

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende liposomal
daunorubicin og
cytarabin (CPX-351) som
mulig
standardbehandling til
akut myeloid leukæmi

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne ved behandling lægemidlet er rimelige i forhold til lægemidlets kliniske værdi.

Lægemidlet vurderes efter Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi – version 1. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	10 april 2019
Ikrafttrædelsesdato	10. april 2019
Dokumentnummer	44945
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 10. april 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi	4
6	Høring.....	4
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog	7
11	Bilag.....	8

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Vyxeos
Generisk navn	Liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351)
Firma	Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
ATC-kode	L01XY01
Virkningsmekanisme	Vyxeos er en liposomal formulering, som kombinerer daunorubicin og cytarabin i en 1:5 molarratio. Daunorubicin er celletoksisk og hæmmer celledelingen. Cytarabin virker også ved at hæmme celledelingen.
Administration/dosis	Pulver til koncentrat til infusionsvæske. Koncentrationen af den færdige liposomale opløsning er 2,2 mg/ml daunorubicin og 5 mg/ml cytarabin. Induktionsdosis: 44 mg/100 mg/m ² på dag 1, 3 og 5. Konsolideringsdosis: 29 mg/65 mg/m ² på dag 1 og 3.
EMA-indikation	Vyxeos er indiceret til behandling af voksne med nyligt diagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterede forandringer (AML-MRC).

2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351) som mulig standardbehandling til behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterede forandringer (AML-MRC) hos patienter som vurderes egnede til stamcelletransplantation.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

Hvad er den kliniske merværdi af liposomal daunorubicin og cytarabin sammenlignet med standardbehandling til voksne patienter med nydiagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) og AML med myelodysplasirelaterede forandringer (AML-MRC), som kan behandles med kurativt regime?

3 Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351) som mulig standardbehandling til t-AML og AML-MRC er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

4 Baggrund

CPX-351 er indiceret til behandling af voksne med nyligt diagnosticeret t-AML eller AML-MRC.

Yderligere information findes i ”Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for CPX-351 til behandling af akut myeloid leukæmi”.

4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 4. maj 2018. Protokollen blev godkendt af Medicinrådet og sendt til ansøger den 20. september 2018.

Det endelige datagrundlag for Medicinrådets vurdering blev modtaget den 21. december 2018. Medicinrådet vurderede den kliniske merværdi på rådsmødet den 20. februar 2019.

Efter ønske fra ansøger har prisforhandlingerne været udskudt, sådan at anbefalingen først har kunnet finde sted på Medicinrådsmødet den 10. april 2019. Der er har derfor været anvendt clock-stop fra den 20. februar til den 11. marts 2019.

Medicinrådet har gennemført vurderingen på 13 uger.

5 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351) til voksne patienter med nydiagnosticeret t-AML og AML-MRC sammenlignet med kurativt regime giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet)

Det fremhæves, at der ikke synes at være en overlevelsesgevinst sammenlignet med standardbehandling for de patienter, som ikke kan modtage en stamcelletransplantation, hvilket betyder, at liposomal daunorubicin og cytarabin (ligesom standardbehandlingen) ikke bør anvendes til patienter, som vurderes ikke at være kandidater til en stamcelletransplantation.

6 Høring

Ansøger har ikke ønsket at kommentere vurderingen af den kliniske merværdi af CPX-351.

7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros vurderer, at behandling med CPX-351 er forbundet med høje meromkostninger pr. patient sammenlignet med standardbehandling. Meromkostningerne drives af lægemiddelomkostningerne for CPX-351. Med den nuværende aftalepris (SAIP) på CPX-351 vurderer Amgros, at omkostningerne ikke er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi, som lægemidlet tilbyder.

8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

Formand	Indstillet af
Jan Maxwell Nørgaard Overlæge, dr.med., ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
<i>Ny udpegning afventes</i>	Region Nordjylland
Hans Beier Ommen Funktionsledende overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher Specialeansvarlig overlæge	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen Overlæge, dr.med.	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch Overlæge/forskningsgruppeleder	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv* Overlæge, dr.med.	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birgitte Klug Albertsen* Overlæge, ph.d.	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bodil Als-Nielsen* Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Pædiatrisk Selskab
Robert Møller Nørby Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

*Har ikke været involveret i denne vurdering

Tidligere medlemmer som har taget del i processen: Marianne Tang Severinsen, overlæge, Region Nordjylland

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Gedske Thomsen (projekt- og metodeansvarlig) Pernille Koefod Arrevad (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	10.04.2019	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag vedr. vyxeos
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse vedr. vyxeos
- Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for liposomal daunorubicin og cytarabin til behandling af akut myeloid leukæmi – version 1.0
- Ansøgers endelige ansøgning vedr. vyxeos
- Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for liposomal daunorubicin og cytarabin til behandling af akut myeloid leukæmi – version 1.0

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351) (Vyxeos) Indiceret til behandling af voksne med nyligt diagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasi-relaterede forandringer (AML-MRC). Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger, baseret på SAIP (sygehusapotekets indkøbspris) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	10-04-2019
Firma	Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd (ansøger)
Lægemiddel	Liposomal daunorubicin og cytarabin (Vyxeos)
Indikation	Indiceret til behandling af voksne med nyligt diagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi eller AML med myelodysplasi-relaterede forandringer.

Amgros' vurdering

- Amgros vurderer, at der **ikke** er et rimeligt forholdet mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for CPX-351 (Vyxeos) som mulig standardbehandling til voksne patienter med nyligt diagnosticeret t-AML eller AML-MRC.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at CPX-351 (Vyxeos) sammenlignet med de mulige komparatorer giver en **vigtig klinisk merværdi**.

Behandling med CPX-351 (Vyxeos) er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med SoC. Amgros vurderer, at der **ikke** er rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi for CPX-351 (Vyxeos), sammenlignet med behandling med komparator. Meromkostninger drives af prisen på CPX-351 (Vyxeos).

Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
Voksne med nyligt diagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasi-relaterede forandringer (AML-MRC)	Cytarabin og daunorubicin i kombination (SoC)	Vigtig klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Ikke rimeligt

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med CPX-351 (Vyxeos) er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med komparator.

I tabel 2 ses de inkrementelle omkostninger for CPX-351 (Vyxeos) og SoC.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for CPX-351 (Vyxeos) sammenlignet med SoC på ca. [REDACTED].

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for CPX-351 (Vyxeos) ca. 373.000 DKK, mens de totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 402.000 DKK per patient.

Tabel 2: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for CPX-351 (Vyxeos) sammenlignet med SoC, DKK.

	CPX-351 (Vyxeos)	SoC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	332.198	287.815	44.383
Patientomkostninger	100.912	101.871	-960
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser

Amgros vurderer at anbefaling af CPX-351 (Vyxeos) som mulig standardbehandling, vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK til [REDACTED] DKK per år.

LIPOSOMAL DAUNORUBICIN OG CYTARABIN (VYXEOS)

HØJRISIKO AKUT MYELOID LEUKÆMI

OPSUMMERING

Baggrund

Liposomal daunorubicin og cytarabin, CPX-351 (Vyxeos) er indiceret til behandling af voksne med nyligt diagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasi-relaterede forandringer (AML-MRC). Omkring 25 patienter per år vil være kandidater til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med CPX-351 (Vyxeos) sammenlignet med standardbehandling (SoC) til voksne patienter med nydiagnosticeret t-ALM eller AML-MRC, som kan behandles inden for kurativt regime.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af CPX-351 (Vyxeos) sammenlignet med komparator. De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for CPX-351 (Vyxeos) ca. [REDACTED] per patient. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 402.000 DKK per patient.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af CPX-351 (Vyxeos) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] per år. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 5-10 mio. DKK om året.

Konklusion

Behandling med CPX-351 (Vyxeos) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med SoC. Meromkostningerne er hovedsageligt drevet af lægemiddelomkostningerne for CPX-351 (Vyxeos), samt en større andel patienter i behandling med CPX-351 (Vyxeos) der transplanteres.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
AML-MRC	Myelodysplasi-relaterede forandringer
AraC	Cytarabin
CPX-351	Liposomal daunorubicin og cytarabin
DKK	Danske kroner
DNR	Daunorubicin
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
OS	Overall survival (samlet overlevelse)
SAIP	Sygehusapotekets indkøbspris
SoC	Standard of Care (standardbehandling)
t-AML	Behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Behandling med CPX-351 (Vyxeos)	7
1.4.1 Komparator	7
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	12

3 Resultater	13
3.1 Ansøgers hovedanalyse	13
3.2 Ansøgers følsomhedsanalyser	13
3.2 Amgros' hovedanalyse	14
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	14
3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse	14

4 Budgetkonsekvenser	15
4.1 Ansøgers estimater	15
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	15
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	15
4.1.3 Følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	15
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	16

5 Diskussion	17
---------------------	-----------

6 Referencer	18
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
Handelsnavn:	Vyxeos
Generisk navn:	Liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351)
Indikation:	Indiceret til behandling af voksne med nyligt diagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasi-relaterede forandringer (AML-MRC).
ATC-kode:	L01XY01

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	04-01-2019
Endelig rapport færdig:	06-03-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	61 dage
Arbejdsgruppe:	Pernille Winther Johansen Lianna Geertsen Line Brøns Jensen Louise Greve Dal Mark Friberg

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund af sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepreiser (AIP).

1 BAGGRUND

CPX-351 (Vyxeos) er indiceret til behandling af voksne med nyligt diagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasi-relaterede forandringer (AML-MRC). Jazz Pharmaceuticals (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af CPX-351 (Vyxeos) og har den 04.01.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af CPX-351 (Vyxeos) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af CPX-351 (Vyxeos) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med CPX-351 (Vyxeos) med behandling med SoC.

1.2 Patientpopulation

Akut myeloid leukæmi (AML) er en akut og livstruende form for blodkræft. Ved AML fortrænger de umodne blodkræftceller (leukæmiceller) de normale knoglemarvsceller. Dette fører til akut knoglemarvssvigt. Symptomerne på AML er bl.a. træthed, hjertebanken, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, infektioner samt øget blødningstendens (1).

AML er en heterogen sygdom med forskellige molekylærgenetiske profiler. Af betydning for prognosen er dels kromosomændringer og dels mutationer i udvalgte gener (2). Samtidig har sygdommen et hurtigt udviklingsforløb og en lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi (3).

AML rammer oftest ældre personer over 50 år, og i Danmark diagnosticeres 250 nye tilfælde i gennemsnit per år (4). Ved udgangen af 2014 levede 850 personer med diagnosen (3). Alder på diagnosetidspunktet er af afgørende betydning for prognosen.

Af nydiagnosticerede AML-tilfælde er en undergruppe karakteriseret ved AML, som er relateret til tidligere medicinsk behandling f.eks. med kemoterapi (t-AML) eller AML med myelodysplastiske forandringer (AML-MRC) som defineret i den gældende WHO-klassifikation af hæmatologiske tumorer (4,5). Disse undergrupper er på grund af den underliggende biologi forbundet med kemoresistens og ringere overlevelse uanset alder end andre AML subgrupper (6). 1-årsoverlevelsen for disse patienter ligger på ca. 31-56 %, mens 3-årsoverlevelsen ligger på ca. 11-25 % (5).

