyniósł 73,1%, odsetek ciężkich zakażeń wyniósł 28,5%; odsetek zakażeń prowadzących do zaprzestania leczenia wyniósł 0,5%. Odsetek zakażeń prowadzących do zgonu wyniósł 6,9%. Zakażenia ze skutkiem śmiertelnym obejmowały posocznice i zapalenie płuc.

#### Krwotok

Ze względu na małopłytkowość występującą podczas stosowania produktu Vyxeos, w badaniach klinicznych obserwowano zdarzenia niepożądane obejmujące różnego rodzaju krwotoki. Najczęściej występującym rodzajem krwotoku było krwawienie z nosa, przy czym większości z nich nie uważano za zdarzenie ciężkie (29,1%). Częstość występowania działań niepożądanych, obejmujących krwotoki wyniosła 69,1%; odsetek krwotoków innych niż ciężkie wyniósł 67,2%; odsetek ciężkich krwotoków wyniósł 5,6%; odsetek krwotoków prowadzących do zaprzestania leczenia wyniósł 0. Odsetek krwotoków prowadzących do zgonu wyniósł 2,1%. U pacjentów



leczonych produktem Vyxeos opisywano ciężkie lub prowadzące do zgonu przypadki krwotoków, w tym krwotoki do ośrodkowego układu nerwowego ze skutkiem śmiertelnym, związane z ciężką małopłytkowością.

#### *Kardiotoksyczność*

W badaniach klinicznych produktu Vyxeos obserwowano przypadki kardiotoksyczności. Najczęściej zgłaszanymi przypadkami ciężkich zdarzeń niepożądanych były zmniejszenie frakcji wyrzutowej i zastoinowa niewydolność serca. Kardiotoksyczność to znane ryzyko związane ze stosowaniem antracyklin. Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych obejmujących kardiotoksyczność wyniosła 72,0%; odsetek przypadków kardiotoksyczności innych niż ciężkie wyniósł 68,5%; odsetek ciężkich przypadków kardiotoksyczności wyniósł 9,1%; odsetek przypadków kardiotoksyczności prowadzących do zaprzestania leczenia wyniósł 0,5%. Odsetek przypadków kardiotoksyczności prowadzących do zgonu wyniósł 0,5%. Zatrzymanie krążenia zostało opisane jako zdarzenie niepożądane ze skutkiem śmiertelnym. U pacjenta wystąpiła małopłytkowość i neutropenia, które przyczyniły się do zatrzymania krążenia.

#### *Nadwrażliwość*

W badaniach klinicznych produktu Vyxeos reakcje nadwrażliwości były bardzo często występującymi zdarzeniami niepożądanymi. Najczęściej zgłaszanym rodzajem nadwrażliwości była wysypka, przy czym większość przypadków nie była uznawana za zdarzenia ciężkie (38,9%). Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych obejmujących nadwrażliwość wyniosła 66,9%; odsetek przypadków nadwrażliwości innych niż ciężkie wyniósł 66,4%, z czego 38,9% to przypadki wysypki; odsetek ciężkich przypadków nadwrażliwości wyniósł 1,1%; częstość występowania przypadków nadwrażliwości prowadzących do zaprzestania leczenia wyniósł 0. Częstość występowania przypadków nadwrażliwości prowadzących do zgonu wyniosła 0.

### **7.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, WHO UMC i URPL**

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [37] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [38], przeprowadzono identyfikację zdarzeń niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych FDA (ang. *Food and Drug Administration*) [40], EMA (ang. *European Medicines Agency*) [39], WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre*) oraz URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) [41]. Wyszukiwanie przeprowadzono wprowadzając do okienka wyszukiwania nazwę handlową produktu leczniczego tj. Vyxeos®. Zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa aktualne są na dzień 24.10.2019 r.

Na stronach FDA, EMA, oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

### **7.6. Ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyxeos® na podstawie wyników wybranych badań klinicznych**

Zidentyfikowano dwa dodatkowe badania kliniczne bez grupy kontrolnej *Study 101 (Feldman 2011 [46,47])* oraz *Study 206 (Lin 2019 [48])* spełniające kryteria włączenia do poszerzonej oceny bezpieczeństwa Vyxeos®.

Badanie 101 (*Feldman 2011*) jest j, badaniem I fazy bez grupy kontrolnej, przeprowadzonym w celu określenia maksymalnej tolerowanej dawki (ang. *maximum-tolerated dose*, MTD) Vyxeos® oraz jego farmakokinetyki w grupie dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową ostrą białaczką szpikową (AML) lub ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL). W badaniu wzięło udział 48 pacjentów ze schorzeniami hematologicznymi, u 43 rozpoznano ostrą białaczkę szpikową, trzem postawiono diagnozę ostrej białaczki limfoblastycznej, podczas gdy ostatni dwaj chorzy doświadczyli wystąpienia zespołu mieloblastycznego. Mediana wieku w momencie włączenia do badania wyniosła 62 lata (przedział: 23 – 81 lat). Indukcję rozpoczęto od dawki Vyxeos® wynoszącej



3 U/m<sup>2</sup>. U każdego kolejnego pacjenta dawka była podwajana, aż do momentu wystąpienia efektu farmakodynamicznego (zdarzenie niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia związane z leczeniem, zmniejszenie liczby blastów w szpiku kostnym lub komórkowości szpiku kostnego, oznaczone w 14 dniu cyklu). Podwajanie dawki zastosowano u 8 kolejnych pacjentów. Zakres dawek wyniósł 8-24 U/m<sup>2</sup>. U następnych pacjentów zwiększano dawkę o 33% do momentu wystąpienia toksyczności (ang. *dose limiting toxicity*, DLT). Celem badania było określenie maksymalnej tolerowanej dawki (ang. *maximum-tolerated dose*, MTD), toksyczności ograniczającej dawkę (ang. *dose-limiting toxicity*, DLT) oraz ogólna ocena bezpieczeństwa terapii.

W trakcie badania odnotowano 35 przypadków zgonu. Przyczyną zgonu u 26 (74,3%) chorych była progresja choroby, ponadto 6 zgonów (12,5%) wystąpiło w ciągu pierwszych 30 dni leczenia. Czterech pacjentów przerwało leczenie po ukończeniu jednego kursu indukcyjnego z powodu zdarzeń niepożądanych, które nie były związane z leczeniem. Zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia to krwotok w obrębie pnia mózgu (1 pacjent, otrzymywał dawkę 43 U/m<sup>2</sup>), postępująca białaczka (1 pacjent), wysięk osierdziowy (1 pacjent) i zapalenie płuc/bakteriemia gronkowcowa (1 pacjent, otrzymywał dawkę 101 U/m<sup>2</sup>).

U każdego pacjenta wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Częstość i ciężkość zdarzeń niepożądanych były zależne od dawki. W grupie pacjentów otrzymujących wyższe dawki obserwowano wyższy odsetek przerwania leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany była neutropenia i małopłytkowość, które przebiegały z epizodami gorączki, powikłaniami infekcyjnymi i epizodami krwawienia. Inne, niehematologiczne zdarzenia niepożądane były stosunkowo łagodne. Nudności i wymioty były dobrze kontrolowane za pomocą leków przeciwwymiotnych. Wysypkę grudkowo-plamkową, pojawiającą się w ciągu pierwszego tygodnia leczenia, obserwowano u 71% pacjentów, z czego u 3 (6%) chorych wystąpiła ona w 3 stopniu nasilenia. Łagodny świąd odnotowano u 5 pacjentów.

Tabela 25. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane w  $\geq 3$  stopnia nasilenia (Feldman 2011)

| Punkt końcowy                           | Zakres dawek                    |                                 |                                 |                                 |                                  |                                 |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
|   | 3-24 U/m <sup>2</sup><br>n=8    |                                 | 32-76 U/m <sup>2</sup><br>n=14  |                                 | 101-134 U/m <sup>2</sup><br>n=26 |                                 |
|   | 3 stopień<br>nasilenia<br>n (%) | 4 stopień<br>nasilenia<br>n (%) | 3 stopień<br>nasilenia<br>n (%) | 4 stopień<br>nasilenia<br>n (%) | 3 stopień<br>nasilenia<br>n (%)  | 4 stopień<br>nasilenia<br>n (%) |
| Zapalenie śluzówki                      | -                               | -                               | -                               | -                               | 1 (3,8)                          | -                               |
| Biegunka                                | -                               | -                               | -                               | -                               | -                                | -                               |
| Nudności                                | -                               | -                               | -                               | -                               | -                                | -                               |
| Wymioty                                 | -                               | -                               | -                               | -                               | -                                | -                               |
| Wysypka                                 | -                               | -                               | 1 (7,1)                         | -                               | 2 (7,7)                          | -                               |
| Łysienie                                | -                               | -                               | -                               | -                               | -                                | -                               |
| Fracja wyrzutowa<br>lewej komory (LVEF) | -                               | -                               | -                               | -                               | 2 (7,7)                          | -                               |
| Kreatynina                              | -                               | -                               | -                               | -                               | -                                | -                               |
| Bilirubina                              | -                               | -                               | -                               | -                               | 1 (3,8)                          | -                               |
| Podwyższony poziom<br>ASPAT/ALAT        | -                               | -                               | -                               | -                               | 2 (7,7)                          | -                               |

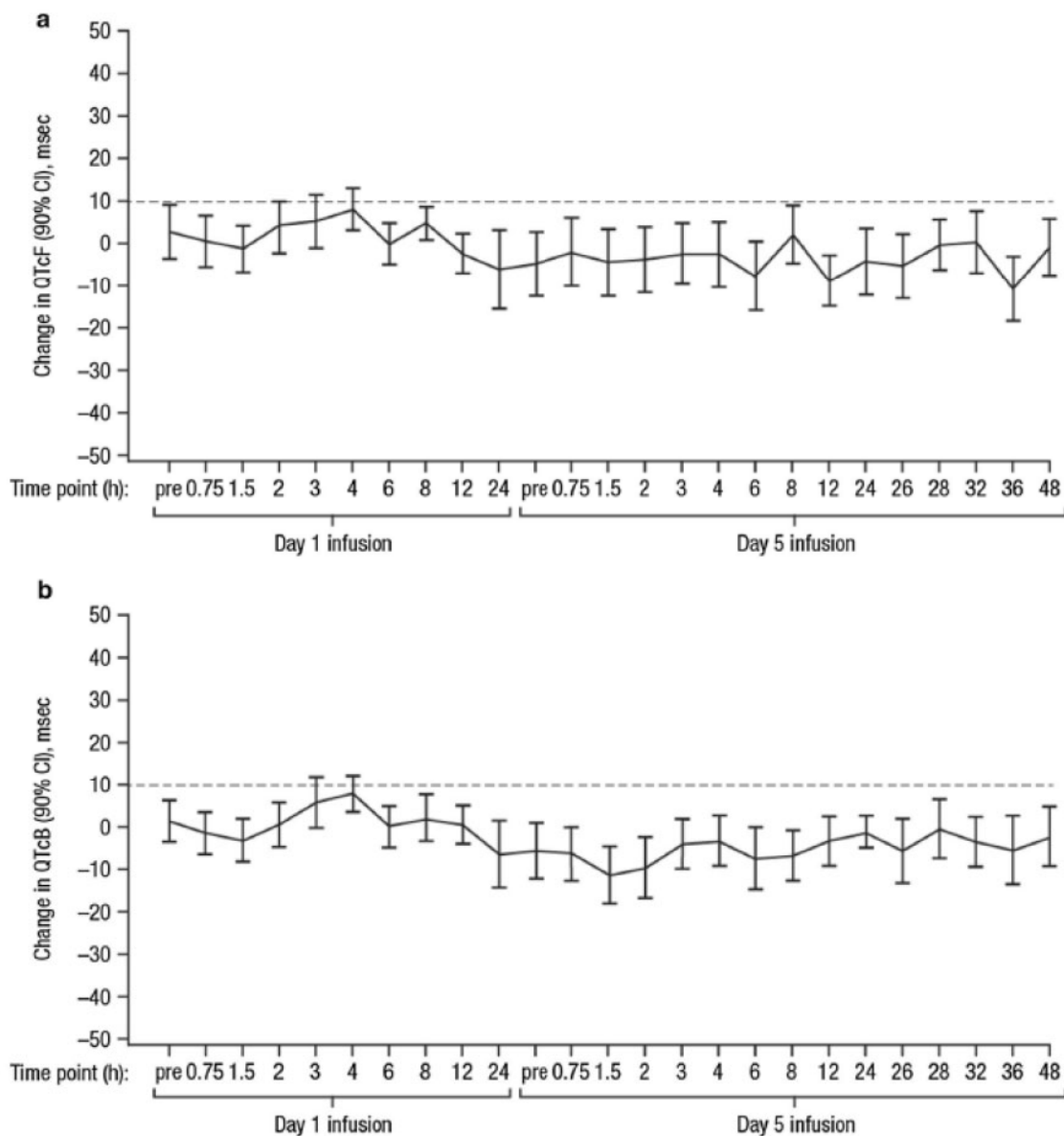
Wyjściową frakcję wyrzutową lewej komory serca (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) oceniano u wszystkich pacjentów, natomiast po zakończeniu badania LVEF została oceniona u 23 chorych. Spośród nich, u 12 skumulowana dawka daunorubicyny (w tym daunorubicynę pochodzącą z Vyxeos®) wyniosła > 400 mg/m<sup>2</sup>, natomiast pozostałych 11 otrzymało dawkę łączną nie przekraczającą 400 mg/m<sup>2</sup>. Zastoinowa niewydolność serca wystąpiła u dwóch pacjentów, u których po leczeniu produktem leczniczym Vyxeos® skumulowana dawka leku wynosiła odpowiednio 546 i 966 mg/m<sup>2</sup>. Ponadto, u 3 pacjentów odnotowano spadek LVEF o ≥10%. Skumulowana dawka daunorubicyny dla tych pacjentów wyniosła 439, 357 i 95 mg/m<sup>2</sup>.

U żadnego pacjenta nie zaobserwowano nieprawidłowego poziomu kreatyniny. Podobnie, u żadnego z pacjentów nie odnotowano zdarzeń niepożądanych 4 stopnia nasilenia związanych z upośledzeniem funkcji wątroby. Nieprawidłowości występujące w 3 stopniu nasilenia zaobserwowano u pojedynczych pacjentów i dotyczyły one zmian poziomu bilirubiny, ASPAT i ALAT.

Badanie 206 (*Lin 2019*) to prospektywne, otwarte badanie kliniczne II fazy, bez grupy kontrolnej, którego celem była ocena wpływu podania Vyxeos® w dawce 100 U/m<sup>2</sup> p.c. na repolaryzację serca oraz niewydolność nerek. Do badania włączono 26 pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub ostrą białaczką limfoblastyczną, z prawidłowymi parametrami czynności serca (LVEF\* ≥ 50%, QTcF<sup>^</sup> < 470 ms) oraz niskim ryzykiem wystąpienia niewydolności wątroby (wynik w skali Child-Pugh <7).

Wyniki badania wskazują, iż leczenie Vyxeos® nie wpływa na parametry pracy serca w tym na odcinek QT. Wielkość wszystkich raportowanych zmian nie była mniejsza niż 10 ms we wszystkich punktach czasowych pomiaru, podczas gdy górna granica przedziału ufności dla 90% CI jedynie dwukrotnie osiągnęła wartość poniżej 10 ms, a zmiana ta nie była istotna statystycznie. U żadnego pacjenta średnia zmiana wartości QTcF nie przekraczała 60 ms w stosunku do wartości wyjściowej, jak również wartości 500 ms ogółem. Podobnie, nie zaobserwowano również aby podanie Vyxeos® wpłynęło na tętno oraz interwał QRS i PR. U żadnego z chorych tętno nie spadło poniżej wartości 50 uderzeń na minutę, 7 pacjentów doświadczyło 20% wzrostu tętna, osiągając wartość powyżej 100 uderzeń na minutę.

Rysunek 15. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej dla parametrów QTcF (a) i QTcB (b) (Lin 2019)



Ponadto nie zaobserwowano aby w grupie chorych z niewydolnością nerek farmakokinetyka leku była odmienna od tej raportowanej dla chorych z prawidłową funkcją nerek. Pacjenci z umiarkowanym upośledzeniem (eGFR = 30-59 ml/min/1,73 m) czynność nerek wykazywali podobną ekspozycję na lek w porównaniu do chorych z łagodną i prawidłową czynnością nerek. Podsumowując podanie Vyxeos® nie zwiększa ryzyka wystąpienia istotnego wydłużenia odcinka QT jak również nie wymaga redukcji dawkowania u chorych z upośledzeniem funkcji nerek.

W trakcie badania oceniano również występowanie poszczególnych działań niepożądanych, wszyscy pacjenci doświadczyli zdarzeń niepożądanych, przy czym nie odnotowano przypadków przerwania leczenia z powodu AE. U jednego chorego wystąpiło kołatanie serca stopnia 1, które opóźniło podawanie Vyxeos®.

Najczęściej zgłaszanymi AE były: gorączka neutropeniczna (73%), zmęczenie (54%), nudności (54%), zmniejszenie apetytu (46%) oraz biegunka (46%). Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  wystąpiły u 85% pacjentów. Podczas obserwacji odnotowano pięć przypadków zgonu, wszystkie zostały określone jako związane z postępem choroby

(progresja AML). Dwóch chorych zmarło w okresie pierwszych 60 dni od rozpoczęcia badania (oba przypadki z nawrotowym/opornym na leczenie AML).

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu (Lin 2019)

| Rodzaj AE   | n (%)    |
|---|----------|
| Ogółem  | 26 (100) |
| Zdarzenia niepożądane występujące u > 20% pacjentów |          |
| Gorączka neutropeniczna                             | 19 (73)  |
| Zmęczenie   | 14 (54)  |
| Nudności  | 14 (54)  |
| Zmniejszony apetyt                                  | 12 (46)  |
| Biegunka  | 12 (46)  |
| Zaparcie  | 11 (42)  |
| Ból głowy   | 11 (42)  |
| Bezsenna  | 11 (42)  |
| Obrzęk obwodowy                                     | 10 (38)  |
| Wymioty   | 10 (38)  |
| Kaszel  | 9 (35)   |
| Niedociśnienie                                      | 8 (31)   |
| Dreszcze  | 7 (27)   |
| Niedotlenienie                                      | 7 (27)   |
| Ból jamy ustnej i gardła                            | 7 (27)   |
| Ból brzucha   | 6 (23)   |
| Ból stawów  | 6 (23)   |
| Ból pleców  | 6 (23)   |
| Splątanie   | 6 (23)   |
| Krwawienie z nosa                                   | 6 (23)   |
| Gorączka  | 6 (23)   |
| AE o szczególnym znaczeniu, n (%)                   |          |
| Zakażenia   | 21 (81)  |
| Krwawienia  | 23 (88)  |
| Zdarzenia sercowe                                   | 12 (46)  |
| Zdarzenia niepożądane $\geq 3$ stopnia, n (%)       | 17 (65)  |



| Rodzaj AE   | n (%)  |
|---|--------|
| Zdarzenia niepożądane $\geq 4$ stopnia, n (%)             | 3 (12) |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)                      | 8 (31) |
| Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%) | 0 (0)  |

### 7.7. Ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyxeos® na podstawie wyników metaanalizy pięciu badań klinicznych

Autorzy nieopublikowanej pracy Cortes 2018a [49] dokonali agregacji danych dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyxeos® uzyskane w ramach pięciu badań klinicznych. Analiza bezpieczeństwa opierała się na danych dla 611 dorosłych pacjentów w wieku od 18 do 75 roku życia z nowo rozpoznaną lub nawrotową/oporną na leczenie AML, wszyscy pacjenci poddani zostali leczeniu Vyxeos®, w ramach indukcji oraz konsolidacji. Stosowane dawkowanie wynosiło 100 U/m<sup>2</sup> p.c. w czasie indukcji remisji oraz 65 lub 100 U/ m<sup>2</sup> p.c. (w zależności od badania) w dniu 1 oraz 3 trwania schematu leczenia. Grupę kontrolną stanowili pacjenci przyjmujący leczenie standardowe. Porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów z obu grup wskazuje na brak istotnych różnic w zakresie wieku chorych oraz podtypu AML (w tym sAML).

Profil zdarzeń niepożądanych pojawiających się lub nasilających w trakcie leczenia (TEAE) w ramieniu chorych przyjmujących Vyxeos® w dawce 100 U/m<sup>2</sup> był porównywalny z grupą kontrolną jedynie w fazie indukcji leczenia. Podanie tej samej dawki Vyxeos® wynoszącej 100 U/m<sup>2</sup> w fazie konsolidacji leczenia związane było częstszym występowaniem TEAE ogółem, TEAE co najmniej 3 stopnia oraz ciężkich TEAE w porównaniu do grupy kontrolnej. Obserwacje te doprowadziły do zmniejszenia dawki Vyxeos® w kolejnych badaniach klinicznych do 65 jednostek co skutkowało uzyskaniem lepszego profilu bezpieczeństwa porównywalnego do tego raportowanego dla ramienia kontroli. Analizując częstość występowania poszczególnych rodzajów TEAE wykazano, iż najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi zarówno dla Vyxeos®, jak i dla kontroli; były zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Częstość ich występowania była nieznacznie wyższa w grupie kontroli (95% vs 90%), co wynikało z nieznacznie częstszego występowania biegunki w ramieniu kontroli (66% vs 45%). Najczęściej zgłaszanymi TEAE stopnia  $\geq 3$  były gorączka neutropeniczna (Vyxeos®: 62%; kontrola: 59%), zapalenie płuc (16%; 13%), niedotlenienie (10%; 11%) i bakteriemia (10%; 3%). Wczesne wskaźniki 30 oraz 60 dniowej były niższe w ramieniu Vyxeos® w porównaniu do kontroli a przyczyną zgonu w większości przypadków były TEAE.

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych dla Vyxeos® (Cortes 2018a)

| Rodzaj AE                                | Czas raportowania danych                 |           |  |                                 |          |                                  |           |
|--|--|-----------|--|---------------------------------|----------|----------------------------------|-----------|
|  | AE obserwowane w fazie indukcji leczenia |           | AE obserwowane w fazie konsolidacji leczenia |                                 |          | AE zareportowane w badaniach     |           |
|  | Vyxeos®<br>100 U/m <sup>2</sup>          | SoC       | Vyxeos®<br>100 U/ m <sup>2</sup>             | Vyxeos®<br>65 U/ m <sup>2</sup> | SoC      | Vyxeos®<br>100 U/ m <sup>2</sup> | SoC       |
| Jakiegokolwiek AE                        | 375 (100)                                | 236 (100) | 44 (85)                                      | 61 (97)                         | 49 (89)  | 375 (100)                        | 236 (100) |
| TEAE $\geq 3$ stopnia                    | 342 (91)                                 | 211 (89)  | 28 (54)                                      | 46 (73)                         | 30 (55)  | 346 (92)                         | 212 (90)  |
| Ciężkie TEAE                             | 145 (39)                                 | 145 (39)  | 145 (39)                                     | 145 (39)                        | 145 (39) | 145 (39)                         | 145 (39)  |
| Związane z leczeniem TEAE                | 362 (97)                                 | 362 (97)  | 362 (97)                                     | 362 (97)                        | 362 (97) | 362 (97)                         | 362 (97)  |
| TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia | 7 (2)                                    | 7 (2)     | 7 (2)  | 7 (2)                           | 7 (2)    | 7 (2)                            | 7 (2)     |
| TEAE prowadzące do zgonu                 | 28 (7)                                   | 28 (7)    | 28 (7)                                       | 28 (7)                          | 28 (7)   | 28 (7)                           | 28 (7)    |

| Rodzaj AE                     | Czas raportowania danych                 |        |  |                                 |        |                                  |        |
|-------------------------------|--|--------|--|---------------------------------|--------|----------------------------------|--------|
|                               | AE obserwowane w fazie indukcji leczenia |        | AE obserwowane w fazie konsolidacji leczenia |                                 |        | AE zareportowane w badaniach     |        |
|                               | Vyxeos®<br>100 U/m <sup>2</sup>          | SoC    | Vyxeos®<br>100 U/ m <sup>2</sup>             | Vyxeos®<br>65 U/ m <sup>2</sup> | SoC    | Vyxeos®<br>100 U/ m <sup>2</sup> | SoC    |
| <b>30 dniowa śmiertelność</b> | 14 (4)                                   | 14 (4) | 14 (4)                                       | 14 (4)                          | 14 (4) | 14 (4)                           | 14 (4) |
| <b>60 dniowa śmiertelność</b> | 23 (6)                                   | 23 (6) | 23 (6)                                       | 23 (6)                          | 23 (6) | 23 (6)                           | 23 (6) |

## 8. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wyjściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (opisanego w APD).

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- **Ograniczenia analizy**

Dostępne dowody dotyczące efektywności klinicznej Vyxeos® we populacji t-AML oraz AML-MRC ograniczają się do pacjentów w wieku od 60 do 75 lat;

- **Ograniczenia danych**

W badaniu – Study 301 (Lancet 2018) brak jest zdefiniowanych kryteriów dotyczących kwalifikacji chorego do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. W badaniu wskazano, iż decyzja dotycząca wyboru dalszego postępowania po uzyskaniu remisji choroby była indywidualną decyzją lekarza

Należy jednak zwrócić uwagę, że wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu Study 301 kwalifikowali się do leczenia intensywnego. Ponadto w przypadku tak zdefiniowanej populacji docelowej (podtypy AML o najgorszych rokowaniach/niekorzystnego ryzyka), przeprowadzenie procedury przeszczepienia jako terapii konsolidującej w wyniku uzyskanej remisji choroby (CR1) uważane jest za standard postępowania terapeutycznego i warunk dający największą szansę na wyleczenie [12]. Należy jednak również wskazać, iż pomimo istnienia zaleceń ogólnych ostateczna decyzja o przeprowadzeniu procedury przeszczepienia zależy od wielu czynników: a) stanu fizycznego pacjenta po indukcji remisji i ustąpienia wszelkich toksyczności związanych z leczeniem, b) jakości odpowiedzi po indukcji, c) dostępności odpowiedniego dawcy oraz c) preferencji pacjenta (ponieważ niektórzy pacjenci decydują się nie otrzymywać przeszczepienia niezależnie od rokowania). Wszystkie aspekty tego procesu można uogólnić na zalecaną praktykę kliniczną postępowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej w Polsce. Podejście to dotyczy wszystkich nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML wysokiego ryzyka i nie jest specyficzne dla warunków i zapisów badania Study 301 jak również samej praktyki leczenia na terenie Stanów Zjednoczonych i Kanady, gdzie prowadzono badanie Study 301.

W badaniu - Study 301 (Lancet 2018) nie oceniano jakości życia chorych uczestniczących w badaniu

Pomimo, iż autorzy próby klinicznej Study 301 nie zaplanowali oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) to dane tego typu zostały zebrane w ramach przeprowadzonego oddzielnie badania przeprowadzonego metodą *vignette* celem określenia stanów użyteczności w poszczególnych stadiach choroby (rozpoznanie, leczenie, nawrót). Szczegółowy opis tego badania zaprezentowany w publikacji Matza 2019 [62] wraz z wynikami przedstawiono w Analizie Ekonomicznej.

## 9. Dyskusja

### 9.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla leku Vyxeos® nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)).

W toku wyszukiwania badań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano jeden przegląd - *Kim 2018*, w których przedstawiono wszelkie dostępne dowody naukowe odnoszące się do efektywności klinicznej stosowania Vyxeos® w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii oraz nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji.

W wyniku przeglądu literatury do analizy głównej włączono jedno, poprawnie zaprojektowane randomizowane, otwarte badanie kliniczne – *Study 301 (Lancet 2018)*, porównujące efektywność kliniczną Vyxeos® względem schematu DA 3+7 w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii oraz nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji.

Ponadto, w celu zaprezentowania dodatkowych danych z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyxeos® przedstawiono dwa randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii Vyxeos® w dawce 100 U/m<sup>2</sup> w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową – *Study 204 (Lancet 2014)* oraz *Study 205 (Cortes 2015)*.

W celu przedstawienia danych dotyczących efektywności praktycznej Vyxeos® zaprezentowano wyniki badania IV fazy typu *expanded access* o akronimie *NCT02533115* oceniającego skuteczność praktyczną leczenia Vyxeos® w populacji chorych z t-AML oraz AML-MRC.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Center*. W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono wyniki badań bez grupy kontrolnej – *Study 101 (Feldman 2001)* oraz *Study 206 (Lin 2019)*, których celem głównym była ocena bezpieczeństwa terapii Vyxeos®.

### 9.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [50, 51] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji - Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [52].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.



Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [52]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [50, 51].

Po przeanalizowaniu wytycznych dotyczących leczenia ostrej białaczki szpikowej, standardów leczenia AML w Polsce, oraz biorąc pod uwagę, fakt, iż obecnie w Polsce oraz na świecie leczenie t-AML oraz AML-MRC u pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego prowadzone jest jak leczenie pozostałych typów białaczek szpikowych, a aktualnym „złotym standardem” leczenia AML nieprzerwanie od 40 lat jest połączenie antybiotyku antracyklinowego (DNR) z cytarabiną (Ara-C) określone jako tzw. schemat DA 3+7, właściwym komparatorem dla Vyxeos® jest schemat DA 3+7.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie tej terapii, jako komparatora, znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) [53].

### 9.3. Wiarygodność zewnętrzna

Zgodnie z zapisami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego [54] Vyxeos® wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii oraz nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji. Porównując kryteria włączenia oraz charakterystykę wyjściową chorych włączonych do badania rejestracyjnego – *Study 301 (Lancet 2018)* oraz zapisy wskazania do stosowania produktu leczniczego Vyxeos® widoczne są pewne różnice. Do badania – *Study 301 (Lancet 2018)* włączono pacjentów w wieku od 60 do 75 roku życia, podczas gdy przedmiotowe wskazanie dotyczy populacji dorosłych zdefiniowanej jako chorzy w wieku  $\geq 18$  roku życia. Europejska Agencja ds. Leków (EMA), uznała za zasadne rozszerzenie wskazania rejestracyjnego na całą populację dorosłych argumentując swoją decyzję brakiem różnic w biologii choroby wynikających z wieku chorego w przypadku chorych z ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (t-AML) i ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC). Ponadto, jak wskazała EMA za rozszerzeniem wskazania rejestracyjnego przemawiają również brak istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej Vyxeos® w podgrupach chorych wydzielonych ze względu na wiek (60-69/ 70-75 lat) w badaniu – *Study 301 (Lancet 2018)*, jak również same wyniki *badania- Study 205 (Cortes 2015)*, które wskazują jednoznacznie na korzyść kliniczną z podania Vyxeos® również w populacji pacjentów młodszych (w wieku od 18 r.ż) z nawrotową ostrą białaczką szpikową.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również zbieżność w zakresie sposobu i częstości podawania interwencji jak również czasu trwania leczenia w badaniu *Study 301 (Lancet 2018)* można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji, która w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej zostanie poddana leczeniu.

### 9.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy głównej badanie kliniczne porównujące ocenianą interwencję z wybranym komparatorem (*Study 301, Lancet 2018*) to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wielośrodkowe prospektywne, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie otwartym (II A). Randomizacja zastosowana w badaniu w celu losowego przydziału pacjentów do grup, została przeprowadzona prawidłowo. Brak możliwości zaślepienia wynikający z odmiennego sposobu podawania leku nieznacznie może obniżyć jakość badania, jednakże ryzyko błędu detekcji, biorąc pod uwagę konserwatywny charakter pierwszorzędowego punktu końcowego (OS) w opinii analityków nie istnieje. Ryzyko błędu wypatrzania wyników wynikającego ze wybiórczego raportowania danych zostało określone jako niskie, gdyż analitycy nie

stwierdzili rozbieżności pomiędzy zakresem mierzonych efektów leczenia (punktów końcowych) pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.

Podsumowując, jakość badania ocenianą pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych Cochrane (ocena „*risk of bias*”) należy ocenić wysoko.

## 9.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W toku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jeden przegląd – *Kim 2018*, stanowiący podsumowanie dotychczasowych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Vyxeos® w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii lub nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji. Biorąc pod uwagę, iż zakres odnalezionych dowodów naukowych przedstawionych w publikacji *Kim 2018* pokrywa się z zakresem dowodów naukowych przedstawionych w niniejszej analizie, wnioskowanie dotyczące efektywności klinicznej Vyxeos® w omawianej populacji jest zbieżne.

## 10. WNIOSKI KOŃCOWE

Ostra białaczka szpikowa zależna od terapii (t-AML) oraz ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC) stanowią grupę białaczek o szczególnie niekorzystnym rokowaniu. Zarówno wczesne, jak i odległe wyniki terapii uzyskane w wyniku zastosowania konwencjonalnej chemioterapii w tej grupie chorych są gorsze niż u pacjentów z pozostałymi podtypami AML. Dane literaturowe wskazują, że mediana czasu przeżycia w tej grupie chorych jest bardzo krótka i wynosi 6 miesięcy, szczególnie w przypadku pacjentów starszych. Dane zaczerpnięte z szwedzkiego badania populacyjnego (opartego na rejestrze pacjentów) wskazują, iż mediana przeżycia całkowitego w populacji pacjentów *de novo* AML jest kilkukrotnie wyższa niż ta obserwowana dla pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka (zdefiniowanej poprzez wcześniejsze występowanie hematologicznych schorzeń, ADH-AML lub u chorych z zależną od terapii AML, t-AML). Biorąc pod uwagę brak skutecznej opcji terapeutycznej populacja ta stanowi grupę pacjentów o szczególnej potrzebie klinicznej. Konieczne jest zatem opracowanie i wdrożenie indywidualnego standardu postępowania, opartego wynikami wiarygodnych prób klinicznych dla tej grupy chorych.

Produkt leczniczy Vyxeos® jest pierwszym dostępnym lekiem zarejestrowanym w leczeniu ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii oraz ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji. Jest to nowa formuła leku, w której daunorubicyna (DNR) i cytarabina (Ara-C) połączone zostały w stałym stosunku molarnym wynoszącym 5:1 i umieszczone w formie liposomalnej, co wzmacnia synergiczne działanie leku. **Dzięki synergicznemu mechanizmowi działania Vyxeos® łączna skumulowana dawka leku, podana w celu uzyskania poprawy wskaźników przeżycia całkowitego jest niższa niż w przypadku leczenia konwencjonalnego (DA 3+7).** W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, iż synergistyczne działanie leku skutkuje utrzymywaniem się wysokiego poziomu leku w szpiku kostnym (do 48 h), tym samym pozwalając na istotne skrócenie czasu jego podania z infuzji ciągłej (standardowy wlew DA 3+7) do kilku godzin [45]. Zatem Vyxeos® w porównaniu do konwencjonalnej chemioterapii DA 3+7 (podawanej w formie ciągłego wlewu cytarabiny trwającego siedem dni oraz daunorubicyny przez trzy dni), może ograniczyć czas trwania hospitalizacji (zwłaszcza w fazie konsolidacji remisji), biorąc pod uwagę, iż podawany jest on w infuzji trwającej 90 minut, w 1, 3 oraz dodatkowo 5 dniu cyklu w zależności od schematu leczenia.