1.3 Nuværende behandling

1. linjebehandling af voksne med højrisiko-AML kan opdeles i tre kategorier: 1) kurativ; 2) livsforlængende/palliativ; 3) understøttende behandling. Kun den kurative behandling vil blive omtalt yderligere, da det er patienter som kan tåle kurativt regime, som også vurderes at være kandidater til CPX-351 (Vyxeos).

Den kurative behandling opdeles i to faser: Induktionsfasen og konsolideringsfasen.

I induktionsfasen gives der i Danmark 2 serier induktionskemoterapi for at genoprette normal bloddannelse og opnå komplet remission (CR og CRp). Første serie remissionsinduktion består af 10 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² (10 + 3). Efter i gennemsnit 3-4 ugers behandlingspause gives anden serie remissionsinduktion, der består af 8 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² (8 + 3).

Hvis der opnås komplet remission (CR) evt. med ufuldstændig blodplade-recovery (CRp), indledes konsolideringsfasen, som indeholder forskellige behandlingstilbud:

- Patienter, der tilbydes allogent transplantation, får som hovedregel yderligere mindst én serie kemoterapi, efter komplet remission er opnået, men ofte flere afhængigt af ventetid på stamcelletransplantation m.m. Som ved induktionsbehandlingen er der 3-4 ugers behandlingspause mellem kemoterapierne

- Patienter under 60 år, der ikke tilbydes allogent transplanteret, konsolideres med 2 serier højdosis cytarabin 3 g/m², hvor hver serie består af 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5
- Patienter over 60 år, der ikke tilbydes allogent transplanteret konsolideres med én behandlingsserie med højdosis cytarabin 2 g/m², 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5 (1)

1.4 Behandling med CPX-351 (Vyxeos)

Indikation

CPX-351 (Vyxeos) er indiceret til behandling af voksne med nyligt diagnosticeret t-AML eller AML-MRC.

Virkningsmekanisme

CPX-351 er et kombinationspræparat indeholdende to eksisterende cytostatika, daunorubicin (DNR) og cytarabin (AraC), der i mange år er blevet anvendt i kombination i behandlingen af AML og andre typer kræft. DNR hæmmer topoisomerase-enzymet, hvilket medfører DNA-skade og celledød. AraC er en desoxycytidin analog, som efter in vivo-aktivering intracellulært indbygges i DNA med defekt DNA-syntese til følge.

I forhold til tidligere DNR/AraC-kombinationsbehandling er AraC og DNR i den nye liposomale kombinationsformulering CPX-351 (Vyxeos) begge indeholdt i en mikroskopisk fedtpartikel, som kaldes et liposom. Forholdet mellem DNR og AraC er i den liposomale formulering fastlåst i en 1:5 molar ratio, som in vitro og in vivo har vist at maksimere den synergistiske antitumoraktivitet i AML.

Kombinationen af de to lægemidler i et liposom har vist en forlænget plasmahalveringstid efter intravenøs infusion, hvor $\geq 99\%$ af DNR og AraC i plasmaet forbliver indkapslet i liposomer. Baseret på data i dyreforsøg ses det, at liposomerne akkumulerer og forbliver i høj koncentration i knoglemarven, hvor de optages i leukæmiceller i større grad end i almindelige knoglemarvsceller. Efter indlejring i leukæmicellerne, undergår liposomerne nedbrydning, hvilket frigiver DNR og AraC i det intracellulære miljø, og de to lægemidler får herved mulighed for at udøve deres synergistiske antineoplastiske aktivitet (7).

Dosering

CPX-351 (Vyxeos) administreres intravenøst og anvendes i en dosis på 44 mg/100 mg/m² på dag 1, 3 og 5 i forbindelse med induktionsbehandling og 29 mg/65 mg/m² på dag 1 og 3 ved konsolideringsbehandling.

Administrationstiden er 90 minutter. Både induktions- og konsolideringsbehandling kan gentages hos patienter, som ikke viser sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

1.4.1 Komparator

Medicinrådet har defineret kurativt regime i Danmark (SoC) som komparator, se tabel 1.

Det består af kemoterapi i form af en kombination af cytarabin (AraC) og daunorubicin (DNR).

Tabel 1: Definerede population og komparator.

Population	Komparator
Voksne patienter med nydiagnosticeret t-AML (terapirelateret AML) eller AML-MRC (AML med myelodysplastiske ændringer), som kan behandles med kurativt regime.	SoC

1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af CPX-351 (Vyxeos) som vedligeholdelsesbehandling for følgende populationer:

- Hvad er den kliniske merværdi af CPX-351 (Vyxeos) sammenlignet med standardbehandling til voksne patienter med nydiagnosticeret t-AML eller AML-MRC, som kan behandles indenfor kurativt regime?

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

2.1 Model, metode og forudsætninger

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med CPX-351 (Vyxeos) med behandling med SoC til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret t-AML eller AML-MRC.

2.1.1 Modelbeskrivelse

Indsendte analyse har til formål at estimere de gennemsnitlige omkostninger ved behandling med CPX-351 (Vyxeos) sammenlignet med komparator. Til formålet har ansøger indsendt en simpel omkostningsanalyse, der indeholder modellerede overlevelseskurver for patienter der transplanteres.

Patienternes respons på behandlingsalternativerne er baseret på data fra fase tre studiet 301 (8). Ressourceforbruget, der ligger til grund for estimerede behandlingsrelaterede omkostninger, er baseret på interview med en kliniker.

Ansøger har valgt ikke at inkludere omkostninger til behandling af patienter, der ikke responderer på behandling og argumenterer, at det er en konservativ tilgang, da dette er tilfældet for flere patienter behandlet med SoC end CPX-351 (Vyxeos).

De fleste behandlingsrelaterede omkostninger argumenteres at forekommer inden for det første år. For patienter der får stamcelletransplantation, vil der dog være omkostninger efterfølgende denne periode. Til at estimere disse omkostninger har ansøger benyttet en model for overall survival (OS) efterfølgende transplantation. Parametriske overlevelseskurver blev estimeret ved at benytte en eksponential overlevelseskurve. Dette argumenteres at være gjort af pragmatiske årsager. Ansøger har benyttet median-post-transplantation til at estimere mortalitetsrater for SoC fra 301-studiet. Til at estimere mortalitetsraten for CPX-351 (Vyxeos) er hazard ratio mellem og 7+3 armen (SoC-armen) og CPX-351 (Vyxeos) post-transplantation Kaplan-Meier kurver fra 301-studiet benyttet.

Gennemsnitlig overlevelse for hver arm er estimeret som området under kurven. Længste observerede overlevelse for SoC er 106 uger mens det for CPX-351 (Vyxeos) er 123 uger. Frem til dette er den gennemsnitlige overlevelse 20,6 måneder og 12,9 måneder for hhv. CPX-351 (Vyxeos) og SoC. Ved modellering af overlevelseskurverne bliver den gennemsnitlige overlevelse 27,1 måneder og 14,5 måneder for hhv. CPX-351 (Vyxeos) og SoC.

Amgros' vurdering

Ansøgers tilgang til estimering af de gennemsnitlige omkostninger ved transplantation er meget forsimplet. Generelt mangler der statistiske test af kurvens tilpasning og undersøgelse af andre parametriske kurvers fit. Ansøger har efter ønske fra Amgros udført en sensitivitetsanalyse der undersøger hvilken indflydelse større forskel mellem gennemsnitlig overlevelse for intervention- og komparator-arm vil have. Kurverne er afskåret ved år 5 og da flere patienter i CPX-351 (Vyxeos) armen er i live ved afskæringen end for SoC, medfører dette potentielt en underestimering af den gennemsnitlige overlevelse for CPX-351 (Vyxeos) i forhold til SoC.

På baggrund af ansøgers sensitivitetsanalyse, der viser begrænsede påvirkning af resultatet, accepteres ansøgers tilgang, trods usikkerheden forbundet med denne metode.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en analyse med hospitalsperspektiv, hvor omkostninger til lægemidler, administration af intensiv kemoterapi, bivirkninger, stamcelletransplantation og opfølgning efter stamcelletransplantation er inkluderet. Analysen har en tidshorisont på fem år. Ansøger argumenterer at dette er tilstrækkeligt i forhold til den

korte behandlingstid og den høje mortalitet for denne patientpopulation. Omkostninger der falder efter det første år diskonteres med en rate på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor. Tidshorizonten vurderes at opfange alle relevante omkostninger. Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorizonten.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til intensiv kemoterapi og CPX-351 (Vyxeos). Intensiv kemoterapi doseres som beskrevet i Medicinrådet protokol mens CPX-351 (Vyxeos) doseres som i produktets SPC, se tabel 2. Behandlingen med kemoterapi varierer for patienter ift. deres alder. Ansøger har valgt at antage, at 25 % af patienterne er under 60 år og derfor potentielt kan modtage to cyklusser konsolideringsbehandling.

Tabel 2: Dosering af CPX-351 følgende produktets SPC og kemoterapi i henhold til Medicinrådets protokol.

	CPX-351 (Vyxeos)	SoC
1. induktion	100 enheder/m ² dag 1, 3 og 5	10 dages AraC 200 mg/m ² og 3 dages DNR 50 mg/m ² (10+3)
2. induktion	100 enheder/m ² dag 1 og 3	8 dages AraC 200 mg/m ² og 3 dages DNR 50 mg/m ² (8+3)
Konsolidering	65 enheder/m ² dag 1 og 3 (1-2 cyklusser)	<60 år (2 cyklusser): højdosis AraC (3g/m ² dag 1, 3 og 5)

Alle de inkluderede lægemidler doseres efter kropsoverfladeareal (BSA). Ansøger har valgt at benytte den gennemsnitlige BSA fra et klinisk studie fra 2010 på 1,79 m². Det argumenteres af ansøger at være et bedre estimat for en dansk patient end 2,0 m² som var det gennemsnitlige BSA i 301 studiet.

Baseret på dosis per tilfælde er antallet af hætteglas per infusion beregnet. Ansøger har i sin hovedanalyse valgt at runde op til nærmeste hele hætteglas. Priserne for alle lægemidlerne er fra Amgros og er præsenteret i tabel 3.

Tabel 3: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP

Lægemiddel	Styrke	Pris [DKK]	Kilde
CPX-351 (Vyxeos)	100 enheder	██████	Amgros
Cytarabin (AraC)	1000 mg	██████	Amgros
Daunorubicin (DNR)	20 mg	██████	Amgros

Den gennemsnitlige lægemiddelomkostning per patient er estimeret ud fra andelen af patienter der modtog de forskellige behandlingstrin i 301-studiet, se tabel 4 (8).

Tabel 4: Andelen af patienter der modtager behandling i ansøgers analyse.

	CPX-351 (Vyxeos)	SoC
1. induktion	100 %	100 %
2. induktion	31,4 %	33,8 %
1. konsolidering	32,0 %	21,2 %
2. konsolidering	15,0 %	7,9 %

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at ansøgers tilgang er acceptabel og er i tråd med dansk klinisk praksis.