Wnioski z przeprowadzonego przeglądu systematycznego wskazują, iż leczenie Vyxeos® w porównaniu do stosowanego przez 40 lat standardu leczenia - schematu DA 3+7 istotnie poprawia przeżywalność chorych ogółem (OS), przeżywalność wolną od zdarzeń niekorzystnych (EFS) i wskaźniki remisji choroby. Przeprowadzona analiza danych dotyczących bezpieczeństwa terapii z badania *Study 301*, gdzie mediana czasu ekspozycji na lek w grupie Vyxeos® i kontroli wyniosła odpowiednio 62 i 41 dni, nie wykazała różnic w częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. **Skorygowana o czas ekspozycji na leczenie porównawcza analiza bezpieczeństwa obu terapii wskazuje, iż zarówno częstość zgonów jak i częstość zdarzeń niepożądanych ogółem była niższa w grupie chorych poddanych leczeniu Vyxeos® w porównaniu z DA 3+7 [29].**

Podsumowując, finansowanie produktu leczniczego Vyxeos® poprawi skuteczność leczenia chorych z t-AML i AML-MRC, kwalifikujących się do leczenia intensywnego, ustanawiając nowy standard postępowania w tej gorzej rokującej podgrupie chorych z AML.



## 11. ZAŁĄCZNIKI

### 11.1. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla ocenianej interwencji

| Lp. | Słowa kluczowe  | Pubmed (Medline) |
|-----|---|------------------|
| 1   | (vyxeos) OR (Cytarabine mixture with daunorubicin) OR (CPX 351) OR CPX-351 OR (Cytarabine/daunorubicin) OR (Daunorubicin/cytarabine) OR (Daunorubicin and cytarabine liposomal injection) OR (Daunorubicin mixture with cytarabine) | 126              |

Data wyszukiwania: 25.10.2019 r

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie, The Cochrane Library ocenianej interwencji

| Lp. | Słowa kluczowe  | The Cochrane Library |
|-----|---|----------------------|
| 1   | (vyxeos) OR (Cytarabine mixture with daunorubicin) OR (CPX 351) OR CPX-351 OR (Cytarabine daunorubicin) OR (Daunorubicin cytarabine) OR (Daunorubicin and cytarabine liposomal injection) OR (Daunorubicin mixture with cytarabine) | 860                  |

Data wyszukiwania: 16.10.2019 r.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase dla ocenianej interwencji

| Lp. | Słowa kluczowe  | EmBase |
|-----|---|--------|
| 1   | vyxeos OR 'cytarabine mixture with daunorubicin' OR 'cpx 351' OR 'cpx-351' OR 'cytarabine/daunorubicin' OR 'daunorubicin/cytarabine' OR 'daunorubicin and cytarabine liposomal injection' OR 'daunorubicin mixture with cytarabine' | 640    |

Data wyszukiwania: 16.10.2019 r

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* dla ocenianej interwencji

| Lp. | Słowa kluczowe    | Wyniki wyszukiwania |
|-----|-------------------|---------------------|
| 1   | Vyxeos OR CPX-351 | 35                  |

Data wyszukiwania: 25.10.2019 r.

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialsregister.eu* dla ocenianej interwencji

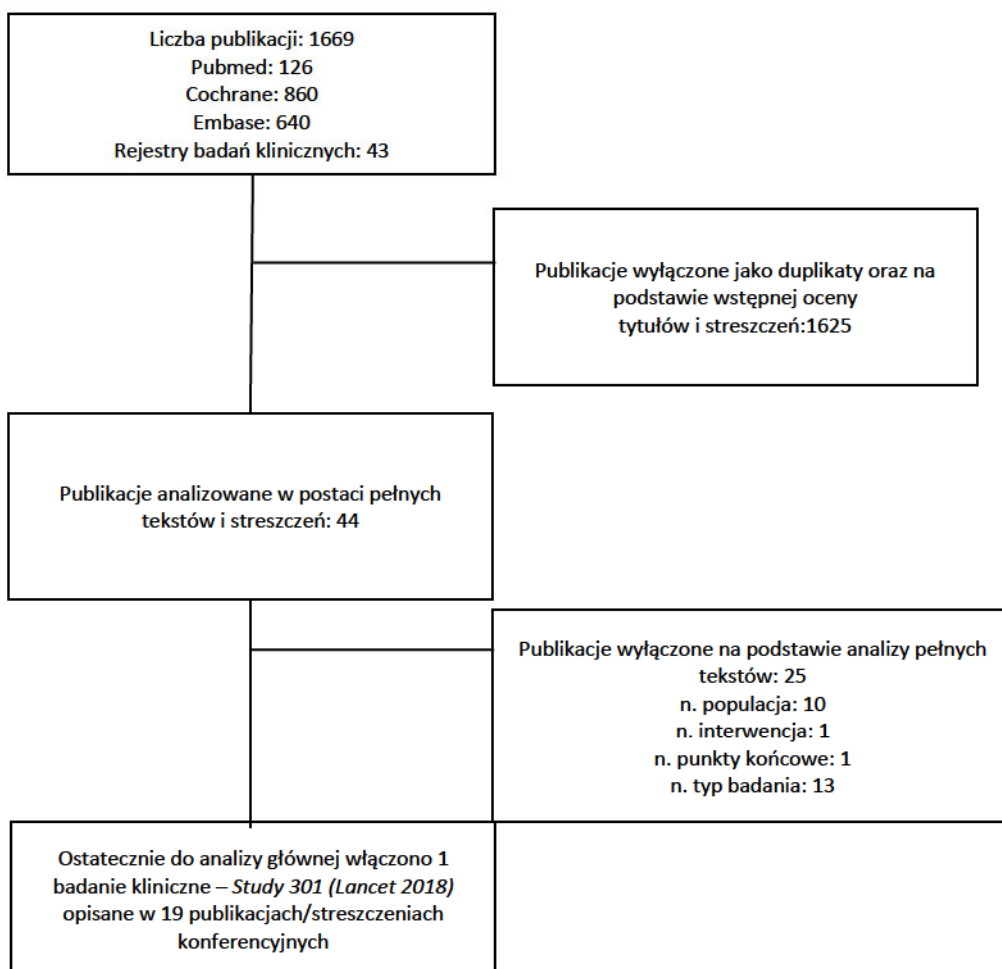
| Lp. | Słowa kluczowe    | Wyniki wyszukiwania |
|-----|-------------------|---------------------|
| 1   | Vyxeos OR CPX-351 | 8                   |

Data wyszukiwania: 25.10.2019 r.



## 11.2. Diagram wyszukiwania publikacji wg PRISMA

Wykres 1. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



### 11.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Tabela 33. Charakterystyka badania *Study 301 (Lancet 2018)*

| Badanie   | <i>Study 301 (Lancet 2018)</i>   |
|---|--|
| <b>Charakterystyka badania</b>  |  |
| Podtyp badania według oceny AOTMiT  | II A   |
| Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration   | Niskie ryzyko błędu  |
| Liczba ośrodków   | Wieloośrodkowe (39) Stany Zjednoczone, Kanada  |
| <b>Metodyka</b>   |  |
| Typ badania   | Prospektywne badanie z randomizacją, RCT, w układzie równoległym, otwarte  |
| Randomizacja  | Randomizacja za pośrednictwem telefonicznego lub komputerowego systemu, 1:1 ze stratyfikacją względem: wieku (60-69 vs 70-75 lat) oraz podtypu AML (zależnej od terapii AML (t-AML), AML z udokumentowaną historią zespołu mielodysplastycznego [MDS] z/bez wcześniejszego leczenia środkami hypometylującymi, AML z udokumentowaną historią przewlekłej białaczki mielomonocytovej [CMML], <i>de novo</i> AML z kariotypem wykazującym określone nieprawidłowości współdzielone z MDS).   |
| Zaślepienie   | Nie, badanie przeprowadzone jako otwarte ( <i>open label</i> )   |
| Hipoteza badawcza   | Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> ; weryfikowano hipotezę wyższości Vyxeos® nad schematem DA 3+7 we wpływie na przeżycie całkowite (OS)   |
| Oceniane w badaniu punkty końcowe   | <u>Skuteczność:</u><br><i>I-rzędowe:</i> przeżycie całkowite (OS),<br><i>II-rzędowe:</i> wskaźnik remisji (CR, CR+CR <sub>i</sub> ), czas trwania remisji, EFS, odsetek nawrotów po 6 oraz 12 miesiącach,<br><u>Bezpieczeństwo:</u> zgony wczesne (śmiertelność 30 oraz 60 dniowa), utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony, poszczególne zdarzenia niepożądane |
| Informacja o utracie pacjentów z badania  | Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.  |
| Analiza ITT   | ITT <sub>Sk</sub> (Chorzy losowo przydzieleni do ramion badania)<br>N <sub>Vyxeos</sub> : 153 vs N <sub>3+7</sub> : 156<br>mITT <sub>BezP</sub> (którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku)<br>N <sub>Vyxeos</sub> : 153 vs N <sub>3+7</sub> : 151  |
| Utrata pacjentów z badania  | Vyxeos®: 0% vs DA 3+7: 3,2% (5/156 pacjentów)  |
| Źródła finansowania   | <i>Celator Pharmaceuticals (z ramienia Jazz Pharmaceuticals)</i>   |
| Inne akronimy badania   | <i>NCT01696084</i>   |
| Publikacje do badania   | <i>Lancet 2018 [14-32]</i>   |
| <b>Kryteria włączenia</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci w wieku 60 – 75 lat;</li> <li>• Noworozpoznana, ostra białaczka szpikowa (zgodnie z kryteriami WHO 2008*), następujących podtypów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zależna od terapii ostra białaczka szpikowa (T-AML);</li> <li>○ ostra białaczka szpikowa, z udokumentowaną historią zespołów mielodysplastycznych (MDS) lub przewlekłej białaczki monomiocytowej (CMML);</li> <li>○ ostra białaczka szpikowa <i>de novo</i>, z kariotypem wykazującym określone nieprawidłowości współdzielone z MDS (zgodnie z kryteriami WHO 2008)</li> </ul> </li> <li>• Stan sprawności ogólnej w skali ECOG: 0-2;</li> </ul> |  |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostra białaczka promielocytowa;</li> <li>• Białaczka z grupy CBF (ang. core binding factor),</li> <li>• Aktywna białaczka w obrębie układu nerwowego (CNS);</li> </ul>   |  |

- Jednoczesne występowanie nowotworów wtórnych;
- Stwierdzona w wywiadzie wcześniejsza ekspozycja na antracykliny w ilości przekraczającej 368 mg/m<sup>2</sup> (w przeliczeniu na daunorubicynę lub inne związki antracyklinowe).

| Charakterystyka wyjściowa pacjentów                             |  |   |                       |
|---|--|---|-----------------------|
| Cecha populacji/parametr  |  | Vyxeos®   | DA 3+7                |
| Liczebność  |  | 153   | 156                   |
| Wiek w latach, średnia (SD)                                     |  | 67,8 (4,2)  | 67,7 (4,1)            |
| Płeć, n (%)   | Męska  | 94 (61,4)   | 96 (61,5)             |
|   | Żeńska   | 59 (38,6)   | 60 (38,5)             |
| Wiek, n (%)   | 60-69 lat  | 96 (62,7)   | 102 (65,4)            |
|   | 70-75 lat  | 57 (37,3)   | 54 (34,6)             |
| Rasa/<br>pochodzenie<br>etniczne, n (%)                         | Biała  | 128 (83,7)  | 139 (89,1)            |
|   | Czarna/ Afro-<br>amerykanie  | 7 (4,6)   | 6 (3,8)               |
|   | Azjatycka  | 6 (3,9)   | 2 (1,3)               |
|   | Inna   | 12 (7,8)  | 9 (5,8)               |
| Stan sprawności<br>wg ECOG: n (%)                               | 0  | 37 (24,2)   | 45 (28,8)             |
|   | 1  | 101 (66,0)  | 89 (57,1)             |
|   | 2  | 15 (9,8)  | 22 (14,1)             |
| Typ AML: n (%)  | t-AML  | 30 (19,6)   | 33 (21,2)             |
|   | AML/ MDS HMA<br>-  | 50 (32,7)   | 55 (35,3)             |
|   | AML/ MDS HMA<br>+  | 21 (13,7)   | 19 (12,2)             |
|   | AML/ CMML  | 11 (7,2)  | 12 (7,7)              |
|   | De novo AML  | 41 (26,8)   | 37 (23,7)             |
| Wcześniejsza ekspozycja na antracykliny, n (%)                  |  | 6 (3,9)   | 5 (3,2)               |
| Wcześniejsza ekspozycja na leki hypometylujące*, n (%)          |  | 62 (40,5)   | 71 (45,5)             |
| Grupa ryzyka<br>cytogenetycznego<br>wg NCCN, n (%)              | Korzystne  | 7 (4,9)   | 5 (3,4)               |
|   | Pośrednie  | 64 (44,8)   | 58 (39,7)             |
|   | Niekorzystne   | 72 (50,3)   | 83 (56,8)             |
| Liczba WBC, n (%)   | < 20 x 10 <sup>9</sup> /L  | N = 153<br>131 (85,6)   | N = 155<br>131 (84,5) |
|   | ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /L  | N = 153<br>22 (14,4)  | N = 155<br>24 (15,5)  |
| Mediana liczby blastów w szpiku kostnym (aspiracie), % (zakres) |  | 35,0 (5-93)   | 35,0 (3-97)           |
| Charakterystyka interwencji                                     |  |   |                       |
| Dawkowanie  | Vyxeos®  | DA 3+7  |                       |
|   | I indukcja:<br>100 U/m <sup>2</sup> (100 mg/m <sup>2</sup> Ara-C, 44 mg/m <sup>2</sup> DNR) w 1, 3 oraz 5 dniu cyklu<br>II Indukcja <sup>Λ</sup> :<br>100 U/m <sup>2</sup> (100 mg/m <sup>2</sup> Ara-C, 44 mg/m <sup>2</sup> DNR) w 1 oraz 3 dniu cyklu | I indukcja:<br>60 mg/m <sup>2</sup> DNR w 1 - 3 dniu cyklu<br>100 mg/m <sup>2</sup> Ara-C, w dniu 1 - 7 cyklu<br>II Indukcja <sup>Λ</sup> /konsolidacja remisji <sup>ΛΛ</sup> :<br>60 mg/m <sup>2</sup> DNR w 1 oraz 2 dniu cyklu<br>100 mg/m <sup>2</sup> Ara-C, przez 5 dni cyklu |                       |

|   | Konsolidacja remisji <sup>^^</sup> :<br>do dwóch cykli Vyxeos® w ilości 65 U/m <sup>2</sup> (65 mg/m <sup>2</sup> Ara-C, 29 mg/m <sup>2</sup> DNR) w 1 oraz 3 dniu cyklu  |  |
|---|---|--|
|   | Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w miejsce kursów konsolidacji lub po nich (decyzja co do kwalifikacji pacjenta do zabiegu przeszczepienia należała do lekarza prowadzącego)  |  |
| Sposób podawania leku   | 90 minutowa infuzja   | ciągła infuzja                                 |
| Leczenie dodatkowe  | -   |  |
| Okres leczenia  | mediana: 62 dni   | mediana: 41 dni                                |
| Okres obserwacji  | Do 5 lat  |  |
| Charakterystyka analizowanych punktów końcowych   |   |  |
| Punkt końcowy   | Definicja   | Sposób przedstawienia wyników w analizie       |
| Przeżycie całkowite (OS)  | Czas od momentu randomizacji do zgonu bez względu na przyczynę  | Mediana (95% CI), HR                           |
| Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)  | Czas od momentu randomizacji do niepowodzenia indukcji, wznowy choroby po uzyskaniu remisji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę  | Mediana (95% CI), HR                           |
| Nawrót choroby po 6 oraz 12 miesiącach  | Liczony w oparciu o grupę pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby (CR + CRi); mierzony od uzyskania remisji (CR + CRi) do wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu.   | Skumulowany wskaźnik nawrotów choroby (95% CI) |
| Remisja choroby (CR + CR <sub>i</sub> )   | Całkowita remisja choroby (CR)  | n (%), OR (95% CI)                             |
|   | Całkowita niekompletna remisja choroby (CR <sub>i</sub> )   |  |
| Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych  | Brak zdefiniowanych kryteriów kwalifikacji do zabiegu przeszczepienia (na podstawie decyzji lekarza prowadzącego)<br>(większość chorych była w stanie remisji choroby)  | n (%), OR (95% CI)                             |
| Zgony**   | Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli w trakcie trwania badania   | n (%), OR (95% CI)                             |
| Przerwanie leczenia/ udziału w badaniu  | Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych etc   | n (%), OR (95% CI)                             |
| Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, zgony, poszczególne zdarzenia niepożądane, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane. | Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania, zgonów, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych. | n (%), OR (95% CI)                             |



\* Obejmuje pacjentów z wcześniej określonych warstw randomizacyjnych, tj. z udokumentowaną historią MDS i wcześniejszą ekspozycją na HMA, jak również z pacjentów z innych podtypów (np. t – AML, udokumentowana historia CMML), którzy wcześniej otrzymali leki hypometylujące; \*\* w tym zgony wczesne określone, jako występujące do 30 lub 60 dnia od rozpoczęcia badania; ^ dla chorych, którzy w momencie oceny obrazu szpiku kostnego przeprowadzonej 14 dnia cyklu nie stwierdzono hipoplastycznego utkania szpiku; ^^ dotyczy pacjentów którzy osiągnęli CR/CRi w ciągu max. 2 cykli indukcji

#### 11.4. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do dodatkowej analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa

Tabela 34. Charakterystyka badania *Study 204 (Lancet 2014)*

| Badanie                                   | <i>Study204 (Lancet 2014)</i>   |  |
|---|---|--|
| <b>Charakterystyka badania</b>            |   |  |
| Podtyp badania według oceny AOTMIT        | II A  |  |
| Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration | Niskie ryzyko błędu   |  |
| Liczba ośrodków                           | Wieloośrodkowe: 18 ośrodków zlokalizowanych w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie.   |  |
| Typ badania                               | Prospektywne badanie z randomizacją, RCT, w układzie równoległym, otwarte.  |  |
| Metodyka                                  | Randomizacja  | Randomizacja w stosunku 2:1 ze stratyfikacją: grupa wysokiego ryzyka (wiek 70-75 lat, <i>secondary</i> AML, złożony kariotyp [ <i>complex cariotype</i> ] definiowany jako $\geq 3$ anomalie) lub grupa ryzyka podstawowego (pacjenci w wieku 60-69 lat z <i>de novo</i> AML z badaniami cytogenetycznymi w toku). |
|   | Zaślepienie   | Brak, badanie przeprowadzone jako otwarte ( <i>open label</i> )  |
|   | Hipoteza badawcza   | Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> ; weryfikowano hipotezę wyższości Vyxeos® nad schematem DA 3+7 w uzyskaniu remisji choroby ogółem (CR+CRi)  |
| Oceniane w badaniu punkty końcowe         | <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność:</u><br/>I-rzędowe: wskaźnik remisji (CR+CRi)<br/>II-rzędowe: przeżycie całkowite (OS), czas trwania remisji (CR+CRi), EFS,</p> <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo:</u> zgony wczesne (śmiertelność 30 i 60 dniowa), hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane o stopniach nasilenia od 3 do 5, utrata pacjentów z badania ogółem,</p>   |  |
| Informacja o utracie pacjentów z badania  | Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.   |  |
| Analiza ITT                               | <p>Nie zachowana – do analizy skuteczności i bezpieczeństwa zostali włączeni pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.<br/>PP<sub>Sk, Bezp</sub> (którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku)<br/>N<sub>Vyxeos</sub>: 85 vs N<sub>3+7</sub>: 41</p> <p>Dodatkowo z analizy wskaźnika remisji został wyłączony jeden pacjent z ramienia Vyxeos®, który otrzymał leczenie nieprzewidziane protokołem.<br/>PP<sub>CR+CRi</sub>:<br/>N<sub>Vyxeos</sub>: 84 vs N<sub>3+7</sub>: 41</p> |  |
| Utrata pacjentów z badania                | Vyxeos® 2,3% (2/86) vs DA 3+7: 0  |  |
| Źródła finansowania                       | <i>Celator Pharmaceuticals</i>  |  |
| Inne akronimy badania                     | NCT 00788892  |  |
| Publikacje do badania                     | Lancet 2014 [14-32]]  |  |
| <b>Kryteria włączenia</b>                 |   |  |

- Dorośli pacjenci w wieku 60 – 75 lat;

- Noworozpoznana, ostra białaczka szpikowa, potwierdzona badaniem patologicznym (*de novo* AML);
- Wtórna ostra białaczka szpikowa (*secondary* AML, sAML), definiowana jako udokumentowana historia zaburzeń hematologicznych, jak np.: zespół mielodysplastyczny (MDS), nowotwór mieloproliferacyjny (MPN) lub wcześniejsze leczenie cytotoksyczne nowotworów niehematologicznych;
- Stan sprawności ogólnej w skali ECOG: 0-2;
- Stężenie kreatyniny w surowicy <2,0 mg/dL;
- Bilirubina całkowita <2,0 mg/dL;
- Stężenie aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej < 3-krotności górnego limitu;
- Frakcja wyrzutowa lewej komory ≥50% (potwierdzone za pomocą echokardiogramu lub MUGA).

#### Kryteria wykluczenia

- Wcześniejsze leczenie ostrej białaczki szpikowej;
- Aktywna białaczka w obrębie układu nerwowego (CNS);
- Ostra białaczka promielocytowa;
- Jednoczesne występowanie nowotworów złośliwych;
- Stwierdzona w wywiadzie wcześniejsza ekspozycja na antracykliny w ilości przekraczającej 368 mg/m<sup>2</sup>;
- Niewydolność serca (klasa III lub IV wg klasyfikacji NYHA);
- Pozytywny wywiad w kierunku choroby Wilsona lub innych schorzeń związanych z metabolizmem miedzi;
- Nadwrażliwość na cytarabinę, daunorubicynę lub leki w postaci liposomalnej;
- Czynne zakażenie grzybicze;
- Pacjenci z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);
- Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C;
- Brak możliwości wyrażenia przez pacjenta świadomej zgody na udział w badaniu.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów - ogółem

| Cecha populacji/parametr                   |   | Vyxeos®    | DA 3+7     |
|--|---|------------|------------|
| Liczebność                                 |   | 85         | 41         |
| Mediana wieku, (zakres)                    |   | 68 (60-77) | 68 (61-77) |
| Płeć, n (%)                                | Męska                                   | 53 (62,4)  | 25 (61,0)  |
|  | 60-69 lat                               | 51 (60,0)  | 26 (63,4)  |
| Wiek, n (%)                                | 70-75 lat                               | 34 (40,0)  | 15 (36,6)  |
|  | Rasa/<br>pochodzenie<br>etniczne, n (%) | Biała      | 79 (92,9)  |
| Stan sprawności<br>wg ECOG: n (%)          | 0                                       | 22 (25,9)  | 12 (29,3)  |
|  | 1                                       | 48 (56,5)  | 24 (58,5)  |
|  | 2                                       | 15 (17,6)  | 5 (12,2)   |
| Typ AML: n (%)                             | De novo AML                             | 52 (61,2)  | 22 (53,7)  |
|  | sAML                                    | 33 (38,8)  | 19 (46,3)  |
| Grupa ryzyka<br>cytogenetycznego,<br>n (%) | Korzystne/<br>Pośrednie                 | 55 (64,7)  | 26 (63,4)  |
|  | Niekorzystne                            | 23 (27,1)  | 13 (31,7)  |
|  | Nieznane                                | 7 (8,2)    | 2 (4,9)    |
| Grupa<br>stratyfikacyjna                   | Ryzyko<br>podstawowe                    | 33 (38,8)  | 16 (39,0)  |
|  | Wysokie ryzyko                          | 52 (61,2)  | 25 (61,0)  |

|  |                             |            |            |
|--|-----------------------------|------------|------------|
| Liczba WBC, wartości początkowe, n (%)                               | < 20 x 10 <sup>9</sup> /L   | 65 (76,5)  | 32 (78,0)  |
|  | 20-100 x 10 <sup>9</sup> /L | 19 (22,4)  | 9 (22,0)   |
|  | > 100 x 10 <sup>9</sup> /L  | 1 (1,2)    | 0          |
| <b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów – grupa wysokiego ryzyka†</b> |                             |            |            |
| Cecha populacji/parametr   |                             | Vyxeos®    | DA 3+7     |
| Liczebność   |                             | 61         | 29         |
| Mediana wieku, (zakres)  |                             | 70 (60-77) | 71 (61-77) |
| Płeć, n (%)  | Męska                       | 35 (57,4)  | 16 (55,2)  |
| Wiek, n (%)  | 60-69 lat                   | 27 (44,3)  | 14 (48,3)  |
|  | 70-75 lat                   | 34 (55,7)  | 15 (51,7)  |
| Rasa/pochodzenie etniczne, n (%)                                     | Biała                       | 58 (95,1)  | 27 (93,1)  |
| Stan sprawności wg ECOG, n (%)                                       | 0                           | 15 (24,6)  | 10 (34,5)  |
|  | 1                           | 36 (59,0)  | 15 (51,7)  |
|  | 2                           | 10 (16,4)  | 4 (13,8)   |
| Typ AML, n (%)   | De novo AML                 | 28 (45,9)  | 10 (34,5)  |
|  | sAML                        | 33 (54,1)  | 19 (65,5)  |
| Grupa ryzyka cytogenetycznego wg NCCN, n (%)                         | Korzystne /Pośrednie        | 33 (54,1)  | 16 (55,2)  |
|  | Nieznane                    | 23 (37,7)  | 13 (44,8)  |
|  | Nieznane                    | 5 (8,2)    | 0          |
| Grupa stratyfikacyjna  | Ryzyko podstawowe           | 10 (16,4)  | 5 (17,2)   |
|  | Wysokie ryzyko              | 51 (83,6)  | 24 (82,8)  |
| Liczba WBC, wartości początkowe, n (%)                               | < 20 x 10 <sup>9</sup> /L   | 48 (78,7)  | 22 (75,9)  |
|  | 20-100 x 10 <sup>9</sup> /L | 12 (19,7)  | 7 (24,1)   |
|  | > 100 x 10 <sup>9</sup> /L  | 1 (1,6)    | 0          |
| <b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów – s AML</b>                   |                             |            |            |
| Cecha populacji/parametr   |                             | Vyxeos®    | DA 3+7     |
| Liczebność   |                             | 33         | 19         |
| Mediana wieku, (zakres)  |                             | 68 (60-75) | 68 (61-75) |
| Płeć, n (%)  | Męska                       | 21 (63,6)  | 9 (47,4)   |
| Wiek, n (%)  | 60-69 lat                   | 20 (60,6)  | 11 (57,9)  |
|  | 70-75 lat                   | 13 (39,4)  | 8 (42,1)   |

|   |                             |  |                |
|---|-----------------------------|--|----------------|
| Rasa/<br>pochodzenie<br>etniczne, n (%)   | Biała                       | 31 (93,9)  | 18 (94,7)      |
| Stan sprawności<br>wg ECOG: n (%)   | 0                           | 8 (24,2)   | 6 (31,6)       |
|   | 1                           | 18 (54,5)  | 9 (47,4)       |
|   | 2                           | 7 (21,2)   | 4 (21,1)       |
| Typ AML: n (%)  | De novo AML                 | -  | -              |
|   | sAML                        | 33 (100)   | 19 (100)       |
| Grupa ryzyka<br>cytogenetycznego<br>wg NCCN, n (%)  | Korzystne/<br>Pośrednie     | 20 (60,6)  | 13 (68,4)      |
|   | Niekorzystne                | 10 (30,3)  | 6 (31,6)       |
|   | Nieznane                    | 3 (9,1)  | 0              |
| Grupa<br>stratyfikacyjna  | Ryzyko<br>podstawowe        | -  | -              |
|   | Wysokie ryzyko              | 30 (90,9)  | 17 (89,5)      |
| Liczba WBC,<br>wartości<br>początkowe, n (%)  | < 20 x 10 <sup>9</sup> /L   | 28 (84,8)  | 15 (78,9)      |
|   | 20-100 x 10 <sup>9</sup> /L | 5 (15,2)   | 4 (21,1)       |
|   | > 100 x 10 <sup>9</sup> /L  | 0  | 0              |
| <b>Charakterystyka interwencji</b>  |                             |  |                |
| Dawkowanie  | Vyxeos®                     | <p>I indukcja:<br/>100 U/m<sup>2</sup> (100 mg/m<sup>2</sup> Ara-C, 44 mg/m<sup>2</sup> DNR) w 1, 3 oraz 5 dniu cyklu</p> <p>II Indukcja:<br/>100 U/m<sup>2</sup> (100 mg/m<sup>2</sup> Ara-C, 44 mg/m<sup>2</sup> DNR) w 1 oraz 3 dniu cyklu</p> <p>Konsolidacja remisji:<br/>100 U/m<sup>2</sup> (100 mg/m<sup>2</sup> Ara-C, 44 mg/m<sup>2</sup> DNR) w 1 oraz 3 dniu cyklu</p>   |                |
|   | DA 3+7                      | <p>I indukcja:<br/>60 mg/m<sup>2</sup> DNR <sup>^</sup> w 1 - 3 dniu cyklu<br/>100 mg/m<sup>2</sup> Ara-C, w dniu 1 – 7 cyklu</p> <p>II Indukcja:<br/>100 mg/m<sup>2</sup> Ara-C, w dniu 1 – 5 cyklu<br/>60 mg/m<sup>2</sup> DNR <sup>^</sup> w 1 i 2 dniu cyklu</p> <p>Konsolidacja remisji: wybór schematu w gestii badacza</p> <p>a) 100 -200 mg/m<sup>2</sup> Ara-C, przez 5dni cyklu + DNR – (schemat 5+2);<br/>b) 100 -200 mg/m<sup>2</sup> Ara-C, przez 7 dni cyklu;<br/>c) Ara-C 1.0-1.5 g/m<sup>2</sup>/dawkę</p> |                |
| <p>Każde ramię obejmowało do 2 kursów indukcji; u pacjentów, którzy osiągnęli remisję choroby (CR lub CRi) po maksymalnie 2 cyklach leczenia indukcyjnego otrzymywało leczenie konsolidacyjne w postaci: do 2 cykli chemioterapii (leczenie zgodne z przydziałem randomizacyjnym) lub przeszczepienie SCT. Pacjenci z ramienia kontrolnego, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenia po 1 lub 2 kursach konsolidacji, mogli otrzymać leczenie Vyxeos® jako leczenie ratunkowe, jeśli w opinii badacza istniało bardzo niskie prawdopodobieństwo odpowiedzi na dalsze leczenie schematem DA 3+7 (&lt;50% redukcji blastów w szpiku kostnym w porównaniu z poziomem wyjściowym). Wyniki tej grupy pacjentów pod kątem odpowiedzi na leczenie (CR, CRi) i EFS zostały włączone do wyników ramienia kontrolnego (3+7), nawet jeśli wystąpiła odpowiedź na Vyxeos®. Pacjenci nie byli cenzorowani pod kątem oceny OS w momencie otrzymania leczenia Vyxeos®</p> |                             |  |                |
| Sposób podawania leku   |                             | 90 minutowa infuzja  | ciągła infuzja |



| Leczenie dodatkowe  | premedykacja przed chemioterapią;<br>profilaktyka infekcji;<br>leczenie czynnikiem wzrostu;<br>(zgodnie z lokalnymi standardami).   |  |
|---|---|--|
| Okres leczenia  | bd  | bd                                       |
| Okres obserwacji  | 24 miesiące   |  |
| Charakterystyka analizowanych punktów końcowych   |   |  |
| Punkt końcowy   | Definicja   | Sposób przedstawienia wyników w analizie |
| Remisja choroby (CR + CR <sub>i</sub> )   | Całkowita remisja choroby (CR)  | N (%), OR (95% CI)                       |
|   | Całkowita niekompletna remisja choroby (CR <sub>i</sub> )   |  |
| Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)  | Czas od momentu randomizacji do niepowodzenia indukcji, wznowy choroby po uzyskaniu remisji choroby, włączenia leczenia nieprzewidzianego protokołem lub zgonu bez względu na przyczynę                             | Mediana (95% CI), HR                     |
| Przeżycie całkowite (OS)  | Czas od momentu randomizacji do zgonu.  | Mediana (95% CI), HR                     |
| Zgony*  | Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli w trakcie trwania badania.  | n (%), OR (95% CI)                       |
| Zdarzenia niepożądane: zgony, poszczególne zdarzenia niepożądane, w stopniu nasilenia ≥3. | Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano zgon, poszczególne zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia ≥3. Zdarzenia niepożądane oceniane na podstawie Common Terminology Criteria for Adverse Events, V3.0. | n (%), OR (95% CI)                       |

<sup>^</sup> Dawka daunorubicyny mogła zostać zmniejszona do 45 mg/m<sup>2</sup> dziennie według uznania badacza dla pacjentów w podeszłym wieku, w złym stanie ogólnym lub przy obniżonej czynności wątroby i/lub nerek; <sup>^^</sup> decyzja o włączeniu leczenia konsolidacyjnego w gestii badacza; <sup>†</sup> definiowana jako wiek ≥70 lat, sAML lub niekorzystna grupa cytogenetyczna; \* w tym zgony wczesne określone, jako występujące do 30 lub 60 dnia od rozpoczęcia badania