Hospitalsomkostninger

Omkostninger forbundet med at administrere både CPX-351 (Vyxeos) og SoC er inkluderet i analysen. Ansøger antager at første induktionsbehandling både for intervention og komparator sker mens patienten er indlagt på hospitalet. Anden induktionsbehandling gives under dagsindlæggelser af patienten.

Konsolideringsbehandlingen kan ske både ved dagsindlæggelse eller ambulant besøg. Ansøger har antaget med udgangspunkt i 301-studiet, at 54,2 % af patienterne modtager CPX-351 (Vyxeos) ambulant mens kun 4,5 % modtager SoC ambulant (8). I ansøgers analyse er det antaget, at 15 % af patienterne i behandling med SoC vil modtage behandling hjemme gennem en kemopumpe.

Til at estimere omkostninger ved behandling har ansøger benyttet 2017 DRG-takster, se tabel 5.

Tabel 5: Takster benyttet til estimering af hospitalsomkostninger.

Behandling	DRG	Takst [DKK]
Induktion	17MP03	74.449
Pumpeinstallation	34PR06	6.593
Pumpe	17MA98	2.814
Konsolidering (indlagt)	17MP11	29.816
Konsolidering (ambulant)	BG50C	1.372

Amgros' vurdering

Amgros har konsulteret kliniske eksperter inden for det pågældende fagområde for at få valideret antagelser i ansøgers analyse. På baggrund heraf findes det ikke realistisk at 15 % af patienterne der behandles med SoC vil anvende en kemopumpe. Yderligere findes det ikke realistisk at patienterne der behandles med CPX-351 (Vyxeos) eller SoC vil modtage konsolideringsbehandlingen ambulant. Det reelle ressourceforbrug ved anvendelse af CPX-351 (Vyxeos) er forbundet med usikkerhed, da der er tale om et nyt lægemiddel som klinikerne på hospitalerne endnu ikke er bekendt med, og derved ikke har nogle faste procedure for.

Ansøger har benyttet 2017 DRG-takster til at estimere omkostninger ved behandling. Tilgangen er acceptabel men taksterne fremskrives til 2019.

Amgros udarbejder egen hovedanalyse, hvor alt behandling for både CPX-351 (Vyxeos) og SoC administreres under hospitalsindlæggelse. Derudover fremskrives 2017 takster til 2019.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger. Forekomsten af bivirkninger har ansøger hentet fra 301 studiet (8). Kun behandlingsrelaterede bivirkninger med en frekvens på >5 % af patienterne i en af behandlingsarmene er inkluderet. Omkostningerne ved de forskellige bivirkninger er estimeret gennem DRG 2017 takster. I tabel 6 er bivirkninger inkluderet i analysen vist, samt hvilke DRG-takster ansøger har valgt til at estimere omkostningerne ved de forskellige bivirkninger.

Tabel 6: Behandlingsrelaterede bivirkninger inkluderet i ansøgers analyse samt udvalgte DRG-takster.

Bivirkning	CPX-351 (Vyxeos) (%)	SoC (%)	Omkostning [DKK]	DRG	
Bakteriæmi	9,8	2,0	34.531	18MA10	DA499A
Diarré	1,3	5,3	672	BG50A	DK529B
Ejektionsfraktionsfald	5,2	5,3	672	BG50A	DI509
Fatigue	7,2	6,0	672	BG50A	DR539A
Febril neutropeni	68,0	70,6	43.077	16MA03	DT888N
Hypertension	10,5	5,3	672	BG50A	DI158
Hypotension	5,9	0,7	672	BG50A	DI952
Hypoxi	13,1	15,2	672	BG50A	DR798E
Pneumoni	19,6	14,6	35.350	04MA14	DJ189
Respirationssvigt	7,2	6,6	672	BG50A	DJ960
Sepsis	9,2	7,3	41.643	18MA03	DA419

Amgros' vurdering

Antagelser omkring bivirkninger virker rimelige og accepteres, dog er DRG-takster ikke fremskrevet til 2019.

Amgros fremskriver DRG-takter fra 2017 til 2019 i egen hovedanalyse.

Omkostninger til stamcelletransplantation

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med stamcelletransplantation, komplikationer ved transplantationen samt opfølgning efterfølgende. Det estimeres ud fra det 301-studiet, at 39 % af patienterne der transplanteres, vil have komplikationer i forbindelse herved (8). Omkostningerne ved transplantation, komplikationer og opfølgning er inkluderet i form af DRG-2017 takster, se tabel 7. Ansøger har antaget at en patient vil have fire ambulante besøg om måneden de første tre måneder mens ét besøg hver anden måned er antaget efterfølgende.

Tabel 7: DRG-takster ved stamcelletransplantation.

DRG	Beskrivelse	Omkostning [DKK]
26MP24	Allogen stamcelletransplantation, patient mindst 18 år	402.526
26MP26	Tilstand med allogen knoglemarvstransplantation, patient mindst 18 år	138.675
17MA98	MDC17 1-dagsgruppe, patient mindst 7 år	2.814

Ansøger har modelleret overlevelseskurver for post-transplantation ud fra observeret median overlevelse for SoC-armen, for at estimere gennemsnitlige omkostningerne forbundet med langtidsopfølgning. Ansøger har valgt at benytte en eksponentiel overlevelseskurve til dette formål. Ansøger argumenterer at dette er valgt af pragmatiske årsager.

Amgros' vurdering

Amgros har været kritiske overfor metoden benyttet til at modellere omkostningerne forbundet med langtidsopfølgning ved transplantation. Ansøger har på baggrund heraf inkluderet en følsomhedsanalyse der undersøger hvad den maksimale omkostning forbundet med langtidsopfølgning efter transplantation, hvis de resterende patienter ved seneste observation i CPX-351 (Vyxeos) armen alle lever til år 5, mens ingen patienter overlever efter seneste observation i SoC-armen.

DRG-takster benyttet til at estimere omkostninger i forbindelse med transplantation er fra 2017 og 2018 og er ikke fremskrevet til 2019.

Amgros accepterer, på baggrund af indsendte følsomhedsanalyse for langtidsopfølgning, ansøgers tilgang, men udarbejder egen hovedanalyse hvor DRG-takster er fremskrevet til 2019.

Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger i form af patienttid ved administration af behandlingerne. Ansøger har antaget at patienten vil bruge 24 timer per dag ved indlæggelse, 7,4 timer per dag ved dags indlæggelse og 3 timer per døgn ved ambulant besøg. Timeprisen er sat til 183 DKK, mens transportomkostninger er sat til 100 DKK.

Amgros' vurdering

Ansøgers valg om at et indlæggelsesdøgn medfører 24 timers omkostninger vurderes at være en overestimering. En reduktion af antal timer har dog relativ lille indflydelse på det overordnede resultat.

Amgros accepterer derfor ansøgers tilgang, men

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udført en række følsomhedsanalyser hvor forskellige parametre varieres enkeltvist, for at undersøge usikkerheden forbundet med disse i analysen. Ansøger har varieret kliniske parametre inden for 95 % konfidensinterval og omkostninger er varieret med +/- 20 %.

De 17 følsomhedsanalyser med størst indflydelse på resultatet er præsenteret i ansøgningen.

Amgros' vurdering

Indsendte følsomhedsanalyser findes relevante.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient CPX-351 (Vyxeos) sammenlignet med SoC på ca. [REDACTED]

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 8.

Tabel 8: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, SAIP.

	CPX-351 (Vyxeos)	SoC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	325.627	296.131	28.995
Patientomkostninger	105.987	133.524	-27.537
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøgers følsomhedsanalyser viser at de parametre der har størst indflydelse på analysens resultat, er følgende:

- Prisen for CPX-351 (Vyxeos)
- Antallet af patienter der modtager stamcelletransplantation
- Om lægemiddelspild inkluderes i analysen
- Omkostninger til stamcelletransplantation ekskluderet i analysen

Resultaterne af de analyser der har størst indflydelse på resultaterne er præsenteret i tabel 9.

Tabel 9: Resultaterne af ansøgers følsomhedsanalyser med størst indflydelse på resultaterne.

	Resultat af følsomhedsanalyse [DKK]
Ansøgers base case	[REDACTED]
CPX-351 (Vyxeos) pris	[REDACTED]
Antal transplanterede i CPX-351 (Vyxeos)-armen	+/- 39.124
Antal transplanterede i SoC-armen	+/- 34.198
Lægemiddelspild ekskluderet	[REDACTED]
Omkostninger til transplantation ekskluderet	-51.395

3.3 Amgros' hovedanalyse

3.3.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Behandling med både CPX-351 (Vyxeos) og SoC sker på hospitalet mens patienten er indlagt.
- DRG-takster fra 2017 og 2018 fremskrives til 2019

3.3.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 10.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for CPX-351 (Vyxeos) sammenlignet med SoC på ca. [REDACTED].

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for CPX-351 (Vyxeos) ca. 373.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 402.000 DKK per patient.

Tabel 10: Resultatet af Amgros' hovedanalyse, DKK, SAIP.

	CPX-351 (Vyxeos)	SoC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	332.198	287.815	44.383
Patientomkostninger	100.912	101.871	-960
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4 BUDGETKONSEKVENSER

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

I Medicinrådets protokol vurderes at 25 patienter årligt vil være kandidater til behandling med CPX-351 (Vyxeos). Ansøger argumenterer at kun 40 % af disse patienter vil modtage CPX-351 (Vyxeos) på baggrund af godkendelse af andre lægemidler til samme patientgruppe, en tidskrævende diagnose samt undersøgelser af markedet. Yderligere har ansøger antaget at markedsoptaget første og andet år vil være lavere end de efterfølgende. Tabel 11 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt.

Tabel 11: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år.

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales ikke som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
CPX-351 (Vyxeos)	2,5	7,5	10	10	10	0	0	0	0	0
SoC	22,5	17,5	15	15	15	25	25	25	25	25

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

I Medicinrådets protokol beskrives det, at 25 patienter årligt vil forventes at kunne modtage behandling med CPX-351 (Vyxeos) ved anbefaling som standardbehandling. Derfor findes ansøgers antagelse om, at kun 40 % af disse patienter vil modtage CPX-351 (Vyxeos) ikke retvisende. Dog er der usikkerhed omkring det præcise antal af patienter, da behandlingen forudsætter hurtig diagnostik via cytogenetisk undersøgelser, som i Medicinrådets vurderingsrapport angives at være en udfordring i klinikken i dag.

Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse hvor 100 % af patienterne vil modtage CPX-351 (Vyxeos) ved positiv anbefaling.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 12.

Tabel 12: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

4.1.3 Følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

Ansøger har udført følsomhedsanalyser der antager markedsandel for CPX-351 (Vyxeos) på forskellige niveauer. Analyserne undersøger budgetkonsekvenserne ved markedsandel på 35 %, 70 % og 100 % for CPX-351 (Vyxeos) fra år 3.

Amgros' vurdering

Ansøgers følsomhedsanalyser er på markedsandel for CPX-351 (Vyxeos). Ved højere markedsandel øges budgetkonsekvenserne. Amgros vælger ikke at præsentere de specifikke tal.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Samme ændringerne som i Amgros' hovedanalyse fortages
- 25 patienter vil modtage behandling med CPX-351 (Vyxeos) ved anbefaling
- Første år efter anbefaling er der et markedsoptag på 50 %

Amgros analyse antager, at de 25 patienter der er kandidater til behandling med CPX-351 (Vyxeos) vil modtage behandlingen ved en anbefaling som standardbehandling. Dette estimat er forbundet med usikkerhed, da valgte behandling afhænger af hurtig diagnostik, som er en udfordring i klinikken i dag. Derfor er Amgros' estimerede budgetkonsekvenser de maksimale budgetkonsekvenser. Da det reelle antal patienter ikke er kendt, men de adspurgte klinikere har udtrykt, at CPX-351 (Vyxeos) ved anbefaling som standardbehandling vil blive benyttet til de patienter hvor det findes muligt, er denne tilgang valgt.

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af CPX-351 (Vyxeos) vil resultere i budgetkonsekvenser på [redacted] første år og ca. [redacted] per år de efterfølgende år, se tabel 13. Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 10 mio. per år efterfølgende første år.

Tabel 13: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5 DISKUSSION

Analysens resultat afhænger hovedsagligt af prisen for anskaffelse af CPX-351 (Vyxeos) og derfor i høj grad af fremtidige pris for CPX-351 (Vyxeos).

Metoden anvendt til at estimere langtidsomkostninger ved stamcelletransplantation er meget forsimplet og medfører usikkerhed ved dette estimat. Det er dog påvist ved en følsomhedsanalyse, at variation af denne omkostning har mindre indflydelse på det overordnede resultat.

Som ved mange nye lægemidler, er der usikkerhed forbundet med ressourceforbruget, da der ikke er erfaring med lægemidlet på hospitalsafdelingerne. Amgros har benyttet kliniske eksperters forventninger til behandlingsforløbet til at estimere de ressourcer der er forbundet med behandlingen. Ansøgers og Amgros resultat adskiller sig fra hinanden da Amgros analyse er baseret på antagelser om at behandlingen vil ske under indlæggelse på hospitalet.

6 REFERENCER

1. Schöllkopf C, Duruta Weber H, Henrik Sengeløv O, Jan Maxwell Nørgaard R, Kallenbach M, Marianne Tang Severinsen A, et al. Rekommandation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukaemi (AML) Anden reviderede udgave (version 3) Akut Leukaemi Gruppen i Danmark 2015 Dokument udarbejdet af arbejdsgruppe bestående af [Internet]. [cited 2019 Feb 14]. Available from: <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2015/opfoelgningsprogram-for-akut->
2. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Mar 20 [cited 2018 Dec 19];35(9):934–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28297624>
3. NORDCAN A of the NCR. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer [Internet]. [cited 2018 Nov 15]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=242&country=208>
4. Swerdlow SH, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [Internet]. [cited 2019 Feb 14]. 585 p. Available from: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>
5. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2019 Feb 14];33(31):3641–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26304885>
6. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelus H, Antunovic P, Rangert Derolf Å, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: A report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol* [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Feb 14];90(3):208–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25421221>
7. CHMP. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS VYXEOS [Internet]. [cited 2019 Feb 14]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyxeos-epar-product-information_en.pdf
8. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Sep 10 [cited 2019 Feb 14];36(26):2684–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30024784>

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351) til behandling af akut myeloid leukæmi

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20. februar 2019
Ikrafttrædelsesdato	20. februar 2019
Dokumentnummer	40503
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 20. februar 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi	4
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	7
5	Baggrund	7
6	Metode.....	9
7	Litteratursøgning	9
8	Databehandling.....	10
9	Klinisk merværdi	10
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	10
9.1.1	Gennemgang af studier	10
9.1.2	Resultater og vurdering	13
9.1.3	Evidensens kvalitet	20
9.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål.....	20
10	Andre overvejelser.....	21
11	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	22
12	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	22
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	22
14	Referencer.....	23
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	24
16	Versionslog.....	25
17	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	26
17.1	Cochrane Risk of Bias	26
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af liposomal daunorubicin og cytarabin	28

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Vyxeos
Generisk navn	Liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351)
Firma	Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
ATC-kode	L01XY01
Virkningsmekanisme	Vyxeos er en liposomal formulering, som kombinerer daunorubicin og cytarabin i en 1:5 molarratio. Daunorubicin er celletoksisk og hæmmer celledelingen. Cytarabin virker også ved at hæmme celledelingen.
Administration/dosis	Pulver til koncentrat til infusionsvæske. Koncentrationen af den færdige liposomale opløsning er 2,2 mg/ml daunorubicin og 5 mg/ml cytarabin. Induktionsdosis: 44 mg/100 mg/m ² på dag 1, 3 og 5. Konsolideringsdosis: 29 mg/65 mg/ m ² på dag 1 og 3.
EMA-indikation	Vyxeos er indiceret til behandling af voksne med nyligt diagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasi-relaterede forandringer (AML-MRC)

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at liposomal daunorubicin og cytarabin til behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) og AML med myelodysplasirelaterede forandringer (AML-MRC) giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med kurativt regime. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Det fremhæves, at der ikke synes at være en overlevelsesgevinst sammenlignet med standardbehandling for de patienter, som ikke kan modtage en stamcelletransplantation, hvilket betyder, at liposomal daunorubicin og cytarabin (ligesom standardbehandlingen) ikke bør anvendes til patienter, som vurderes ikke at være kandidater til en stamcelletransplantation.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

3 Forkortelser

AE:	Uønsket hændelse (<i>adverse event</i>)
AML:	Akut myeloid leukæmi
AML-MRC:	Akut myeloid leukæmi med myelodysplasirelaterede ændringer
AraC:	Cytarabin
ARR:	Absolut risikoreduktion
CI:	Konfidensinterval
CMML:	Kronisk myelomonocytær leukæmi
CPX-351:	Liposomal daunorubicin og cytarabin
CR:	Komplet remission defineret som en normalisering af blodværdier samt mindre end 5 % blaster (umodne celler) i knoglemarven
CRi:	Defineres som komplet remission men med residual neutropenia ($<1.0 \times 10^9/L$ [$1000/\mu L$]) eller trombocytopeni ($<100 \times 10^9/L$ [$100,000/\mu L$])
CRp:	Defineres som komplet remission med residual thrombocytopeni, dvs. trombocytter $< 100 \times 10^9$ pr. L.
DNR:	Daunorubicin
EFS:	Eventfri overlevelse (<i>event free survival</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>)
HMA:	Hypometylerende lægemiddel
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MDS:	Myelodysplastisk syndrom
NCCN:	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
RFS:	Relapsfri overlevelse (<i>Relapse Free Survival</i>)
RR:	Relativ risiko
SAE:	<i>Serious adverse event</i> /alvorlig uønsket hændelse
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>

t-AML: Terapirelateret akut myeloid leukæmi
TRM: Transplantationsrelateret mortalitet
WHO: Verdenssundhedsorganisationen (*World Health Organization*)

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351) til voksne patienter med nydiagnosticeret terapi-relateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller akut myeloid leukæmi med myelodysplasi-relaterede ændringer (AML-MRC) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351) anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Akut myeloid leukæmi (AML) er en akut og livstruende form for blodkræft. Ved AML fortrænger de umodne blodkræftceller (leukæmiceller) de normale knoglemarvsceller. Dette fører til akut knoglemarvssvigt. Symptomerne på AML er bl.a. træthed, hjertebanken, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, infektioner samt øget blødningstendens [1].

AML er en heterogen sygdom med forskellige molekylærgenetiske profiler. Kromosomændringer og mutationer i udvalgte gener har betydning for prognosen [2]. Samtidig har sygdommen et hurtigt udviklingsforløb og en lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi [3].

AML rammer oftest personer over 50 år, og i Danmark diagnosticeres der 250 nye tilfælde i gennemsnit pr. år [4]. Ved udgangen af 2014 levede 850 personer med diagnosen [3]. Alder på diagnostetidspunktet er af afgørende betydning for prognosen.

AML opdeles i flere undergrupper. Af nydiagnosticerede AML-tilfælde er en undergruppe karakteriseret ved at være relateret til tidligere medicinsk behandling (t-AML) f.eks. med kemoterapi, mens en anden undergruppe af AML er karakteriseret ved myelodysplastiske forandringer (AML-MRC) som defineret i den gældende WHO-klassifikation af hæmatologiske tumorer [4,5]. Disse undergrupper er på grund af den underliggende biologi forbundet med kemoresistens og ringere overlevelse uanset alder end andre AML-undergrupper [6]. 1-årsoverlevelsen for disse patienter er ca. 31-56 %, mens 3-årsoverlevelsen er ca. 11-25 % [5].

Fagudvalget vurderer, at ca. 25 % af nydiagnosticerede AML-tilfælde, svarende til omtrent 60 patienter årligt, er karakteriseret som t-AML eller MRC-AML.

Nuværende behandling

Førstelingebehandling af voksne med t-AML eller AML-MRC kan opdeles i tre kategorier: 1) kurativ; 2) livsforlængende/palliativ; 3) understøttende behandling. Kun den kurative behandling vil blive beskrevet, da det er patienter, som kan tåle kurativt regime, som vurderes at være kandidater til CPX-351, (bemærk at CPX-351 er en liposomal reformulering af cytarabin og daunorubicin, som begge indgår i den nuværende kurative behandling (kurativt regime)).

Under halvdelen af alle nydiagnosticerede højrisikopatienter får tilbudt kurativ behandling baseret på alder, risici og performancestatus, da den kurative behandling inkluderer intensiv kombinationskemoterapi.

Den kurative behandling er opdelt i to faser: Induktionsfasen og konsolideringsfasen. I induktionsfasen gives der i Danmark to serier induktionskemoterapi for at genoprette normal bloddannelse og opnå komplet

remission (CR og CRp)¹. Første serie remissionsinduktion består af 10 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² (10 + 3). Efter i gennemsnit 3-4 ugers behandlingspause gives anden serie remissionsinduktion, der består af 8 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² (8 + 3).

Hvis der opnås komplet remission (CR)¹ evt. med ufuldstændig blodplade-recovery (CRp)¹, indledes konsolideringsfasen, som indeholder forskellige behandlingstilbud:

- Patienter, der tilbydes allogene transplantation, får som hovedregel yderligere mindst én serie kemoterapi, efter komplet remission er opnået, men ofte flere afhængigt af ventetid på stamcelletransplantation m.m. Som ved induktionsbehandlingen er der 3-4 ugers behandlingspause mellem kemoterapierne.
- Patienter under 60 år, der ikke tilbydes allogene transplantation, konsolideres med to serier højdosis cytarabin 3 g/m², hvor hver serie består af 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5.
- Patienter over 60 år, der ikke tilbydes allogene transplantation konsolideres med én behandlingsserie med højdosis cytarabin 2 g/m², 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5 [1].

Anvendelse af det nye lægemiddel

Jævnfør EMAs produktresumé er CPX-351 et kombinationspræparat indeholdende de to eksisterende cytostatika, daunorubicin (DNR) og cytarabin (AraC), der i mange år er blevet anvendt i kombination i behandlingen af AML og andre typer kræft. DNR hæmmer topoisomerasezymer, hvilket medfører DNAskade og celledød. AraC er en desoxycytidin analog, som efter in vivo-aktivering intracellulært indbygges i DNA med defekt DNA-syntese til følge.