Tabela 35. Charakterystyka badania Study101 (Feldman 2011)

| Badanie                            |                   | Study101 (Feldman 2011)                                     |
|------------------------------------|-------------------|---|
| Charakterystyka badania            |                   |   |
| Podtyp badania według oceny AOTMIT |                   | IID   |
| Ocena w skali NICE                 |                   | 7/8 pkt   |
| Liczba ośrodków                    |                   | bd  |
| Metodyka                           | Typ badania       | Badanie bez grupy kontrolnej                                |
|                                    | Randomizacja      | Brak  |
|                                    | Zaślepienie       | Brak, badanie prowadzone jako otwarte ( <i>open label</i> ) |
|                                    | Hipoteza badawcza | Nie zdefiniowano  |

|  |           |   |   |  |   |
|--|-----------|---|---|--|---|
| Oceniane w badaniu punkty końcowe  |           | <b>Skuteczność:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>określenie maksymalnej tolerowanej dawki (ang. <i>maximum-tolerated dose</i>, MTD);</li> <li>określenie toksyczności ograniczająca dawkę (ang. <i>dose-limiting toxicities</i>, DLT);</li> <li>remisja choroby (CR, CRp),</li> <li>określenie parametrów farmakokinetycznych Vyxeos®,</li> </ul> <b>Bezpieczeństwo:</b> (zgony, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, hematologiczne zdarzenia niepożądane, niehematologiczne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane). |   |  |   |
| Informacja o utracie pacjentów z badania   |           | Podane informacje o utracie pacjentów z badania (rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych).   |   |  |   |
| Analiza ITT  |           | Nie dotyczy   |   |  |   |
| Źródła finansowania  |           | Celator Pharmaceuticals   |   |  |   |
| Utrata pacjentów z badania   |           | 4/48 (8,3%)   |   |  |   |
| Publikacje do badania  |           | Feldman 2011 [46,47]  |   |  |   |
| <b>Kryteria włączenia</b>  |           |   |   |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci;</li> <li>Ostra białaczka szpikowa (AML) wg kryteriów WHO 2008;</li> <li>Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) wg kryteriów WHO 2008;</li> <li>zespół mielodysplastyczny (MDS) wysokiego ryzyka (wynik wg skali International Prognostic Scoring System [IPSS] powyżej 2);</li> <li>Stan sprawności ogólnej w skali ECOG <math>\leq 2</math>;</li> <li>Stężenie kreatyniny w surowicy <math>&lt; 1,5</math> mg/dL;</li> <li>Bilirubina całkowita <math>&lt; 1,5</math> mg/dL;</li> <li>Stężenie aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej <math>&lt; 150</math> U/L</li> <li>Frakcja wyrzutowa lewej komory <math>&gt; 50\%</math> (potwierdzone za pomocą echokardiogramu lub MUGA).</li> </ul> |           |   |   |  |   |
| <b>Kryteria wyłączenia</b>   |           |   |   |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktywna białaczka w obrębie układu nerwowego (CNS);</li> <li>Czynne zakażenie grzybicze;</li> <li>Pacjenci z zakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);</li> <li>Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C.</li> </ul>   |           |   |   |  |   |
| <b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>   |           |   |   |  |   |
| Cecha populacji/parametr   |           | Kohorta 1-4<br>zakres dawek<br>3-24 U/m <sup>2</sup>  | Kohorta 5-8<br>zakres dawek<br>32-76 U/m <sub>2</sub> | Kohorta 9-10<br>zakres dawek<br>101-134 U/m <sup>2</sup> | Całość populacji<br>zakres dawek 3-134 U/m <sup>2</sup> |
| Liczebność   |           | 8   | 14  | 26   | 48  |
| Płeć, n (%)  | Mężczyźni | 6 (75)  | 9 (69,6)  | 16 (61,5)  | 31 (64,6)   |
|  | Kobiety   | 2 (25,0)  | 5 (35,7)  | 10 (38,5)  | 17 (35,4)   |
| Wiek (lata), n (%)   | Mediana   | 60,5  | 64  | 60,5   | 62  |
|  | Zakres    | 25-78   | 24-77   | 23-81  | 23-81   |
|  | <60       | 4   | 4   | 13   | 21  |
|  | $\geq 60$ | 4   | 10  | 13   | 27  |
| Typ AML  | AML       | 4 (50,0)  | 13 (92,9)   | 26 (100)   | 43 (89,6)   |

|  |  |  |          |            |   |
|--|--|--|----------|------------|---|
|  | Pierwotna oporność   | 1 (12,5)   | 1 (7,1)  | 3 (11,5)   | 5 (10,4)  |
|  | 1. linia ratunkowa   | 2 (25,0)   | 2 (14,3) | 14 (58,3)  | 18 (37,5)                                       |
|  | 2. linia ratunkowa   | 0  | 5 (35,7) | 5 (19,2)   | 10 (20,8)                                       |
|  | > 2 linii ratunkowej   | 1 (12,5)   | 5 (35,7) | 4 (15,4)   | 10 (20,8)                                       |
|  | ALL, n (%)   | 2 (25,0)   | 1 (7,1)  | 0          | 3 (6,3)   |
|  | MDS, n (%)   | 2 (25,0)   | 0        | 0          | 2 (4,2)   |
| Stan sprawności wg ECOG, N (%)                         | 0  | 3 (37,5)   | 3 (21,4) | 12 (46, 2) | 18 (37,5)                                       |
|  | 1  | 4 (50)   | 8 (57,1) | 13 (50,0)  | 25 (52,10)                                      |
|  | 2  | 1 (12,5)   | 3 (21,4) | 1 (3,8)    | 5 (10,4)  |
| <b>Charakterystyka interwencji</b>                     |  |  |          |            |   |
| Dawkowanie   | <b>I indukcja</b>  |  |          |            |   |
|  | <p>Vyxeos® podawany w 1,3,5 dniu cyklu</p> <p>Kursy indukcji rozpoczęto od dawki 3 U/m<sup>2</sup>. Lek był podawany w kohortach jednoosobowych. U każdego kolejnego pacjenta dawka była podwajana, aż do momentu wystąpienia efektu farmakodynamicznego (zdarzenie niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia związane z leczeniem, zmniejszenie liczby blastów w szpiku kostnym lub komórkowości szpiku kostnego, oznaczone 14 dnia). W kolejnych kohortach zwiększano dawkę o 33% do momentu wystąpienia toksyczności (ang. <i>dose limiting toxicity</i>, DLT).</p> <p>Aplazja szpiku kostnego była oceniana 14 dnia cyklu i była definiowana jako: komórkowość szpiku &lt;20% i liczba blastów &lt;5%. Pacjenci, u których nie uzyskano (lub w niewielkim stopniu) odpowiedzi na leczenie nie kontynuowali terapii.</p> |  |          |            |   |
|  | <b>II Indukcja*</b>  |  |          |            |   |
|  | Vyxeos® podawany w 1 i 3 dniu cyklu  |  |          |            |   |
|  | Konsolidacja <sup>^</sup>  |  |          |            |   |
|  | Vyxeos® podawany w 1 i 3 dniu cyklu  |  |          |            |   |
| Sposób podawania leku                                  | 90 minutowa infuzja  |  |          |            |   |
| Leczenie dodatkowe                                     | bd   |  |          |            |   |
| Okres leczenia   | bd   |  |          |            |   |
| Okres obserwacji                                       | bd   |  |          |            |   |
| <b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b> |  |  |          |            |   |
|  | <b>Punkt końcowy</b>   | <b>Definicja</b>   |          |            | <b>Sposób przedstawienia wyników w analizie</b> |
|  | Maksymalna dawka tolerowana (ang. <i>maximum-tolerated dose</i> , MTD)   | Dawka, przy której u ≤6 pacjentów podczas pierwszego kursu indukcyjnego zaobserwowano ≥1 epizodów toksyczności ograniczającej dawkę (ang. <i>dose-limiting toxicity</i> , DLT).  |          |            | U/m <sup>2</sup>                                |
|  | Toksyczność ograniczająca dawkę (ang. <i>dose-limiting toxicity</i> , DLT)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hematologiczna               <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrzymująca się powyżej 56 dni cytopenia w 4 stopniu nasilenia (absolutna liczba neutrofilii &lt;500/μL, i/lub liczba płytek &lt; 10 000/ μL,</li> <li>• konieczność przeprowadzenia transfuzji płytek przy braku komórek białaczkowych.</li> </ul> </li> <li>➤ Niehematologiczna               <ul style="list-style-type: none"> <li>• każde zdarzenie niepożądane w stopniu ciężkości ≥3, które wystąpiło w związku z przyjmowaniem badanego leku (z wyjątkiem nudności i wymiotów, które</li> </ul> </li> </ul> |          |            | U/m <sup>2</sup>                                |

|   |   |                    |
|---|---|--------------------|
|   | <p>były kontrolowane terapia przeciwwymiotną),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrzymujące się &gt;7 dni: dysfagia, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej, i/lub odynofagia w stopniu ciężkości 3,</li> <li>• gorączka neutropeniczna, infekcja kontrolowana antybiotykami w 3 stopniu ciężkości,</li> <li>• biegunka w 3 stopniu nasilenia kontrolowana przez leki przeciwbiegunkowe.</li> </ul> |                    |
| Całkowita remisja choroby CR  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba blastów w szpiku kostnym &lt;5%;</li> <li>• brak blastów z pałeczkami Auera;</li> <li>• nieobecność choroby pozaszpikowej;</li> <li>• liczba neutrofilów w krwi obwodowej &gt;1000/<math>\mu</math>L;</li> <li>• liczba płytek krwi w krwi obwodowej &gt;100 000/<math>\mu</math>L;</li> </ul>  | n (%)              |
| Całkowita remisja choroby z niecałkowitą regeneracją płytek krwi CRp  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba blastów w szpiku kostnym &lt;5%;</li> <li>• brak blastów z pałeczkami Auera;</li> <li>• nieobecność choroby pozaszpikowej;</li> <li>• liczba neutrofilów w krwi obwodowej &gt;1000/<math>\mu</math>L;</li> <li>• liczba płytek krwi w krwi obwodowej &lt;100 000/<math>\mu</math>L;</li> <li>• brak konieczności transfuzji płytek krwi.</li> </ul>                   | n (%)              |
| Zgony   | Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli w trakcie trwania badania   | n (%), OR (95% CI) |
| Przerwanie leczenia/ udziału w badaniu  | Liczba i odsetek pacjentów, których utraciono z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych etc  | n (%), OR (95% CI) |
| Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, zgony, poszczególne zdarzenia niepożądane, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane. | Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania, zgonów, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.   | n (%), OR (95% CI) |

Tabela 36. Charakterystyka badania Study205 (Cortes 2015)

| Badanie  |                   | Study205 (Cortes 2015)  |
|--|-------------------|---|
| <b>Charakterystyka badania</b>                   |                   |   |
| Podtyp badania według oceny AOTMiT               |                   | II A  |
| Ocena wg narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> |                   | Niskie ryzyko błędu   |
| Liczba ośrodków                                  |                   | Wieloośrodkowe (brak danych dotyczących liczby ośrodków)  |
| <b>Metodyka</b>                                  | Typ badania       | Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie II fazy prowadzone w schemacie grup równoległych  |
|  | Randomizacja      | W stosunku 2:1 ze stratyfikacją do 3 grup ryzyka (na podstawie <i>European Prognostic Index</i> [EPI], w oparciu o czas trwania pierwszego CR, cytogenetykę, wiek i historię przeszczepień): a) grupa korzystnego ryzyka, b) grupa umiarkowanego ryzyka, c) grupa niekorzystnego ryzyka |
|  | Zaślepienie       | Brak, badanie prowadzone jako otwarte ( <i>open label</i> )   |
|  | Hipoteza badawcza | Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> ; weryfikowano hipotezę wyższości Vyxeos® nad schematami <i>salvage</i> w uzyskaniu 12-miesięcznego przeżycia i przeżycia całkowitego (OS)   |



|  |   |
|--|---|
| Oceniane w badaniu punkty końcowe        | <u>I-rzędowe</u> : 12 miesięczne przeżycie<br><u>II-rzędowe</u> : przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), wskaźnik remisji (CR+CRi)<br><u>Bezpieczeństwo</u> : zgony wczesne (śmiertelność 30, 60, 90 dniowa), ciężkie zdarzenia niepożądane, hematologiczne zdarzenia niepożądane, niehematologiczne zdarzenia niepożądane |
| Informacja o utracie pacjentów z badania | bd  |
| Analiza ITT                              | Nie zachowana; do analizy skuteczności i bezpieczeństwa zostali włączeni pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.<br>N <sub>Vyxeos</sub> : 81 vs N <sub>Salvage</sub> :44   |
| Źródła finansowania                      | Celator Pharmaceuticals, Leukemia and Lymphoma Society  |
| Inne akronimy badania                    | NCT00822094   |
| Publikacje do badania                    | Cortes 2015 [34]  |

#### Kryteria włączenia

- Dorośli pacjenci;
- Wiek 18-65 lat;
- Pacjenci z potwierdzoną badaniem patologicznym diagnozą ostrej białaczki szpikowej (AML) z pierwszym nawrotem wcześniej nieleczonym;
- Stan sprawności ogólnej w skali ECOG ≤2;
- Stężenie kreatyniny w surowicy <2mg/dL;
- Bilirubina całkowita <2 mg/dL;
- Stężenie aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej < 3 krotności górnego limitu;
- Frakcja wyrzutowa lewej komory >50% (potwierdzone za pomocą echokardiogramu lub MUGA).

#### Kryteria wykluczenia

- Ostra białaczka promielocytowa;
- Aktywna białaczka w obrębie układu nerwowego (CNS)
- Jednoczesne występowanie nowotworów wtórnych;
- Wcześniejsza ekspozycja na antracykliny w ilości przekraczającej 368 mg/m<sup>2</sup> (w przeliczeniu na daunorubicynę lub inne związki antracyklinowe);
- Niewydolność serca (klasa III lub IV wg klasyfikacji NYHA);
- Pozytywny wywiad w kierunku choroby Wilsona lub innych schorzeń związanych z metabolizmem miedzi;
- Niekontrolowana infekcja bakteryjna;
- Czynne zakażenie grzybicze;
- Niezdolność pacjenta do wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu;
- Kobiety w ciąży;
- Kobiety karmiące.

#### Charakterystyka populacji

| Cecha populacji/parametr               | Całość populacji            |           |                           |           |           |
|--|-----------------------------|-----------|---------------------------|-----------|-----------|
|  | Całość populacji            |           | Podgrupa wysokiego ryzyka |           |           |
|  | Vyxeos®                     | Salvage   | Vyxeos®                   | Salvage   |           |
| Liczebność                             | 81                          | 44        | 56                        | 29        |           |
| Płeć, n (%)                            | Liczba mężczyzn             | 38 (46,9) | 19 (43,2)                 | 25 (44,6) | 11 (37,9) |
|  |                             |           |                           |           |           |
| Wiek (lata), n (%)                     | 18-60                       | 68 (84,0) | 35 (79,5)                 | 44 (78,6) | 21 (72,4) |
|  | 61-65                       | 13 (16,0) | 9 (20,5)                  | 12 (21,4) | 8 (27,6)  |
|  | Mediana                     | 52        | 56                        | 56        | 58        |
| Rasa, n (%)                            | Biała                       | 70 (86,4) | 36 (81,8)                 | 50 (89,3) | 26 (89,7) |
| Typ AML, n (%)                         | De novo AML                 | 71 (87,7) | 41 (93,2)                 | 47 (83,9) | 28 (96,6) |
|  | Wtórna AML                  | 10 (12,3) | 3 (6,8)                   | 9 (16,1)  | 1 (3,4)   |
| Liczba WBC, wartości początkowe, n (%) | <20 x 10 <sup>9</sup> /L    | 65 (80,2) | 38 (86,4)                 | 45 (80,4) | 23 (11,5) |
|  | 20-100 x 10 <sup>9</sup> /L | 16 (19,8) | 5 (11,4)                  | 11 (19,6) | 5 (17,2)  |
|  | > 100 x 10 <sup>9</sup> /L  | 0         | 1 (2,3)                   | 0         | 1 (3,4)   |

|  |   |           |  |           |           |
|--|---|-----------|--|-----------|-----------|
| Grupa ryzyka wg European Prognostic Index                                      | Grupa korzystnego ryzyka  | 9 (11,1)  | 6 (13,6)   | -         | -         |
|  | Grupa umiarkowanego ryzyka  | 16 (19,8) | 9 (20,5)   | -         | -         |
|  | Grupa niekorzystnego ryzyka   | 56 (69,1) | 29 (65,9)  | 56 (100)  | 29 (100)  |
| Czas trwania remisji (po uzyskaniu CR1), (miesiące)                            | >18   | 11 (13,6) | 8 (18,2)   | 0         | 1 (3,4)   |
|  | 6-18  | 43 (53,1) | 20 (45,5)  | 30 (53,6) | 12 (41,4) |
|  | ≤6  | 27 (33,3) | 16 (36,4)  | 26 (46,4) | 16 (55,2) |
| Anomalie cytogenetyczne  | Inv(16) lub t(16;16)  | 7 (8,6)   | 4 (9,1)  | 0         | 0         |
|  | t(8;21)   | 2 (2,5)   | 1 (2,3)  | 0         | 0         |
|  | Inne  | 72 (88,9) | 39 (88,6)  | 56 (100)  | 29 (100)  |
| Wiek w momencie pierwszej wznowy (lata)  | ≤35   | 10 (12,3) | 4 (9,1)  | 4 (7,1)   | 2 (6,9)   |
|  | 36-45   | 14 (17,3) | 7 (15,9)   | 5 (8,9)   | 1 (3,4)   |
|  | >45   | 57 (70,4) | 33 (75,0)  | 47 (83,9) | 26 (89,7) |
| Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych przed wystąpieniem wznowy | Nie   | 59 (72,8) | 37 (84,1)  | 39 (69,6) | 24 (82,8) |
|  | Tak   | 22 (27,2) | 7 (15,9)   | 17 (30,6) | 5 (17,2)  |
| <b>Charakterystyka interwencji</b>   |   |           |  |           |           |
| Dawkowanie   | <p>I indukcja:<br/>100 U/m<sup>2</sup> (100 mg/m<sup>2</sup> Ara-C, 44 mg/m<sup>2</sup> DNR) w 1, 3 oraz 5 dniu cyklu</p> <p>II Indukcja:<br/>100 U/m<sup>2</sup> (100 mg/m<sup>2</sup> Ara-C, 44 mg/m<sup>2</sup> DNR) w 1 oraz 3 dniu cyklu</p> <p>Konsolidacja remisji: do 2 cykli konsolidacji</p> <p>100 U/m<sup>2</sup> (100 mg/m<sup>2</sup> Ara-C, 44 mg/m<sup>2</sup> DNR) w 1 oraz 3 dniu cyklu</p> |           | <p>Schematy terapii ratunkowych (<i>salvage</i>) - wybór w gestii badacza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitoksantron/etopozyd/cytarabina</li> <li>• Idarubicyna/cytarabina</li> <li>• Schematy oparte na cytarabinie<sup>A</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ + Fludarabine +/- gemtuzumab ozogamicyny</li> <li>○ + Amsakryna</li> <li>○ + Mitoksantron +/- gemtuzumab ozogamicyny</li> <li>○ + Gemtuzumab ozogamicyny</li> <li>○ + Kladrybina</li> </ul> </li> <li>• Cytarabina<sup>A</sup> - monoterapia</li> <li>• Mitoksantron +etopozyd</li> </ul> |           |           |
| Sposób podania leku  | Infuzja dożylna   |           |  |           |           |
| Leczenie dodatkowe   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• premedykacja przed chemioterapią;</li> <li>• profilaktyka infekcji (antybiotyki, leki przeciwgrzybicze, przeciwwirusowe);</li> <li>• podawanie hematopoetycznych czynników wzrostu;</li> <li>• (zgodnie z lokalnymi standardami).</li> </ul>   |           |  |           |           |
| Okres leczenia   | bd  |           |  |           |           |
| Okres obserwacji   | 12 miesięcy od randomizacji   |           |  |           |           |