I forhold til tidligere DNR/AraC-kombinationsbehandling er AraC og DNR i den nye liposomale kombinationsformulering CPX-351 begge indeholdt i en mikroskopisk fedtpartikel, som kaldes et liposom. Forholdet mellem DNR og AraC er i den liposomale formulering fastlåst i en 1:5 molar ratio, som in vitro og in vivo har vist at øge den synergistiske antitumoraktivitet på AML.

Kombinationen af de to lægemidler i et liposom har vist en forlænget plasmahalveringstid efter intravenøs infusion, hvor $\geq 99\%$ af DNR og AraC i plasmaet forbliver indkapslet i liposomer. Baseret på data i dyreforsøg ses det, at liposomerne akkumulerer og forbliver i høj koncentration i knoglemarven, hvor de optages i leukæmiceller i højere grad end i almindelige knoglemarvsceller. Efter indlejring i leukæmicellerne, undergår liposomerne nedbrydning, hvilket frigiver DNR og AraC i det intracellulære miljø, og de to lægemidler får herved mulighed for at udøve deres synergistiske antineoplastiske aktivitet.

CPX-351 administreres intravenøst i en dosis på 44 mg/100 mg/m² på dag 1, 3 og 5 i forbindelse med induktionsbehandling og 29 mg/65 mg/m² på dag 1 og 3 ved konsolideringsbehandling.

Administrationstiden er 90 minutter. Både induktions- og konsolideringsbehandling kan gentages op til to gange hos patienter, som ikke viser sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

CPX-351 er godkendt til behandling af voksne nydiagnosticerede patienter (> 18 år) med tAML eller AML-MRC. Fagudvalget vurderer, at under halvdelen af patienterne med disse diagnoser vil være kandidater til behandling med CPX-351 (vurdering af den enkelte patient baseres på bl.a. alder, almentilstand, komorbiditet mm.), svarende til ca. 25 patienter pr. år.

¹ CR er defineret ved $< 5\%$ knoglemarvsblaster og absolut neutrofil (ANC) $> 1 \times 10^9$ pr. L, trombocytter $> 100 \times 10^9$ pr. L. CRp er defineret som CR, men med residual trombocytopeni, dvs. trombocytter $< 100 \times 10^9$ pr. L.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet 20. september 2018.

Ansøger har leveret en direkte sammenligning mellem CPX-351 og det kurative regime (7+3), som anvendes i studie 301 [7]. Denne sammenligning danner basis for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi, idet fagudvalget vurderer, at 7+3-regimet effektmæssigt er tilnærmelsesvist sammenligneligt med det danske 10+3-regime for størstedelen af den relevante population.

Ansøger har ikke leveret data for effektmålet *helbredsrelateret livskvalitet* eller for *antal alvorlige uønskede hændelser pr. patient*. Ansøger har for effektmålet *relapsfri overlevelse* ikke leveret et relativt effekttestimat for medianen, og der er ingen data for *3-års relapsfri overlevelse*.

Effektmålet *transplantationsrelateret mortalitet* er ikke opgjort som ønsket i protokollen, idet der efterspørges dødsfald indenfor 365 dage efter transplantation, som ikke skyldes AML-relaps. I stedet har ansøger leveret to forskellige analyser for henholdsvis dag 100 efter transplantation (AML-relaps udeladt) og dag 365 (AML-relaps inkluderet).

7 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk litteratursøgning efter kliniske studier, der muliggør en sammenligning mellem CPX-351 og kurativt regime jf. protokollen. Ansøgers litteraturgennemgang og PRISMA-diagram fremgår af ansøgningen.

Litteratursøgningen identificerede to publikationer, hvoraf den ene omhandler et randomiseret fase-III klinisk forsøg (studie 301), og den anden er et conferenceabstract med yderligere data fra studie 301.

De to publikationer samt European Public Assessment Report (EPAR) for CPX-351 [8] udgør datagrundlaget for sammenligningen af CPX-351 med kurativt regime.

De identificerede publikationer er:

Studie 301

Lancet JE, et al. Cpx-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. I: Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology; 2018. s. 2684–92. [7]

Subgruppeanalyse: Overlevelse i patientgruppen som stamcelletransplanteres i studie 301

Lancet JE, 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. [9]

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjst og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

8 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

9 Klinisk merværdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af liposomal daunorubicin og cytarabin sammenlignet med standard-behandling til voksne patienter med nydiagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) og AML med myelodysplasi-relaterede forandringer (AML-MRC), som kan behandles med kurativt regime?

Fagudvalget vurderer, at liposomal daunorubicin og cytarabin til voksne patienter med nydiagnosticeret t-AML og AML-MRC sammenlignet med kurativt regime giver en **vigtig klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet).

9.1.1 Gennemgang af studier

CLTR0310-301 [7]:

Karakteristika

Studiet er et randomiseret, ublindt fase III-studie, som sammenligner behandling med CPX-351 med konventionel kombinationsbehandling med cytarabin og daunorubicin (7+3 kohorte). Studiets inklusionsperiode var fra december 2012 til november 2014 og inkluderede 39 centre i USA og Canada.

309 patienter blev randomiseret 1:1 til CPX-351 eller 7+3 som induktions- og konsolideringskemoterapi. Randomiseringen blev stratificeret på baggrund af alder (60-69 år vs. 70-75 år) og AML-type (t-AML, AML med tidligere myelodysplastisk syndrom (MDS) med eller uden tidligere hypometylerende behandling

(HMA), AML med tidligere kronisk myelomonocytær leukæmi (CMML) samt *de novo* AML med MDS-relateret cytogenetisk abnormaliteter).

Patienterne kunne modtage op til to serier af induktionskemoterapi for at opnå komplet remission (CR) efterfulgt af op til to serier af konsolideringsterapi.

CPX-351-behandlingen bestod af:

- 1. induktionsregime: 100 units/m² (100 mg/m² cytarabin og 44 mg/m² daunorubicin) administreret som infusion over 90 minutter på dag 1, 3 og 5.
- 2. induktionsregime til patienter som ikke fik påvist hypoplastisk knoglemarv ved knoglemarvs-vurdering på dag 14: 100 units/m² (100 mg/m² cytarabin og 44 mg/m² daunorubicin) administreret som infusion over 90 minutter på dag 1 og 3.
- Postremissionsregime til patienter som er i CR/CRi efter induktion: op til to serier af 65 units/m² (65 mg/m² cytarabin og 29 mg/m² daunorubicin) på dag 1 og 3.

7+3-regimet bestod af:

- 1. induktionsregime: 100 mg/m²/dag cytarabin administreret som en 7-dages kontinuerlig infusion i kombination med 60 mg/m² daunorubicin på dag 1-3.
- 2. induktions- og postremissionsregime: 100 mg/m²/dag cytarabin administreret ved 5 dages kontinuerlig infusion i kombination med 60 mg/m² daunorubicin på dag 1 og 2.

For at blive inkluderet i studiet skulle patienterne være 60-75 år med nylig diagnosticeret terapi-relateret AML, AML med tidligere MDS eller CMML eller *de novo* AML med MDS-relaterede cytogenetiske abnormaliteter (WHO-kriterier, 2008). De patienter, der tidligere havde været i behandling med hypometylerende midler (azacitidine eller decitabine for MDS eller CMML), kunne inkluderes. Patienter med *de novo* AML skulle have MDS-relaterede cytogenetiske abnormaliteter (vha. cytogenetisk screening).

Studiets primære endepunkt var samlet overlevelse (OS), der blev defineret som tid fra randomisering til død uanset årsag. Studiets sekundære endepunkter var komplet remission (CR), event-free survival (EFS), remission duration, rate of achieving morphologic leukemia-free state og andel af patienter, som modtager en stamcelletransplantation.

Ansøger har foretaget en subgruppeanalyse af overlevelsen i patientgruppen (n = 91) som stamcelletransplanteres i studie 301 [9]. Analysen er opgjort 100 dage efter transplantation, og dødsårsager er angivet.

Den mediane opfølgningstid var 20,7 måneder. Alle effektanalyser er udført på intention to treat-populationen (ITT), mens sikkerhedsanalyserne blev udført på alle patienter i CPX-351-gruppen og 151 patienter i 7+3-gruppen. Effekt og sikkerhed blev vurderet af et uafhængigt råd. Relevante baselinekarakteristika ses i tabel 1.

Tabel 1. Patientkarakteristika i studie 301

	CPX-351 (n = 153)	7+3 (n = 156)
Alder (år)		
- Gennemsnit (SD)	67,8 (4,2)	67,7 (4,1)
- 60-69 – no. (%)	96 (62,7)	102 (65,4)
- 70-75	57 (37,3)	54 (34,6)
Køn, mænd – no. (%)	94 (61,4)	96 (61,5)
Etnicitet, hvid – no. (%)	128 (83,7)	139 (89,1)
ECOG PS – no. (%)		
- 0	37 (24,2)	45 (28,8)
- 1	101 (66,0)	89 (57,1)
- 2	15 (9,8)	22 (14,1)
AML subtype – no. (%)		
- Terapirelateret AML	30 (19,6)	33 (21,2)
- AML med tidligere MDS	71 (46,6)	74 (47,4)
- Med tidligere HMA	50 (32,7)	55 (35,3)
- Uden tidligere HMA	21 (13,7)	19 (12,2)
- AML med tidligere CMML	11 (7,2)	12 (7,7)
- <i>De novo</i> AML med tidligere HMA-eksponering*	41 (26,8)	37 (23,7)
Tidligere antracyklin eksponering – no. (%)	6 (3,9)	5 (3,2)
Antal med cytogenetisk risiko (NCCN)	143	146
- Favorabel – no. (%)	7 (4,9)	5 (3,4)
- Intermediær – no. (%)	64 (44,8)	58 (39,7)
- Ufavorabel – no. (%)	72 (50,3)	83 (56,8)
Median knoglemarv blasts (aspirate), % (range)	35 (5-93)	35 (3-97)
Hvide blodceller, antal	153	155
- < 20 x 10 ⁹ /L – no. (%)	131 (85,6)	131 (84,5)
- ≥ 20 x 10 ⁹ /L – no. (%)	22 (14,4)	24 (15,5)

*Omfatter patienter i den præspecifiserede randomiseringsstrata af tidligere MDS med tidligere HMA-eksponering samt patienter i andre strata (f.eks. terapirelateret AML, tidligere CMML), der tidligere har modtaget HMA.

Population

Fagudvalget finder, at de to behandlingsarme i studie 301 er velafbalancerede i forhold til baselinekarakteristika. Fagudvalget vurderer også, at de inkluderede patienter i studie 301 er sammenlignelige med de danske patienter, som vil være kandidater til behandling med CPX-351. Effekten af CPX-351, som er observeret i studiet, forventes derfor at kunne overføres til danske forhold. Dog bemærker fagudvalget, at studie 301 ikke inkluderer patienter under 60 år, og der tages forbehold for behandlingsgevinsten af CPX-351 hos disse patienter. Se afsnittet ”Andre overvejelser” samt konklusionsafsnittet for en diskussion af dette.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Samlet overlevelse (overall survival, OS) (kritisk)

Overlevelse er defineret som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død uanset årsag. Fagudvalget har ønsket en opgørelse af median overlevelse og overlevelseshastighed efter 3 år.

Median overlevelse

Ansøger har leveret data for median overlevelse fra studie 301.

Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: median overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	4 måneder		3,61 måneder [konfidensinterval kan ikke udregnes]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	HR 0,69 [0,52; 0,90]
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Patienter i behandling med CPX-351 har en median levetid på 9,56 måneder, mens det tilsvarende for standardbehandlingen er 5,95 måneder. Dette svarer til en forbedring i median overlevelse på 3,61 måneder. Forskellen er mindre end de 4 måneder, som er prædefineret i protokollen som den mindste klinisk relevante forskel.

Den relative effektforskel er givet ved HR 0,69 [0,52; 0,90], som indikerer en vigtig klinisk merværdi.

I analysen indgår både patienter, som har modtaget stamcelletransplantation, og patienter som ikke har, og der foretages ikke censurering som følge af stamcelletransplantation. Dette betyder, at overlevelsesestimaterne gælder for den samlede population (både patienter med og uden stamcelletransplantation).

Overlevelseshastighed ved 2 år

Fagudvalget har i protokollen ønsket overlevelseshastigheden opgjort efter 3 år. Dette valg er truffet efter et klinisk rationale om, at man, baseret på erfaring fra behandling med kemoterapi, efter 3 års opfølgning kan forvente, at evt. recidiv vil have vist sig. Man har også kendskab til, hvorvidt en stamcelletransplantation har været succesfuld. 3-årsoverlevelsen bliver derfor et mål for langtidsoverlevelse. Fagudvalget vurderer også, at såfremt 3-års opfølgningstid ikke forefindes, vil 2-års opfølgningstid kunne anvendes, idet den sygdomsrelaterede mortalitet for akut leukæmi ses tidligt efter sygdomsdebut eller stamcelletransplantation. Derfor vil forskellene i effekten efter 2-års opfølgningstid i praksis være en stærk prædiktør for 3-års overlevelse. Der sker kun få tilfælde af relaps efter 2 år, og derfor vil der ikke forventes væsentlige forskelle.

Ansøger har leveret 2-års overlevelseshastighed fra studie 301.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: 2-års overlevelseshaste

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	7 %-point		18,8 %-point [konfidensinterval kan ikke udregnes]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	HR 0,69 [0,52; 0,90]
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

2-års overlevelseshadata fra studie 301 viser, at 31,1 % af patienterne behandlet med CPX-351 er i live på dette tidspunkt, mens det tilsvarende tal for standardbehandlingen er 12,3 %. Forskellen i overlevelse efter 2 år udgør dermed 18,8 %-point, hvilket er større end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 7 %-point. Ved nuværende standardbehandling kureres omtrent én ud af otte patienter (NNT = 8), mens behandling med CPX-351 ser ud til at kurere én ud af tre (NNT = 3) baseret på overlevelseshraten efter 2 år.

Den relative effektforskel er givet ved HR 0,69 [0,52; 0,90], som indikerer en vigtig klinisk merværdi.

Fagudvalget bemærker, at overlevelseshgevinsten også ses i patientgruppen på 70-75 år (HR 0,55 [0,36; 0,84]), som har en særdeles dårlig prognose og en overlevelse på under 5 % efter 2 år ved standardbehandling.

Konklusion på effektmålet samlet overlevelse

Samlet vurderer fagudvalget, at CPX-351 har en **vigtig klinisk merværdi** vedr. effektmålet *samlet overlevelse* (meget lav evidenskvalitet). Dette bygger på overlevelseshraten efter 2 år, som er et udtryk for lægemidlets kurative potentiale. Fagudvalget har lagt mindre vægt på medianoverlevelsen i den samlede vurdering af overlevelse, da denne ikke afspejler det øgede kurative potentiale af produktet. Ved nuværende standardbehandling kureres omtrent én ud af otte patienter (NNT = 8), mens behandling med CPX-351 ser ud til at kurere én ud af tre (NNT = 3) baseret på overlevelseshraten efter 2 år. Behandlingseffekten ses også i patientgruppen på 70-75 år, hvilket er bemærkelsesværdigt, da denne gruppe er særdeles svær at behandle og har dårlige behandlingsresultater med standardbehandlingen.

Alvorlige uønskede hændelser (kritisk)

Uønskede hændelser er et effektmål, der har til formål at belyse sikkerheden af CPX-351 og inkluderer bivirkninger, som kan have betydning for patientens livskvalitet.

Fagudvalget ønskede en opgørelse over andelen af patienter, der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse og derudover også en opgørelse over antal alvorlige uønskede hændelser pr. patient. I tillæg til dette ønskede fagudvalget at belyse de fem hyppigste ikkeinfektiose bivirkninger for både CPX-351 og standardbehandlingen.

Andel af patienter der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse

Ansøger har leveret data for alvorlige uønskede hændelser fra studie 301.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: andel af patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point		0 %-point
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. $\geq 1,00$	RR: 1,0 [0,9; 1,2]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Andelen af patienter, som oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser, er 72 % i både CPX-351-armen og i armen, som modtog standardbehandling. Den relative risiko på 1,0 [0,9; 1,2] indikerer også, at der ikke er forskel på grupperne, hvilket indplacerer CPX-351 i kategorien ingen klinisk merværdi på dette effektmål.

Antal alvorlige uønskede hændelser pr. patient

Ansøger har ikke leveret data for antal alvorlige uønskede hændelser pr. patient.

De seks hyppigste uønskede hændelser

I protokollen er der efterspurgt en opgørelse over de hyppigste bivirkninger. Ansøger har i stedet leveret en opgørelse af de uønskede hændelser, som forekommer i den største andel af patienter. Fagudvalget vurderer, at de leverede data kan anvendes som substitut for det ønskede.

Tabel 5: Andelen af patienter med uønskede hændelser (%)

	CPX-351	Standardbehandling
Febril neutropeni	70 %	72 %
Diarre	46 %	68 %
Kvalme	49 %	55 %
Perifært ødem	41 %	50 %
Forstoppelse	42 %	40 %
Nedsat appetit	33 %	41 %

Fagudvalget bemærker, at patienterne i behandling med CPX-351 oplever mindre diarré end patienterne i standardbehandlingen. Fagudvalget finder dog, at bivirkningsprofilerne overordnet set er ens mellem de to behandlinger.

Konklusion på effektmålet alvorlige uønskede hændelser

Samlet vurderer fagudvalget, at CPX-351 har **ingen klinisk merværdi** vedr. effektmålet *alvorlige uønskede hændelser* sammenlignet med standardbehandlingen (meget lav evidens kvalitet), idet andelen af patienter, som oplever alvorlige uønskede hændelser, er på 72 % i begge behandlingsgrupper. Desuden er der ikke betydelige forskelle i bivirkningsprofilerne mellem de to behandlinger.

Komplet remission (vigtig)

Komplet remission er i protokollen defineret som enten komplet remission (CR) eller komplet remission med residual trombocytopeni (CR_p). Ansøger har leveret data for komplet remission fra studie 301 og har anvendt tal for CR og CR_i, hvor sidstnævnte defineres som CR, men med residual neutropeni (< 1,0 x 10⁹/L [1000/μL]) eller trombocytopeni (< 100 x 10⁹/L [100.000/μL]). Fagudvalget bemærker, at dette er fuldt ud acceptabelt, da CR_i og CR_p er tilstrækkelig ens.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter som opnår komplet remission

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 %-point		14,4 %-point
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33	
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	RR: 1,41 [1,06; 1,87]
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. ≤ 1,00	
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Medicinrådets metodehåndbog indeholder for nuværende ikke retningslinjer for merværdikategorisering af positive effektmål som dette, men ud fra vejledningen for negative effektmål kan grænserne for merværdi ved positive effektmål udregnes (f.eks. er 1,33 den reciprokke værdi af 0,75).

I studie 301 er andelen af patienter, som opnår komplet respons i CPX-351-armen, 47,7 % og 33,3 % i armen med standardbehandling. Forskellen mellem grupperne er på 14,4 %-point til fordel for CPX-351, og den er samtidig større end den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point, som er defineret i protokollen.

Den relative effektforskel er givet ved RR 1,41 [1,06; 1,87], som indikerer en lille klinisk merværdi.

I protokollen er angivet, at 54-61 % af danske patienter (18 år og opefter) med t-AML eller AML-MRC opnår komplet remission med nuværende standardbehandling. I henhold til Medicinrådets metodehåndbog har ansøger ved hjælp af den relative effektforskel udregnet, at gevinsten i dansk klinisk praksis i forhold til opnåelse af komplet remission ved anvendelse af CPX-351 fremfor standardbehandling forventes at være 23,6 % point, idet der er taget udgangspunkt i middelværdien for raten for komplet remission på 57,5 % (interval 54-61 %).

Hertil bemærker fagudvalget, at den relative risiko taget fra studiepublikationen (patienter 60-75 år) sandsynligvis ikke er overførbart til den fulde indikation for CPX-351 (18 år og opefter), idet estimatet er baseret på antagelsen om, at genetikken og dermed remissionsraten er ens for hele aldersgruppen, hvilket fagudvalget vurderer ikke er korrekt. Konkret ses forskelle i knoglemarven, idet ældre patienter oftere har mutationer, som medfører ringe kemoterapirespons og dårlig prognose. Fagudvalget vurderer, at disse ældre patienter har større gevinst af CPX-351 fremfor standardbehandling grundet den potente virkningsmåde af CPX-351, hvor daunorubicin og cytarabin optages af og frigives direkte i leukæmicellerne. For yngre patienter, som oftest har en mutationsprofil, som er mere følsom overfor standardbehandling med daunorubicin og cytarabin end ældre patienter, forventes ikke en tilsvarende stor gevinst ved behandling med CPX-351 fremfor standardbehandling.

Fagudvalget konkluderer derfor, at den af ansøger beregnede gevinst i dansk regi på 23,6 % er overestimeret (23,6 %) og snarere svarer til estimatet i studiet for de 60-75-årige (14,4 %).

Samlet set vurderer fagudvalget, at den absolutte forbedring i remissionsraten fra 33,3 % til 47,7 % er af stor betydning for patienterne, idet det åbner op for muligheden for at flere patienter kan få en stamcelletransplantation, som er et potentielt kurativt behandlingstilbud. For den konkrete population, som CPX-351 er indiceret til, medfører den dårlige prognose, at behandlingssigtet altid vil være en stamcelletransplantation. På baggrund af den væsentligt forbedrede mulighed for at komme frem til en stamcelletransplantation vurderer fagudvalget, at CPX-351 tilbyder en **vigtig klinisk merværdi** for effektmålet *komplet remission* (meget lav evidens kvalitet).

Relapsfri overlevelse (RFS) (vigtig)

Relapsfri overlevelse er defineret som tid fra remission til relaps eller død uanset årsag. RFS er et mål for tid til tilbagefald af sygdom eller død for de patienter, der har opnået komplet remission. RFS udtrykker, hvor

længe patienten er sygdomsfri efter en komplet remission og er derfor et vigtigt endepunkt, idet evt. transplantation er mulig i denne periode. I studie 301 benævnes RFS *remission duration*.