| Charakterystyka analizowanych punktów końcowych  |  |  |
|--|--|--|
| Punkt końcowy  | Definicja  | Sposób przedstawienia wyników w analizie |
| 12 miesięczne przeżycie  | Przeżycie oceniano do 1 roku po randomizacji   | Mediana (95%CI), HR                      |
| Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)   | Czas od randomizacji do udokumentowanego nawrotu choroby lub zgonu.  | Mediana (95%CI), HR                      |
| Całkowita remisja choroby CR   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba blastów w szpiku kostnym &lt;5%;</li> <li>• brak blastów z pałeczkami Auera;</li> <li>• nieobecność choroby pozaszpikowej;</li> <li>• brak krążących blastów w krwi obwodowej;</li> <li>• liczba neutrofilów w krwi obwodowej &gt;1000/μL;</li> <li>• liczba płytek krwi w krwi obwodowej &gt;100 000/μL;</li> </ul> | n (%)                                    |
| Całkowita remisja choroby z niecałkowitą regeneracją neutrofilii lub płytek krwi CRI       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba blastów w szpiku kostnym &lt;5%;</li> <li>• brak blastów z pałeczkami Auera;</li> <li>• nieobecność choroby pozaszpikowej;</li> <li>• brak krążących blastów w krwi obwodowej;</li> <li>• liczba neutrofilów w krwi obwodowej &lt;1000/μL;</li> <li>• liczba płytek krwi w krwi obwodowej &lt;100 000/μL;</li> </ul> | n (%)                                    |
| Zgony*   | Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli w trakcie trwania badania  | n (%), OR (95% CI)                       |
| Hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem | Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia oceniane za pomocą <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0</i> (CTCAE)   | n (%), OR (95% CI)                       |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane  | Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia oceniane za pomocą <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0</i> (CTCAE)   | n (%), OR (95% CI)                       |

\* w tym zgony wczesne, występujące w ciągu pierwszych 30, 60 i 90 dni badania; ^ cytarabinę podawano zazwyczaj w dawkach >1 g /m<sup>2</sup> na dawkę;

Tabela 37. Charakterystyka badania *Study206 (Lin 2019)*

| Badanie                              |                   | <i>Study206 (Lin 2019)</i>  |
|--------------------------------------|-------------------|---|
| <b>Charakterystyka badania</b>       |                   |   |
| Podtyp badania według oceny AOTMIT   |                   | II D  |
| Ocena wg narzędzia <i>skali NICE</i> |                   | 8/8 pkt   |
| Liczba ośrodków                      |                   | Wieloośrodkowe (brak danych dotyczących liczby ośrodków)  |
| Metodyka                             | Typ badania       | Wieloośrodkowe, jednoramiennie, niezaślepienie badanie II fazy  |
|                                      | Randomizacja      | Brak  |
|                                      | Zaślepienie       | Brak, badanie prowadzone jako otwarte ( <i>open label</i> )   |
|                                      | Hipoteza badawcza | brak  |
| Oceniane w badaniu punkty końcowe    |                   | <i>I-rzędowe</i> : Średnia zmiana QTcF ( <i>ang Fridericia's corrected QT interval</i> ) od wartości wyjściowej.<br><i>II-rzędowe</i> : osiągnięcie remisji (CR)<br><i>Bezpieczeństwo</i> : Zdarzenia niepożądane |

|  |  |                          |
|--|--|--------------------------|
| <b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>  | nd   |                          |
| <b>Analiza ITT</b>   | Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa zostali włączeni pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. |                          |
| <b>Źródła finansowania</b>   | Agiros, Astellas, Bayer, Celator / Jazz, Incyte i Sunesis  |                          |
| <b>Inne akronimy badania</b>   | NCT02238925  |                          |
| <b>Publikacje do badania</b>   | Lin 2019 [48]  |                          |
| <b>Kryteria włączenia</b>  |  |                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci;</li> <li>• Wiek 18-80 lat;</li> <li>• Nowozdiagnozowaną lub nawrotową / oporną na leczenie AML, nawrotową / oporną ALL lub zespół mielodysplastyczny z wynikiem międzynarodowego systemu oceny punktowej <math>\geq 1,5</math></li> <li>• Stan sprawności ogólnej w skali ECOG <math>\leq 2</math>;</li> <li>• Oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> miesiące</li> <li>• Frakcja wyrzutowa serca <math>\geq 50\%</math> w badaniu echokardiograficznym lub wieloetapowym skanowaniu i badaniu przesiewowym</li> <li>• Wyjściowy skorygowany odstęp QT Fridericia (QTcf) <math>&lt; 470</math> ms</li> </ul>  |  |                          |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>  |  |                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdrowi ochotnicy</li> <li>• Pacjenci przyjmujący leki przedłużające odcinek QT</li> <li>• Istotne nieprawidłowości pracy serca, w tym zaburzenia rytmu serca, niewyjaśnione omdlenia, blokada przedsionkowo-komorowa lub pęczka Hisa, nieprawidłowa morfologia fali T lub U lub inne dowody upośledzenia czynności mięśnia sercowego powodujące niewydolność serca według kryteriów <i>New York Heart Association</i> (klasyfikacja klasy III lub IV).</li> <li>• Pacjenci z wcześniejszą skumulowaną ekspozycją na antracyklinę <math>&gt; 368</math> mg / m<sup>2</sup></li> <li>• Pacjenci z przebytą chorobą Wilsona lub innymi zaburzeniami metabolicznymi związanymi z miedzią zostali wykluczeni.</li> </ul> |  |                          |
| <b>Charakterystyka populacji</b>   |  |                          |
| <b>Cecha populacji/parametr</b>  |  | <b>Liczebność, n (%)</b> |
| <b>Liczebność</b>  |  | 26                       |
| <b>Płeć, n (%)</b>   | Liczba mężczyzn  | 14 (54)                  |
| <b>Wiek (lata), n (%)</b>  | $< 60$   | 6 (23)                   |
|  | $\geq 60$  | 20 (77)                  |
| <b>Rasa, n (%)</b>   | Biała  | 25 (96)                  |
| <b>Typ choroby, n (%)</b>  | De novo AML  | 7 (27)                   |
|  | Wtórna AML   | 6 (23)                   |
|  | Nawrotowa / oporna na leczenie AML   | 11 (42)                  |
|  | Nawrotowa / oporna na leczenie ALL   | 2 (8)                    |
| <b>Wcześniejsza ekspozycja na antracyklinę, n (%)</b>  | Daunorubicyna  | 6 (23)                   |
|  | Idarubicyna  | 6 (23)                   |
|  | Mitoxantrone   | 2 (8)                    |
|  | Doksorubicyna  | 1 (4)                    |
|  | Epirubicyna  | 1 (4)                    |
| <b>Wcześniejszy typ terapii, n (%)</b>   | Radioterapia   | 7/20 (35)                |
|  | Chemioterapia  | 17/20 (85)               |
|  | Środek hipometylujący  | 3/20 (15)                |



|  |   |   |
|--|---|---|
|  | Inne  | 8/20 (40)                                       |
| Początkowa funkcja nerek (czystość kreatyniny), n (%)  | Normalna ( $\geq 90$ ml/min)  | 12 (46)   |
|  | Łagodne upośledzenie (60–89 ml/min)   | 8 (31)  |
|  | Umiarkowane upośledzenie (30–59 ml/min)   | 6 (23)  |
|  | Ciężkie upośledzenie (15–29 ml/min)   | 0 (0)   |
| <b>Charakterystyka interwencji</b>                     |   |   |
| Dawkowanie   | I indukcja:<br>100 U/m <sup>2</sup> (100 mg/m <sup>2</sup> Ara-C, 44 mg/m <sup>2</sup> DNR) w 1, 3 oraz 5 dniu cyklu<br>II Indukcja:<br>100 U/m <sup>2</sup> (100 mg/m <sup>2</sup> Ara-C, 44 mg/m <sup>2</sup> DNR) w 1 oraz 3 dniu cyklu<br>Pacjenci z CR/CRi mogli otrzymać $\leq 4$ cykle konsolidacji (65 mg/m <sup>2</sup> cytarabiny i 29 mg / m <sup>2</sup> daunorubicyny) |   |
| Sposób podania leku                                    | Infuzja dożylna, 90 min   |   |
| Leczenie dodatkowe                                     | bd  |   |
| Okres leczenia   | bd  |   |
| Okres obserwacji                                       | 60 dni  |   |
| <b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b> |   |   |
| <b>Punkt końcowy</b>                                   | <b>Definicja</b>  | <b>Sposób przedstawienia wyników w analizie</b> |
| Średnia zmiana QTcF                                    | Średnia zmiana w stosunku do dopasowanej w czasie linii podstawowej QTcF po pierwszej indukcji. Po zbadaniu danych elektrofizjologicznych przeprowadzono analizę stężenia-QTc dla wszystkich obserwacji.  | Średnia (90% CI)                                |
| Osiągnięcie remisji (CR)                               | Liczba i odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR określona pierwszego dnia, w którym spełnione zostały wszystkie kryteria CR / CRi lub niepowodzenia leczenia  | n (%)   |
| Zdarzenia niepożądane                                  | Liczba i odsetek odnotowanych zdarzeń niepożądanych   | n (%)   |
| Zgony  | Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli w trakcie trwania badania   | n (%)   |

### 11.5. Analizy w podgrupach: badanie Study 301 (Lancet 2018)

Tabela 38. Przeżycie całkowite (OS), Study 301 (Lancet 2018)

| Cecha populacji, parametr  | Vyxeos®             |                       | DA 3+7 |                       | HR (95% CI) |                   |
|--|---------------------|-----------------------|--------|-----------------------|-------------|-------------------|
|  | n                   | Mediana OS (miesiące) | n      | Mediana OS (miesiące) |             |                   |
| Wiek, n (%)  | 60-69 lat           | 96                    | 9,63   | 102                   | 6,87        | 0,68 (0,49; 0,95) |
|  | 70-75 lat           | 57                    | 8,87   | 54                    | 5,62        | 0,55 (0,36; 0,84) |
| Typ AML: n (%)   | t-AML               | 30 (19,6)             | 12,17  | 33                    | 5,95        | 0,48 (0,26; 0,86) |
|  | AML-MRC [31]        | 123                   | 9,07   | 123                   | 5,95        | 0,70 (0,53; 0,93) |
|  | AML/ MDS HMA +      | 50                    | 5,56   | 55                    | 7,43        | 0,98 (0,64; 1,51) |
|  | AML/ MDS HMA -      | 21                    | 15,74  | 19                    | 5,13        | 0,46 (0,21; 0,97) |
|  | CMML                | 11                    | 9,33   | 12                    | 2,28        | 0,37 (0,14; 0,95) |
|  | De novo AML         | 41                    | 10,09  | 37                    | 7,36        | 0,71 (0,42; 1,20) |
| Grupa ryzyka cytogenetycznego wg NCCN, n (%)   | Korzystne/pośrednie | 71                    | 14,72  | 63                    | 8,41        | 0,64 (0,41; 0,99) |
|  | Niekorzystne        | 72                    | 6,60   | 83                    | 5,16        | 0,73 (0,51; 1,06) |
| Mutacja FLT3   | Brak mutacji FLT3   | 116                   | 9,33   | 120                   | 5,98        | 0,64 (0,47; 0,87) |
|  | Mutacja FLT3        | 22                    | 10,25  | 21                    | 4,60        | 0,76 (0,34; 1,66) |
| Wcześniejsza ekspozycja na leki hypometylujące (wszyscy pacjenci z wcześniejszą ekspozycją na leki hypometylujące) |                     | 22                    | 5,65   | 71                    | 5,90        | 0,86 (0,59; 1,26) |

Tabela 39. Charakterystyka pacjentów poddanych SCT, Study 301 (Lancet 2018)

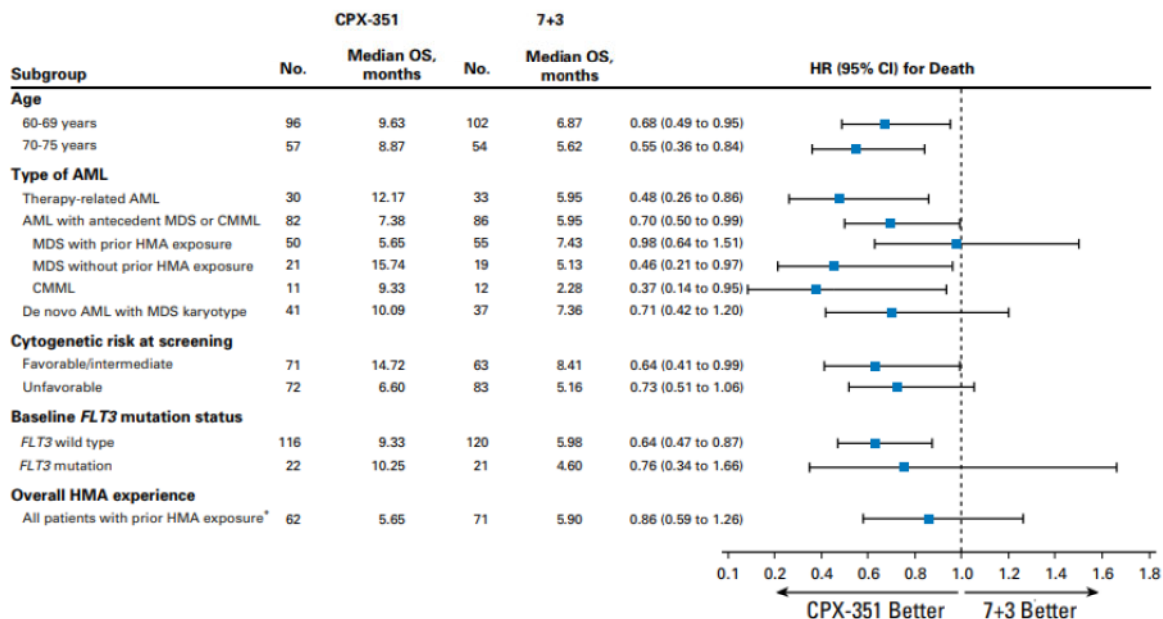
| Cecha populacji/parametr         | Wiek 60-69              |         | Wiek 70-75 |          |        |
|----------------------------------|-------------------------|---------|------------|----------|--------|
|                                  | Vyxeos®                 | DA 3+7  | Vyxeos®    | 3 + 7    |        |
| Liczebność                       | 36                      | 33      | 16         | 6        |        |
| Płeć, n (%)                      | Męska                   | 21 (58) | 18 (55)    | 12 (75)  | 5 (83) |
|                                  | Żeńska                  | 15 (42) | 15 (45)    | 4 (25)   | 1 (17) |
| Rasa/pochodzenie etniczne, n (%) | Biała                   | 28 (78) | 27 (82)    | 16 (100) | 5 (83) |
|                                  | Czarna/ Afro-amerykanie | 0       | 3 (9)      | 0        | 1 (17) |
|                                  | Azjatycka               | 5 (14)  | 1 (3)      | 0        | 0      |
|                                  | Inna                    | 3 (8)   | 2 (6)      | 0        | 0      |
| Stan sprawności wg ECOG: n (%)   | 0                       | 11 (31) | 15 (45)    | 7 (44)   | 2 (33) |
|                                  | 1                       | 23 (64) | 16 (48)    | 7 (44)   | 4 (67) |
|                                  | 2                       | 2 (6)   | 2 (6)      | 2 (13)   | 0      |
| Typ AML: n (%)                   | t-AML                   | 6 (17)  | 8 (24)     | 5 (31)   | 1 (17) |
|                                  | AML/ MDS HMA -          | 4 (11)  | 4 (12)     | 3 (19)   | 1 (17) |
|                                  | AML/ MDS HMA +          | 13 (36) | 12 (36)    | 1 (6)    | 2 (33) |
|                                  | AML/ CMML               | 0       | 0          | 3 (19)   | 0      |

| De novo AML  |                 | 13 (36)   | 9 (27)    | 4 (25)             | 2 (33) |
|--|-----------------|-----------|-----------|--------------------|--------|
| <b>Tabela 40. Analiza w podgrupach: wskaźnik remisji (CR, CR+CRi): badanie Study 301 (Lancet 2018)</b> |                 |           |           |                    |        |
| Cecha populacji/parametr   |                 | Vyxeos®   | DA 3+7    | OR (95% CI)        |        |
| Całość populacji   | N               | 153       | 156       |                    |        |
|  | CR + CRi, n (%) | 73 (47,7) | 52 (33,3) | 1,77 (1,11; 2,81)* |        |
|  | CR, n (%)       | 57 (37,3) | 40 (25,6) | 1,69 (1,03; 2,78)† |        |
| Grupa wiekowa 60-69 lat  | N               | 96        | 102       |                    |        |
|  | CR + CRi, n (%) | 48 (50,0) | 37 (36,3) | 1,76 (1,00; 3,10)  |        |
|  | CR, n (%)       | 38 (39,6) | 27 (26,5) | 1,82 (1,00; 3,32)  |        |
| Grupa wiekowa 70-75 lat  | N               | 57        | 54        |                    |        |
|  | CR + CRi, n (%) | 25 (43,9) | 15 (27,8) | 2,03 (0,92; 4,49)  |        |
|  | CR, n (%)       | 19 (33,3) | 13 (24,1) | 1,58 (0,69; 3,62)  |        |
| t AML  | N               | 30        | 33        |                    |        |
|  | CR + CRi, n (%) | 14 (46,7) | 12 (36,4) | 1,53 (0,56; 4,20)  |        |
|  | CR, n (%)       | 11 (36,7) | 10 (30,3) | 1,33 (0,47; 3,81)  |        |
| AML-MRC [31]   | N               | 123       | 123       |                    |        |
|  | CR + CRi, n (%) | 59 (48)   | 40 (32,5) | 1,83 (1,09; 3,09)  |        |
|  | CR, n (%)       | 46 (37,4) | 30 (24,4) | 1,80 (1,02; 3,17)  |        |
| Pacjenci z udokumentowaną historią MDS i wcześniejszą ekspozycją na HMA                                | N               | 50        | 55        |                    |        |
|  | CR + CRi, n (%) | 18 (36,0) | 18 (32,7) | 1,16 (0,52; 2,59)  |        |
|  | CR, n (%)       | 13 (26,0) | 10 (18,2) | 1,58 (0,62; 4,02)  |        |
| Pacjenci z udokumentowaną historią MDS bez wcześniejszej ekspozycji na HMA                             | N               | 21        | 19        |                    |        |
|  | CR + CRi, n (%) | 14 (66,7) | 7 (36,8)  | 3,43 (0,93; 12,59) |        |
|  | CR, n (%)       | 12 (57,1) | 7 (36,8)  | 2,29 (0,64; 8,15)  |        |
| Pacjenci z udokumentowaną historią CMML  | N               | 11        | 12        |                    |        |
|  | CR + CRi, n (%) | 4 (36,4)  | 3 (25,0)  | 1,71 (0,29; 10,30) |        |
|  | CR, n (%)       | 2 (18,2)  | 3 (25,0)  | 0,67 (0,09; 4,99)  |        |
| De novo AML z karyotypem wykazującym określone nieprawidłowości współdzielone z MDS                    | N               | 41        | 37        |                    |        |
|  | CR + CRi, n (%) | 23 (56,1) | 12 (32,4) | 2,66 (1,06; 6,71)  |        |
|  | CR, n (%)       | 19 (46,3) | 10 (27,0) | 2,33 (0,90; 6,03)  |        |
| Korzystne/pośrednie ryzyko cytogenetyczne  | N               | 71        | 63        |                    |        |
|  | CR + CRi, n (%) | 39 (54,9) | 30 (47,6) | 1,26 (0,62; 2,54)  |        |
|  | CR, n (%)       | 30 (42,3) | 21 (33,3) | 1,46 (0,68; 3,13)  |        |
| Niekorzystne ryzyko cytogenetyczne   | N               | 72        | 83        |                    |        |
|  | CR + CRi, n (%) | 31 (43,1) | 18 (21,7) | 2,79 (1,34; 5,82)  |        |
|  | CR, n (%)       | 25 (34,7) | 15 (18,1) | 2,43 (1,12; 5,28)  |        |
| Pacjenci z mutacją FLT3  | N               | 21        | 22        |                    |        |
|  | CR + CRi, n (%) | 15 (68,2) | 5 (23,8)  | 6,86 (1,78; 26,36) |        |
|  | CR, n (%)       | 12 (54,5) | 4 (19,0)  | 5,10 (1,29; 20,17) |        |

| Pacjenci z wcześniejszą ekspozycją na HMA | N               | 62        | 71        |                   |
|---|-----------------|-----------|-----------|-------------------|
|   | CR + CRi, n (%) |           | 23 (37,1) | 20 (28,2)         |
| CR, n (%)                                 |                 | 16 (25,8) | 11 (15,5) | 1,90 (0,80; 4,48) |

\* p=0,016; † p=0,040; ‡ Obejmuje pacjentów z wcześniej określonych warstw randomizacyjnych, tj. z udokumentowaną historią MDS i wcześniejszą ekspozycją na HMA, jak również z pacjentów z innych podtypów (np. t – AML, udokumentowana historia CMML), którzy wcześniej otrzymali leki hypometylujące;

Rysunek 16. Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach Study 301 (Lancet 2018)



## 11.6. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

### 11.6.1. Ocena jakości badań RCT według Cochrane Collaboration

Tabela 41. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [4]

| Domena           | Źródło błędu   | Ryzyko błędu                          |
|------------------|--|---------------------------------------|
| Selection bias   | Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )   | Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?) |
|                  | Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )  | Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?) |
| Performance bias | Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji  | Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?) |
| Detection bias   | Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników  | Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?) |
| Attrition bias   | Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach) | Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?) |
| Reporting bias   | Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawiania dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)           | Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?) |
| Other bias       | Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej  | Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?) |



Tabela 42. Ocena ryzyka błędu systematycznego: Study 301 (Lancet 2018) zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

| Domena           | Źródło błędu   | Ryzyko błędu |
|------------------|--|--------------|
| Selection bias   | Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )   | Niskie (+)   |
|                  | Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )  | Niskie (+)   |
| Performance bias | Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji  | Wysokie (-)  |
| Detection bias   | Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników  | Niskie (+)   |
| Attrition bias   | Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach) | Niskie (+)   |
| Reporting bias   | Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)           | Niskie (+)   |
| Other bias       | Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej  | Nieznane (?) |

Tabela 43. Ocena ryzyka błędu systematycznego: Study 204 (Lancet 2014) zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

| Domena           | Źródło błędu   | Ryzyko błędu |
|------------------|--|--------------|
| Selection bias   | Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )   | Niskie (+)   |
|                  | Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )  | Niskie (+)   |
| Performance bias | Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji  | Wysokie (-)  |
| Detection bias   | Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników  | Wysokie (-)  |
| Attrition bias   | Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach) | Niskie (+)   |
| Reporting bias   | Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)           | Niskie (+)   |
| Other bias       | Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej  | Nieznane (?) |

Tabela 44. Ocena ryzyka błędu systematycznego: Study 205 (Cortes 2015) zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

| Domena           | Źródło błędu  | Ryzyko błędu |
|------------------|---|--------------|
| Selection bias   | Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )                    | Niskie (+)   |
|                  | Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )                 | Niskie (+)   |
| Performance bias | Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji | Wysokie (-)  |

| Domena         | Źródło błędu   | Ryzyko błędu |
|----------------|--|--------------|
| Detection bias | Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników  | Wysokie (-)  |
| Attrition bias | Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach) | Niskie (+)   |
| Reporting bias | Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)           | Niskie (+)   |
| Other bias     | Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej  | Nieznane (?) |

### 11.6.2. Ocena jakości badań w skali NICE

Tabela 45. Ocena badania Study 101 (Feldman 2011) w skali NICE

| Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)                              | Punktacja      |
|---|----------------|
| 1. Czy badanie było wielośrodkowe?                                    | 0              |
| 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?                 | 1              |
| 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?   | 1              |
| 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?                      | 1              |
| 5. Czy badanie było prospektywne?                                     | 1              |
| 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | 1              |
| 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?              | 1              |
| 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?                     | 1              |
| <b>Wynik</b>  | <b>7/8 pkt</b> |

Tabela 46. Ocena badania Study 206 (Lin 2019) w skali NICE

| Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)                              | Punktacja |
|---|-----------|
| 1. Czy badanie było wielośrodkowe?                                    | 1         |
| 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?                 | 1         |
| 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?   | 1         |
| 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?                      | 1         |
| 5. Czy badanie było prospektywne?                                     | 1         |
| 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | 1         |

| Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)                 | Punktacja      |
|--|----------------|
| 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | 1              |
| 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?        | 1              |
| <b>Wynik</b>   | <b>8/8 pkt</b> |

## 11.7. Formularze ekstrakcji danych

### 11.7.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

|   |             |                |
|---|-------------|----------------|
| Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTMiT:..... |             |                |
| Populacja   | Interwencja | Punkty końcowe |

| Parametry<br>(wyjściowo) | Grupa<br>interwencyjna | Grupa<br>kontrolna | Grupa<br>interwencyjna | Grupa kontrolna |
|--------------------------|------------------------|--------------------|------------------------|-----------------|
|--------------------------|------------------------|--------------------|------------------------|-----------------|

### 11.7.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

### 11.7.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):.....  
Data:.....

| Badanie | Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru) |
|---------|---|
|         |   |
|         |   |
|         |   |
|         |   |
|         |   |
|         |   |

### 11.7.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

| Badanie | Okres obserwacji | Oceniana interwencja |   |   | Komparator |   |   | Istotność statystyczna różnicy (p) |
|---------|------------------|----------------------|---|---|------------|---|---|------------------------------------|
|         |                  | N                    | n | % | N          | n | % |                                    |
|         |                  |                      |   |   |            |   |   |                                    |
|         |                  |                      |   |   |            |   |   |                                    |

### 11.7.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):.....  
Data:.....

| Badanie | Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru) |
|---------|---|
|         |   |



---



---



---



---



---

### 11.7.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):.....  
 Data:.....

| Badanie | Okres obserwacji | Grupy (interwencja) | N | Wyjściowa wartość parametru                     | Końcowa wartość parametru                       | Zmiana względem wartości wyjściowej             | Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p) |
|---------|------------------|---------------------|---|---|---|---|---|
|         |                  |                     |   | średnia/mediana (SD/CI/IQR)<br>[jednostka: ...] | średnia/mediana (SD/CI/IQR)<br>[jednostka: ...] | średnia/mediana (SD/CI/IQR)<br>[jednostka: ...] |   |

---



---



---



---

## 12. PIŚMIENNICTWO

### 12.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
4. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), 2011.
5. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. J Clin Epidemiol 2009; 62 (10): 1006-1012.
7. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007 Feb 15; 7:10
8. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2009 Oct; 62(10):1013-20.
9. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)
10. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Statist. Med. 17, 873–890.
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Vyxeos®

### 12.2. Przeglądy

13. Kim M, Williams S, Daunorubicin and Cytarabine Liposome in Newly Diagnosed Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia (AML) or AML With Myelodysplasia-Related Changes, The Annals of pharmacotherapy, 2018 Aug;52(8):792-800

### 12.3. Badania uwzględnione w ramach analizy głównej - Study 301

14. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Stuart RK, Strickland SA, Hogge D, Solomon SR, Stone RM, Bixby DL, Kolitz JE, Schiller GJ, Wieduwilt MJ, Ryan DH, Hoering A, Banerjee K, Chiarella M, Louie AC, Medeiros BC. 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.

16. Banerjee K, Wang Q, Wang J, Gibbons J, CPX-351 Exposure-Response Based on Cumulative Dose of Cytarabine and Daunorubicin in Patients with Newly Diagnosed, Treatment-Related Acute Myeloid Leukemia (AML) or AML with Myelodysplasia-Related Changes, *Blood* 2017 130:1360
17. Faderl S, Phase 3 Exploratory Analysis of Outcomes in Older Adults With Newly Diagnosed, High-risk/Secondary AML Who Achieved Remission With CPX-351 Versus 7+3 Induction, *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15\_suppl (May 20 2018) 7040-7040.
18. Kolitz J E, Strickland S A, Cortes J E, Hogge D, Lancet J E, et al., Efficacy by consolidation administration site: Subgroup analysis of a phase III Study of CPX-351 versus 7+3 in older adults with newly diagnosed, high-risk acute myeloid leukemia (AML), *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15\_suppl (May 2017) 7036-7036
19. Kolitz J E, Strickland S A, Cortes J E, Hogge D, Lancet J E, et al., Efficacy by outpatient vs inpatient administration of consolidation: subgroup analysis of a phase 3 Study of cpx351 versus 7+3 in older adults with newly diagnosed, high risk acute myeloid leukemia, *EHA Learning Center*. Kolitz J. May 18, 2017; 180698
20. Lin T L, Uy G L, Wieduwilt M J, et al., Subanalysis of Patients with Secondary Acute Myeloid Leukemia (sAML) with Refractory Anemia with Excess of Blasts in Transformation (RAEB-t) Enrolled in a Phase 3 Study of CPX-351 Versus Conventional 7+3 Cytarabine and Daunorubicin, *Blood* 2017 130:1698
21. Lancet J E., Feldman E J, Kolitz J E, et al., Renal impairment impact on CPX-351 pharmacokinetics and safety, *Journal of Clinical Oncology* 33, no. 15\_suppl, January 31, 2017
22. Lancet J E., Hoering A, et al., Survival Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Older High-Risk Acute Myeloid Leukemia Patients Initially Treated with CPX-351 Liposome Injection Versus Standard Cytarabine and Daunorubicin: Subgroup Analysis of a Large Phase III Trial, *Blood* 2016 128:906;
23. Lancet J E, Rizzieri D, Gary J. Schiller, et al. Overall survival (OS) with CPX-351 versus 7+3 in older adults with newly diagnosed, therapy-related acute myeloid leukemia (tAML): Subgroup analysis of a phase III Study, *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15\_suppl (May 2017) 7035-7035
24. Lancet J E, Ritchie E K, Uy G L, et al., Efficacy and Safety of CPX-351 Versus 7+3 in Older Adults with Secondary Acute Myeloid Leukemia: Combined Subgroup Analysis of Phase 2 and Phase 3 Studies, *Blood* 2017 130:2657
25. Lancet J E, Uy G L, Cortes J E, et al., Final results of a phase III randomized trial of CPX351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML, *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 15\_suppl (May 2016) 7000-7000
26. Lancet J E, Cortes J E, et al., Analysis of Efficacy By Age for Patients Aged 60-75 with Untreated Secondary Acute Myeloid Leukemia (AML) Treated with CPX-351 Liposome Injection Versus Conventional Cytarabine and Daunorubicin in a Phase III Trial, *Blood* 2016 128:902
27. Lin T.L., et al., Impact Of Treatment and Transplantation on Survival In A Phase 3 Study Of CPX-351 Vs 7+3 In Older Adults With Newly Diagnosed, High-Risk/Secondary AML, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* Volume 25, Issue 3, Supplement, March 2019
28. Medeiros B C, Hogge D, Newell L F., et al., Overall survival (OS) and stem cell transplant (SCT) in patients with FLT3 mutations treated with CPX351 versus 7+3: Subgroup analysis of a phase III Study of older adults with newly diagnosed, high risk acute myeloid leukemia (AML), *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15\_suppl May 30, 2017.
29. Medeiros B C, 10. Lancet J E, Cortes J E, et al., Rates of Adverse Events per Patient-Year in a Randomized, Phase 3 Study of CPX-351 Versus 7+3 in Older Adults with Newly Diagnosed, Treatment-Related Acute Myeloid Leukemia (AML) or AML with Myelodysplasia-Related Changes, *Blood* 2017 130:1366
30. Ritchie E K, et al., Outcomes with CPX-351 vs 7+3 by baseline bone marrow (BM) blast percentage in older adults with newly diagnosed high-risk/secondary acute myeloid leukemia (sAML), *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15\_suppl (May 20 2019) 7042-7042.
31. Ryan D.H., et al., CPX-351 Vs 7+3 In Older Adults With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia With Myelodysplasia-Related Changes (AML-MRC) Enrolled In A Phase 3 Study, *Blood* 2018 132:1425
32. Uy G L, Lancet J E, Cortes J E, Multivariate Efficacy Analysis of a Randomized, Phase 3 Study of CPX-351 Versus 7+3 in Older Adults with Treatment-Related Acute Myeloid Leukemia (AML) or AML with Myelodysplasia-Related Changes, *Blood* 2017 130:2647

#### 12.4. **Badania uwzględnione w ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa Vyxeos®**

33. Lancet JE(1), Cortes JE(2), Hogge DE(3), Tallman MS(4), Kovacovics TJ(5), Damon LE(6), Komrokji R(1), Solomon SR(7), Kolitz JE(8), Cooper M(9), Yeager AM(10), Louie AC(11), Feldman EJ(12)., Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. *Blood*. 2014 May 22;123(21):3239-46.(n. populacja)
34. Cortes JE(1), Goldberg SL, Feldman EJ, Rizzeri DA, Hogge DE, Larson M, Pigneux A, Recher C, Schiller G, Warzocha K, Kantarjian H, Louie AC, Kolitz JE. Phase II, multicenter, randomized trial of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection versus intensive salvage therapy in adults with first relapse AM, *Cancer*. 2015 Jan 15;121(2):234-42. (n. populacja)

#### 12.5. **Badania uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej Vyxeos®**

35. Gail J. et al. Final Safety and Efficacy Results from the CPX-351 Early Access Program (EAP) for Older Patients with High-Risk/Secondary Acute Myeloid Leukemia (sAML); ASH 2018 Session: 615 A 1434
36. Larson ML, S. Eric Rubenstein E, Schiller GJ., Study Design of an Expanded Access Protocol of CPX-351 (Cytarabine:Daunorubicin) Liposome Injection in Patients 60-75 Years of Age with Secondary Acute Myeloid Leukemia, *Biol Blood Marrow Transplant* 23 (2017) S271.