Median relapsfri overlevelse

Ansøger har leveret absolutte tal for median relapsfri overlevelse for de patienter som **ikke** stamcelletransplanteres, idet patienter som stamcelletransplanteres censureres i analysen.

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: median relapsfri overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	3 måneder		0,82 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Den mediane relapsfri overlevelse i studie 301 er 6,93 måneder for CPX-351 og 6,11 måneder for standardbehandlingen. Forskellen mellem behandlingerne er på 0,82 måneder, hvilket er mindre end den mindste kliniske relevante forskel på 3 måneder.

Ansøger har ikke leveret et relativt effektestimater.

3-års relapsfri overlevelse

Ansøger har ikke leveret data, som belyser raten for relapsfri overlevelse efter 3 år.

Konklusion på effektmålet relapsfri overlevelse

Fagudvalget bemærker, at da der anvendes censurering af patienter, som modtager en stamcelletransplantation, er estimatet af median relapsfri overlevelse kun repræsentativt for de patienter, som ikke kan få en stamcelletransplantation. Konkret viser data, at der ikke er en overlevelsesevinst ved CPX-351 for patienter, som ikke kan gennemføre stamcelletransplantation sammenlignet med standardbehandlingen, og CPX-351 tildeles derfor **ingen klinisk merværdi** for effektmålet *relapsfri overlevelse* (meget lav evidenskvalitet).

Fagudvalget vurderer derfor, at behandling med CPX-351 (ligesom standardbehandlingen) ikke bør tilbydes til patienter, som ikke vurderes at være kandidater til stamcelletransplantation.

Helbredsrelateret livskvalitet (vigtig)

Helbredsrelateret livskvalitet er ikke undersøgt i studie 301, og ansøger har derfor ikke leveret data for dette effektmål. Effektmålet *helbredsrelateret livskvalitet* tildeles derfor en **ikkedokumenterbar merværdi**.

Ansøger fremhæver, at administrationen af CPX-351 muliggør ambulante behandling af patienterne, hvilket traditionelt set i mindre grad er muligt ved standardbehandlingen, hvor patienterne indlægges for behandling. Fagudvalget bemærker til dette, at i Danmark anvendes ”kemorygsække” som muliggør, at patienterne kan behandles både hjemme og ambulante med standardbehandling. Fagudvalget forventer derfor ikke, at der er væsentlige livskvalitetsgevinster forbundet med den mulige ambulante behandling for patienter, som modtager CPX-351 sammenlignet med standardbehandling.

Stamcelletransplantationsrate (vigtig)

Stamcelletransplantationsraten er defineret som den andel af patienter, der modtager en stamcelletransplantation.

Stamcelletransplantation er en potentiel kurativ behandling, og det har derfor værdi, hvis flere patienter kan nå frem til at modtage en stamcelletransplantation. Det er kun patienter, som vurderes at have væsentlig relapsrisiko, som tilbydes stamcelletransplantation, idet behandlingen er yderst toksisk. Patienter, som er kandidater til behandling med CPX-351, vurderes at have høj risiko for relaps, og behandlingssigtet er derfor stamcelletransplantation.

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: stamcelletransplantationsrate

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point		9 %-point
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33	
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. ≤ 1,00	1,34 [0,95; 1,88]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Medicinrådets metodehåndbog indeholder for nuværende ikke retningslinjer for merværdikategorisering af positive effektmål som dette, men ud fra vejledningen for negative effektmål kan grænserne for merværdi ved positive effektmål udregnes (f.eks. er 1,33 den reciprokke værdi af 0,75).

Andelen af patienter, som får en stamcelletransplantation i CPX-351-armen, er 34 %, og i armen med standardbehandlinger er det tilsvarende tal 25 %. Forskellen mellem grupperne er på 9 %-point til fordel for CPX-351. Forskellen er 1 %-point lavere end den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point, som er defineret i protokollen. Den højere transplantationsrate kan forklares med, at flere patienter opnår komplet remission med CPX-351.

Den relative effektforskel er givet ved RR 1,34 [0,95; 1,88], som indikerer ingen klinisk merværdi.

Fagudvalget bemærker, at i CPX-351-armen når 28 % af patienterne i aldersgruppen ≥ 70 år frem til en stamcelletransplantation (n = 16) mod kun 11 % i armen, som modtog standardbehandling (n = 6). Dette er en bemærkelsesværdig forbedring, da patienter i denne aldersgruppe er svære at bringe frem til stamcelletransplantation.

Fagudvalget vurderer, at der på baggrund af den relative risiko er en klar tendens til, at flere patienter i CPX-351-armen stamcelletransplanteres end i armen med standardbehandling. Dette understøttes af den absolutte effektforskel mellem grupperne på 9 %-point til fordel for CPX-351 (34 % vs. 25 %). Den relative effektforskel er ikke signifikant, hvilket skal ses i lyset af, at studiet ikke er designet til at påvise en forskel i stamcelletransplantationsrate. Den samlede gruppe, som transplanteres, udgør kun 91 patienter, hvilket er et beskedent datagrundlag. Fagudvalget har dog tillid til, at den viste tendens er udtryk for en reel og klinisk relevant forskel i andel af patienter, som kan bringes frem til stamcelletransplantation.

Denne betragtning understøttes af de tidligere præsenterede resultater for relapsfri overlevelse, som påviser, at der ikke er overlevelsesgevinst, når behandlingen ikke følges op med en stamcelletransplantation (patienter som fik en stamcelletransplantation er censureret i analysen). Overlevelsesgevinsten for CPX-351 må således forklares med en øget stamcelletransplantationsrate.

På baggrund af disse overvejelser vurderer fagudvalget, at CPX-351 tilbyder en **lille klinisk merværdi** for effektmålet *stamcelletransplantationsrate* (meget lav evidens kvalitet).

Stamcelletransplantationsrelateret mortalitet (vigtig)

Stamcelletransplantationsrelateret mortalitet er i protokollen defineret som død indenfor 365 dage efter stamcelletransplantation uden forudgående recidiv.

Stamcelletransplantationer er på kort sigt forbundet med øget dødelighed og er yderst omkostningsfuldt for patienten grundet høj toksicitet og påvirket livskvalitet. Ved nuværende behandling dør ca. 15-25 % af patienterne som følge af transplantationen i sig selv. Derfor vurderer fagudvalget, at effektmålet *stamcelletransplantationsrelateret mortalitet* er vigtigt, da det belyser, om behandlingen forud for transplantationen har indflydelse på prognosen efter transplantation. Tidshorisonten på 365 dage er valgt, da alvorlige transplantationskomplikationer, såsom veno-okklusiv sygdom og akut graft-versus-host sygdom, i langt de fleste tilfælde vil være indtruffet på dette tidspunkt. Fagudvalget har vurderet, at en forskel på 10 %-point mellem grupperne er klinisk relevant.

Table 9. Vurdering af klinisk merværdi: stamcelletransplantationsrelateret mortalitet*

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point		Dag 100: 13,0 % - 5,7 % = 7,3 %-point
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

*I protokollen er det angivet, at effektmålet hører under kategorien "Alvorlige symptomer og bivirkninger". Dette er revurderet i forbindelse med vurderingen af data for CPX-351, og i stedet anvendes kategorien "Dødelighed", som er i bedre overensstemmelse med effektmålet.

Ansøger har ikke leveret data opgjort som ønsket. I stedet har ansøger leveret to forskellige analyser for de 91 patienter, som modtog en stamcelletransplantation i studie 301:

1) En eksploratorisk mortalitetsanalyse opgjort 100 dage efter transplantation [9].

Dødsårsager er angivet i analysen. Analysen viser, at 5,7 % af patienterne behandlet med CPX-351 dør af andre årsager end refraktær AML indenfor 100 dage efter transplantation (graft-versus-host sygdom, 3,8 %; ukendt årsag, 1,9 %).

I gruppen af patienter behandlet med standardbehandling inden transplantationen dør 13,0 % af andre årsager end refraktær AML indenfor 100 dage efter transplantation (graft-versus-host sygdom, 2,6 %; nyresvigt, 2,6 %; respiratorisk svigt, 2,6 %; multiorgansvigt, 2,6 %; septisk chok, 2,6 %).

Forskellen mellem de to grupper er på 7,3 %-point, til fordel for CPX-351. Forskellen er mindre end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point.

Ansøger har ikke leveret et relativt effekttestimat.

2) En overlevelsesanalyse ved dag 365 efter transplantation [7].

Dødsårsager er ikke angivet, og der skelnes derfor ikke mellem dødsfald grundet stamcelletransplantationskomplikationer og leukæmi-relaps. Analysen viser, at 66,6 % af patienterne behandlet med CPX-351 er i live 365 dage efter transplantation. Det tilsvarende tal for standardbehandlingen er 46,0 %.

Forskellen mellem de to grupper er 20,6 %-point til fordel for CPX-351.

Det relative effekttestimat er givet ved HR 0,46 [0,24; 0,89].

Fagudvalget vurderer, at mortalitetsanalysen opgjort 100 dage efter stamcelletransplantation er mest anvendelig i forhold til at belyse den transplantationsrelaterede mortalitet, idet årsager til dødsfald er angivet i analysen. Fagudvalget bemærker dog, at analysen ikke belyser det fulde ønskede tidsrum (frem til dag 365). Analysen viser, at 5,7 % af patienterne i CPX-351-armen, som stamcelletransplanteres, dør som følge af andre årsager end AML. Det tilsvarende tal i standardbehandlingsarmen er 13 %. På baggrund af dette har fagudvalget tiltro til, at CPX-351 ikke medfører flere transplantationsrelaterede dødsfald end standardbehandlingen. Fagudvalget kan dog på det tilgængelige sparsomme datagrundlag ikke vurdere, om CPX-351 medfører færre dødsfald relateret til transplantation efter 365 dage sammenlignet med standardbehandling. Samlet set vurderer fagudvalget derfor, at CPX-351 tilbyder **ingen klinisk merværdi** for effektmålet *stamcelletransplantationsrelateret mortalitet* (meget lav evidenskvalitet).

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for liposomal daunorubicin og cytarabin er samlet set vurderet som værende **meget lav**. I vurderingen af evidensens kvalitet er der lagt vægt på følgende:

- den kliniske merværdi fastlægges ud fra kun ét studie
- studiet var ublindat,
- at beslutningen om stamcelletransplantation ikke var randomiseret
- det relative effektestimater for stamcelletransplantation er upræcist (konfidensinterval krydser 1)
- effektmålene stamcelletransplantationsrelateret mortalitet og hyppigste bivirkninger er ikke opgjort som ønsket
- evidensen for aldersgruppen under 60 år er indirekte, da den ikke er inkluderet i studie 301, og samtidig forventer fagudvalget, at denne patientgruppe har en anden effektgevinst sammenlignet med standardbehandling end aldersgruppen 60-75 år, som er undersøgt i studiet.

Yderligere overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

9.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål

Fagudvalget vurderer, at liposomal daunorubicin og cytarabin til voksne patienter med nydiagnosticeret t-AML og AML-MRC sammenlignet med nuværende kurative regime giver en **vigtig klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet).