#### 12.6. **Badania uwzględnione w ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa Vyxeos®**

37. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa: sierpień 2016.
38. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
39. <http://www.ema.europa.eu> [stan na 24.10.2019 r.].
40. <http://www.fda.gov> [stan na 24.10.2019 r.].
41. <http://www.urpl.gov.pl/> [stan na 24.10. 2019 r.].
42. <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency> [stan na 24.0.2019 r.].
43. <https://www.who-umc.org> [stan na 24.10.2019 r.].
44. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyxeos®
45. Tolcher A W, et al., Improving combination cancer therapy: the CombiPlexR development platform, *Future Oncol*. 2018 Jun;14(13):1317-1332
46. Feldman EJ(1), Kolitz JE, Trang JM, Liboiron BD, Swenson CE, Chiarella MT, Mayer LD, Louie AC, Lancet JE pharmacokinetics of CPX-351; a nano-scale liposomal fixed molar ratio formulation of cytarabine:daunorubicin, in patients with advanced leukemia, *Leuk Res*. 2012 Oct;36(10):1283-9. (n. populacja)
47. Feldman EJ(1), Lancet JE, Kolitz JE, Ritchie EK, Roboz GJ, List AF, Allen SL, Asatiani E, Mayer LD, Swenson C, Louie AC. First-in-man Study of CPX-351: a liposomal carrier containing cytarabine and daunorubicin in a fixed 5:1 molar ratio for the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 10;29(8):979-85 (n. populacja)
48. Lin TL, Newell LF, Stuart RK, Michaelis LC, Rubenstein E, Pentikis HS, Callahan T, Alvarez D, Liboiron BD, Mayer LD, Wang Q, Banerjee K, Louie AC. A phase 2 study to assess the pharmacokinetics and pharmacodynamics of CPX-351 and its effects on cardiac repolarization in patients with acute leukemias. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019 May 16. (n. populacja)



49. Cortes JE et al., Pooled Clinical Safety Analysis of CPX-351 Versus Conventional Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) EBMT 2019 Pooled Safety Analysis Abstract JOV-64660; 07 Dec 2018 (dane nieopublikowane)

## 12.7. Piśmiennictwo do ograniczeń i dyskusji

50. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
51. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
52. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.

54. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Vyxeos

## 12.8. Publikacje wykluczone

55. Blair HA(1) Daunorubicin/Cytarabine Liposome: A Review in Acute Myeloid Leukaemia, *Drugs*. 2018 Dec;78(18):1903-1910. doi: 10.1007/s40265-018-1022-3 (n. typ badania – artykuł poglądowy)
56. Boddu PC(1), Kantarjian HM(1), Ravandi F(1), Garcia-Manero G(1), Verstovsek S(1), Jabbour EJ(1), Takahashi K(1), Bhalla K(1), Konopleva M(1), DiNardo CD(1), Ohanian M(1), Pemmaraju N(1), Jain N(1), Pierce S(1), Wierda WG(1), Cortes JE(1), Kadia TM(1), Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach, *Cancer*. 2017 Aug 15;123(16):3050-3060 (n. typ badania)
57. Brunetti C, Anelli L, et al., CPX-351 in acute myeloid leukemia: can a new formulation maximize the efficacy of old compounds?, *EXPERT REVIEW OF HEMATOLOGY*, 2017 (n. typ badania – artykuł poglądowy)
58. Chen E, Fathi A, Brunner A, Reformulating acute myeloid leukemia: liposomal cytarabine and daunorubicin (CPX-351) as an emerging therapy for secondary AML, *OncoTargets and Therapy* 2018;11 3425–3434 (n. typ badania)
59. Cooper T M, et al., AAML 1421, A Phase 1/2 Study of CPX-351 Followed by Fludarabine, Cytarabine, and G-CSF (FLAG) for Children with Relapsed Acute Myeloid Leukemia (AML): A Report from the Children's Oncology Group, *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15\_suppl (May 20 2019) (n. populacja)
60. Gergis U(1), Roboz G, Shore T, Ritchie E, Mayer S, Wissa U, McKenna M, Christos P, Pearse R, Mark T, Scandura J, van Besien K, Feldman E. A phase I Study of CPX-351 in combination with busulfan and fludarabine conditioning and allogeneic stem cell transplantation in adult patients with refractory acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Jul;19(7):1040-5. (n. interwencja)
61. Huang J, et al., A Bayesian Network Meta-Analysis Comparing the Efficacies of Eleven Novel Therapies with the Common Salvage Regimen for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia, *Cell Physiol Biochem* 2018;49:1589-1599 (n. populacja)
62. Matza LS, Deger KA, Howell TA, Koetter K, Yeager AM, Hogge D, Fisher V, Louie AC, Chung KC. Health state utilities associated with treatment options for acute myeloid leukemia (AML). *J Med Econ*. 2019 Jun;22(6):567-576. (n. punkty końcowe)
63. Megías-Vericat JE(1), Martínez-Cuadrón D(2)(3), Sanz MÁ(2)(3), Poveda JL(1), Montesinos P(2)(3), Daunorubicin and cytarabine for certain types of poor-prognosis acute myeloid leukemia: a systematic literature review, *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 Mar;12(3):197-218 (n. typ badania)
64. Raut LS, Novel formulation of cytarabine and daunorubicin: A new hope in AML treatment, *South Asian Journal of Cancer*, January-March 2015, Volume 4, Issue 1, p. 38-40 (n. typ badania – artykuł poglądowy)
65. Ritchie E K, et al., Phase II Trial Of Cpx-351 (Cytarabine:Daunorubicin) Liposome Injection In Patients With Acute Myeloid Leukemia >60 Years Of Age Who Have Not Been Treated With Intensive Chemotherapy, *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15\_suppl (May 20 2019) 7044-7044 (n. populacja)

66. Ronsona A,, Ariella Tvitoa and Jacob M. Rowe, Liposomal cytarabine and daunorubicin (CPX-351) for treatment of acute myeloid leukemia, EXPERT OPINION ON ORPHAN DRUGS, 2017 (n. typ badania)
67. Talati C, Lancet JC, CPX-351: changing the landscape of treatment for patients with secondary acute myeloid leukemia, Future Oncology, ISSN 1479-6694, 2018 (n. typ badania)
68. Walter RB(1)(2)(3), Othus M(4), Orlowski KF(5), McDaniel EN(5), Scott BL(5)(6), Becker PS(5)(2), Percival MM(5)(2), Hendrie PC(2), Medeiros BC(7), Chiarella MT(8), Louie AC(8), Estey EH(5)(2) Unsatisfactory efficacy in randomized Study of reduced-dose CPX-351 for medically less fit adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia or other high-grade myeloid neoplasm, Haematologica. 2018 Mar;103(3):e106-e109 (n. populacja/ interwencja)
69. Wang Q(1), Banerjee K(1), Vasilinin G(2), Marier JF(2), Gibbons JA(1),., Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analyses for CPX-351 in Patients With Hematologic Malignancies. J Clin Pharmacol. 2018 Dec 19. (n. typ badania)
70. Zeidner J, Karp JE, Reason for CPXcitement in AML, Blood, 2014, 22 9123: 3211-3212 (n. typ badania)

### 13. SPIS TABEL

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS) - analiza główna .....   | 11 |
| Tabela 2. Przeżycie całkowite (OS): Vyxeos® vs DA 3+7 ( <i>Lancet 2018</i> [14]) .....   | 24 |
| Tabela 3. Przeżycie całkowite w zależności od warunków podania leków w konsolidacji: Vyxeos® vs DA 3+7 .....                           | 24 |
| Tabela 4. Przeżycie roczne oraz dwuletnie: Vyxeos® vs DA 3+7 ( <i>Lancet 2018</i> ) [14] .....   | 26 |
| Tabela 5. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS): Vyxeos® vs DA 3+7 ( <i>Lancet 2018</i> ) [14] .....  | 26 |
| Tabela 6. Remisja choroby: Vyxeos® vs DA 3+7 ( <i>Lancet 2018</i> ) [14] .....   | 27 |
| Tabela 7. Skumulowany odsetek wznowy choroby po 6 i 12 miesiącach: Vyxeos® vs DA 3+7 ( <i>Lancet 2018</i> [14]) .....                  | 28 |
| Tabela 8. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych: Vyxeos® vs DA 3+7 ( <i>Lancet 2018</i> [14]) .....                     | 29 |
| Tabela 9. Przeżycie całkowite w podgrupie chorych poddanych przeszczepieniu: Vyxeos® vs DA 3+7 ( <i>Lancet 2018</i> ) [14] .....       | 29 |
| Tabela 10. Zgony: Vyxeos® vs DA 3+7 ( <i>Lancet 2018</i> [14]) .....   | 32 |
| Tabela 11. AE skutkujące przerwaniem leczenia: Vyxeos® vs DA 3+7 ( <i>Lancet 2018</i> ) [14] .....                                     | 33 |
| Tabela 12. Poszczególne zdarzenia niepożądane: Vyxeos® vs DA 3+7 ( <i>Lancet 2018</i> [14]) .....                                      | 33 |
| Tabela 13. Przeżycie całkowite (OS): Vyxeos® vs DA 3+7 ( <i>Lancet 2014</i> ) .....  | 38 |
| Tabela 14. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), Vyxeos® vs DA 3+7 ( <i>Lancet 2014</i> ) .....  | 39 |
| Tabela 15. Remisja choroby: Vyxeos® vs DA 3+7 ( <i>Lancet 2014</i> ) .....   | 40 |
| Tabela 16. Zgony wczesne; Vyxeos® vs DA 3+7 ( <i>Lancet 2014</i> ) .....   | 42 |
| Tabela 17. Zdarzenia niepożądane w $\geq 3$ stopniu nasilenia, Vyxeos® vs DA 3+7 ( <i>Lancet 2014</i> ) .....                          | 43 |
| Tabela 18. Przeżycie całkowite (OS): Vyxeos® vs leczenie ratunkowe ( <i>Cortes 2015</i> ) .....  | 45 |
| Tabela 19. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS): Vyxeos® vs leczenie ratunkowe ( <i>Cortes 2015</i> ) .....                                | 46 |
| Tabela 20. Remisja choroby: Vyxeos® vs leczenie ratunkowe ( <i>Cortes 2015</i> ) .....   | 47 |
| Tabela 21. Zgony wczesne: Vyxeos® vs leczenie ratunkowe ( <i>Cortes 2015</i> ) .....   | 48 |
| Tabela 22. Poszczególne zdarzenia niepożądane $\geq 3$ w stopniu nasilenia: Vyxeos® vs leczenie ratunkowe ( <i>Cortes 2015</i> ) ..... | 48 |
| Tabela 23. Skuteczność i bezpieczeństwo Vyxeos® ( <i>NCT02533115</i> ) .....   | 51 |
| Tabela 24. Częstość występowania działań niepożądanych opisanych w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych Vyxeos® (n=375) .....   | 57 |
| Tabela 25. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane w $\geq 3$ stopnia nasilenia ( <i>Feldman 2011</i> ) .....                          | 60 |
| Tabela 26. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu ( <i>Lin 2019</i> ) .....   | 63 |
| Tabela 27. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych dla Vyxeos® ( <i>Cortes 2018a</i> ) .....                         | 64 |
| Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed, The Cochrane Library, Embase dla ocenianej interwencji .....                         | 71 |
| Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrials.gov</i> dla ocenianej interwencji .....                                    | 71 |
| Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrialsregister.eu</i> dla ocenianej interwencji .....                             | 71 |
| Tabela 31. Charakterystyka badania <i>Study 301</i> ( <i>Lancet 2018</i> ) .....   | 73 |
| Tabela 32. Charakterystyka badania <i>Study 204</i> ( <i>Lancet 2014</i> ) .....   | 76 |
| Tabela 33. Charakterystyka badania <i>Study101</i> ( <i>Feldman 2011</i> ) .....   | 80 |
| Tabela 34. Charakterystyka badania <i>Study205</i> ( <i>Cortes 2015</i> ) .....  | 83 |
| Tabela 35. Charakterystyka badania <i>Study206</i> ( <i>Lin 2019</i> ) .....   | 86 |
| Tabela 36. Przeżycie całkowite (OS), <i>Study 301</i> ( <i>Lancet 2018</i> ) .....   | 89 |
| Tabela 37. Charakterystyka pacjentów poddanych SCT, <i>Study 301</i> ( <i>Lancet 2018</i> ) .....                                      | 89 |
| Tabela 38. Analiza w podgrupach: wskaźnik remisji (CR, CR+CRi): badanie <i>Study 301</i> ( <i>Lancet 2018</i> ) .....                  | 90 |

|   |    |
|---|----|
| Tabela 39. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [4] .....                      | 91 |
| Tabela 40. Ocena ryzyka błędu systematycznego: Study 301 (Lancet 2018) zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” ..... | 92 |
| Tabela 41. Ocena ryzyka błędu systematycznego: Study 204 (Lancet 2014) zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” ..... | 92 |
| Tabela 42. Ocena ryzyka błędu systematycznego: Study 205 (Cortes 2015) zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” ..... | 92 |
| Tabela 43. Ocena badania Study 101 (Feldman 2011) w skali NICE .....  | 93 |
| Tabela 44. Ocena badania Study 206 (Lin 2019) w skali NICE.....   | 93 |



## 14. SPIS WYKRESÓW

|  |    |
|--|----|
| Wykres 1. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA ..... | 72 |
|--|----|

## 15. SPIS RYSUNKÓW

|   |    |
|---|----|
| Rysunek 1. Przeżycie całkowite (OS); Vyxeos® vs DA 3+7 ( <i>Lancet 2018</i> ).....  | 25 |
| Rysunek 2. Przeżycie całkowite (OS); Vyxeos® vs DA 3+7(punkt odcięcia sierpień 2018) .....  | 25 |
| Rysunek 3. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS): Vyxeos® vs DA 3+7 ( <i>Lancet 2018</i> ).....  | 27 |
| Rysunek 4. Skumulowany odsetek występowania wznowy choroby: Vyxeos® vs DA 3+7 ( <i>Lancet 2018</i> ) .....  | 29 |
| Rysunek 5. Przeżycie całkowite w subpopulacji chorych, u których zastosowano przeszczepienie SCT: Vyxeos® vs DA 3+7 – mediana okresu obserwacji 20,5 miesiąca ( <i>Lancet 2018</i> ) .....  | 31 |
| Rysunek 6. Przeżycie całkowite w subpopulacji chorych, u których zastosowano przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych: Vyxeos® vs DA 3+7 .....  | 31 |
| Rysunek 7. Przeżycie całkowite (OS) pacjentów w podgrupach sAML oraz high risk AML, Vyxeos® vs DA 3+7, ( <i>Lancet 2014</i> ).....  | 39 |
| Rysunek 8. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) pacjentów w podgrupach sAML oraz high risk AML, Vyxeos® vs DA 3+7 ( <i>Lancet 2014</i> ) .....  | 40 |
| Rysunek 9. Przeżycie całkowite w populacji AML ogółem oraz populacji poor risk AML: Vyxeos® vs leczenie ratunkowe ( <i>Cortes 2015</i> ) .....  | 46 |
| Rysunek 10. Przeżycie wolne od zdarzeń dla AML ogółem oraz poor risk AML, Vyxeos® vs leczenie ratunkowe ( <i>Cortes 2015</i> ) .....  | 47 |
| Rysunek 11. Schemat budowy cząsteczki Vyxeos® .....   | 55 |
| Rysunek 12. Zależność efektu synergistycznego cytarabiny i daunorubicyny od stosunku molowego, badana na komórkach P388 mysiej białaczki limfocytowej i komórkach HL60 ludzkiej ostrej białaczki pro-mielocytowej, w badaniu <i>Tardi 2009</i> [45] ..... | 55 |
| Rysunek 13. Przeżycie całkowite w 55 dniu po podaniu Vyxeos® myszom BDF-1 (model P388 białaczki), w zależności od stosunku molowego cytarabiny i daunorubicyny w badaniu <i>Tardi 2009</i> [45] .....   | 55 |
| Rysunek 14. Poziom cytarabiny (●) oraz daunorubicyny (o) w szpiku kostnym oraz ich stosunek molowy w czasie, w mysim modelu białaczki, w badaniu <i>Tardi 2009</i> [30].....  | 56 |
| Rysunek 15. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej dla parametrów QTcF (a) i QTcB (b) ( <i>Lin 2019</i> ).....  | 62 |
| Rysunek 16. Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach <i>Study 301</i> ( <i>Lancet 2018</i> ) .....  |    |