Fagudvalgets samlede vurdering af klinisk merværdi er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som er opsummeret i nedenstående tabel og bygger primært på de to kritiske effektmål *samlet overlevelse* og *alvorlige uønskede hændelser*.

Tabel 10. Oversigt over tildelte merværdier pr. effektmål

Effektmål	Klinisk merværdi	Evidenskvalitet
Samlet overlevelse*	Vigtig klinisk merværdi	Meget lav
Alvorlige uønskede hændelser*	Ingen klinisk merværdi	Meget lav
Komplet remission	Vigtig klinisk merværdi	Meget lav
Relapsfri overlevelse (for ikke-transplanterede patienter)	Ingen klinisk merværdi	Meget lav
Livskvalitet	Ikkedokumenterbar merværdi	Meget lav
Stamcelletransplantationsrate	Lille klinisk merværdi	Meget lav
Transplantationsrelateret mortalitet	Ingen klinisk merværdi	Meget lav
Samlet vurdering	Vigtig klinisk merværdi	Meget lav

*Kritisk effektmål

Fagudvalget hæfter sig ved, at overlevelsen efter 2 år er forbedret med 18,8 %-point ved anvendelse af CPX-351 fremfor standardbehandling (31,1 % vs. 12,3 %, HR 0,69 [0,52; 0,90]). Patienter, som er i live efter 2 år, har stor sandsynlighed for at være kureret, idet den sygdomsrelaterede mortalitet ses kort tid efter sygdomsdebut eller stamcelletransplantation for akut leukæmi. Ved nuværende standardbehandling kureres omtrent én ud af otte patienter (NNT = 8), mens behandling med CPX-351 ser ud til at kurere én ud af tre (NNT = 3) baseret på overlevelsesraten efter 2 år. Denne overlevelsesgevinst har stor betydning for patientpopulationen med t-AML og AML-MRC, som har en yderst dårlig prognose.

Fagudvalget fremhæver, at overlevelsesgevinsten også ses i patientgruppen på 70-75 år (HR 0,55 [0,36; 0,84]), hvilket er bemærkelsesværdigt, da denne gruppe er særdeles svær at behandle og har dårlige behandlingsresultater med standardbehandling.

For effektmålet alvorlige uønskede hændelser konkluderer fagudvalget, at der ikke er betydende forskelle i bivirkningsprofilerne for CPX-351 og standardbehandling. Ligeledes er der ikke forskel på, hvor mange patienter som oplever alvorlige uønskede hændelser (72 % i begge behandlingsgrupper).

Fagudvalget bemærker, at overlevelsesgevinsten ved CPX-351 drives af, at flere patienter opnår komplet remission (47,7 % vs. 33,3 %) og dermed får mulighed for en stamcelletransplantation (34 % vs. 25 %). En subgruppeanalyse af patientpopulationen, som stamcelletransplanteres, indikerer desuden, at patienter, som er behandlet med CPX-351 før stamcelletransplantationen, klarer sig bedre efter transplantationen end patienterne, som modtog standardbehandling (HR 0,46 [0,24;0,89]). Dog skal det her bemærkes, at analysepopulationen er lille (n = 91), og at der er risiko for ulige fordeling af betydende baselinekarakteristika, idet beslutningen om transplantation ikke er randomiseret.

Fagudvalget fremhæver, at der ikke synes at være en overlevelsesgevinst sammenlignet med standardbehandling for de patienter, som ikke kan modtage en stamcelletransplantation, hvilket betyder, at CPX-351 (ligesom standardbehandling) ikke bør anvendes til patienter, som vurderes ikke at være kandidater til en stamcelletransplantation.

I registreringsstudiet for CPX-351 indgik kun patienter i aldersgruppen 60-75 år. Fagudvalget vurderer, at langt de fleste danske patienter med t-AML eller MRC-AML tilhører denne aldersgruppe, og at behandlings-effekten af CPX-351, som er observeret i studiet, kan overføres til disse. Imidlertid forventer fagudvalget, at behandlingsgevinsten ved CPX-351 er mindre i populationen under 60 år, idet yngre patienter sjældnere end ældre patienter har mutationer i knoglemarven, som øger kemoterapiresistensen. Derfor responderer yngre patienter ofte tilfredsstillende på standardbehandling, og det er derfor tvivlsomt, om denne gruppe vil opleve samme gevinst af CPX-351, som blev observeret i studiet. Desuden kan yngre patienter ofte tåle en kraftigere 3-stofsbehandling end den gængse standardbehandling (10+3), hvorfor dette er et bedre behandlingsalternativ for visse patienter og anvendes i klinikken i dag.

Fagudvalget bemærker, at den indicerede anvendelse af CPX-351 til patienter med *de novo* AML med MDS-forandringer (hører under MRC-AML) forudsætter hurtig diagnostik via cytogenetiske undersøgelser eller FISH-undersøgelser, hvilket er en udfordring i klinikken i dag.

10 Andre overvejelser

Aldersgrupper:

Fagudvalget har noteret sig, at fase 3-studiet for CPX-351 [7] kun inkluderer patienter mellem 60-75 år. Da CPX-351 imidlertid er godkendt til brug fra 18 år, har fagudvalget i protokollen ønsket indblik i det datagrundlag, som ligger til grund for, at godkendelsen også gælder populationen 18-59 år.

Ansøger har i den endelige ansøgning bidraget med argumentation for, hvorfor behandlingseffekten forventes at kunne ekstrapoleres til patientpopulationen under 60 år.

Til dette bemærker fagudvalget, at om end sygdomsbiologien er den samme i patienter under og over 60 år, så ses der i højere grad genetiske mutationer i knoglemarven hos de ældre patienter, som er associeret med højrisiko sygdom og dårlig respons på standard kemoterapi. Af den årsag forventer fagudvalget, at de ældre patienter i højere grad har gavn af CPX-351 fremfor standardbehandling, idet den liposomale formulering af daunorubicin og cytarabin i 1:5 molarratio øger den celletoksiske effekt. Da yngre patienter ofte responderer bedre på standardbehandlingen end ældre patienter, er det tvivlsomt, om denne gruppe vil opleve samme gevinst ved anvendelse af CPX-351 fremfor standardbehandling, som blev observeret i studie 301 (60-75 år).

Fagudvalget tilføjer desuden, at yngre patienter ofte kan tåle en kraftigere behandling end den gængse standardbehandling (10+3), hvorfor dette er et bedre behandlingsalternativ for visse patienter og anvendes i den kliniske praksis i dag. Fagudvalget bemærker, at dette er i overensstemmelse med EMAs EPAR for CPX-351 [8], hvor der tages forbehold for, at netop yngre patienter kan behandles med en mere potent 3-stofsbehandling end en 2-stofsbehandling bestående af daunorubicin og cytarabin alene.

5-azacytidin:

For visse patienter > 60 år kan behandling med 5-azacytidin være at foretrække fremfor kurativt kemoterapiregime. I protokollen er der efterspurgt evidens for effekten af CPX-351 overfor 5-azacytidin. Konkret er opdeling af patienter fra alderen 60-69 år og 70-75 år ønsket.

Ansøger har i den endelige ansøgning oplyst, at der på nuværende tidspunkt ikke er nogen komparativ evidens, som belyser denne problematik, og det er derfor ikke muligt at udtale sig om, hvilket behandlingsalternativ der er at foretrække. Fagudvalget er enige i dette.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at liposomal daunorubicin og cytarabin til voksne patienter med nydiagnosticeret t-AML og AML-MRC sammenlignet med kurativt regime giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet)

12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at liposomal daunorubicin og cytarabin til voksne patienter med nydiagnosticeret t-AML og AML-MRC sammenlignet med kurativt regime giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet)

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der er ingen behandlingsvejledninger indenfor området.

14 Referencer

1. Akut Leukemi Gruppen i Danmark. Rekommandation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukemi (AML). 2015.
2. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol*. 2017;35(9):934–46.
3. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Statistik om akut myeloid leukemi. 2016.
4. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017.
5. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol* [internet]. 2015 [citeret 16. august 2018];33(31):3641–9. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.60.0890>
6. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf Å, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: A report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol*. 2015;90(3):208–14.
7. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. I: *Journal of Clinical Oncology* [internet]. American Society of Clinical Oncology; 2018 [citeret 16. august 2018]. s. 2684–92. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.77.6112>
8. European Medicines Agency EMA. European Public Assessment Report, Vyxeos [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/vyxeos-epar-public-assessment-report_en.pdf
9. Jeffrey E. Lancet, Antje Hoering, Geoffrey L. Uy, Jorge E. Cortes, Laura F Newell, Tara L. Lin, Ellen K. Ritchie, Robert K. Stuart, Stephen A. Strickland, Donna Hogge, Scott R. Solomon, Richard M. Stone, Dale L. Bixby, Jonathan E. Kolitz, Gary J. Schiller ACL and BCM. 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.

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

Formand	Indstillet af
Jan Maxwell Nørgaard Overlæge, dr.med., ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Marianne Tang Severinsen Overlæge	Region Nordjylland
Hans Beier Ommen Funktionsledende overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher Specialeansvarlig overlæge	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen Overlæge, dr.med.	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch Overlæge/forskningsgruppeleder	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv* Overlæge, dr.med.	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birgitte Klug Albertsen* Overlæge, ph.d.	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bodil Als-Nielsen* Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Pædiatrisk Selskab
Robert Møller Nørby Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

*Har ikke været involveret i denne vurdering

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Gedske Thomsen (projekt- og metodeansvarlig) Pernille Koefod Arrevad (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20.02.2019	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

Risiko for bias i studie 301.


Risk of bias	Effekt mål	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	Overlevelse, komplet remission, relapsfri overlevelse, uønskede hændelser/ bivirkninger	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	<p>Patienter blev randomiseret 1:1 ved en "dynamic balancing randomization algorithm", som kan håndtere stratificering i forhold til adskillige faktorer. Stratificeringen tog hensyn til alder og type AML.</p>
	Transplantationsrate, Transplantationsrelateret mortalitet	<ul style="list-style-type: none"> <u>Høj risiko for bias</u> 	<p>Beslutningen om transplantation er ikke randomiseret, hvorfor patientkarakteristika som er relevante for prognose og respons kan være ulige fordelt.</p>
Allocation concealment (selection bias)	Alle	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	<p>Randomiseringen blev foretaget via telefonisk/ internetbaseret interaktivt randomiserings-system.</p>
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Overlevelse, komplet remission, relapsfri overlevelse, transplantationsrate, transplantationsrelateret mortalitet	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	<p>Studiet var ikke blindet. Det forventes ikke, at manglende blinding påvirker effektmålet.</p>
	Uønskede hændelser/ bivirkninger	<ul style="list-style-type: none"> <u>Høj risiko for bias</u> 	<p>Studiet var ikke blindet. Det kan påvirke patientens og investigators opmærksomhed på, om der opstår uønskede hændelser/ bivirkninger.</p>

Risk of bias	Effektmål	Vurdering	Begrundelse
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Overlevelse, komplet remission, relapsfri overlevelse, transplantationsrate, transplantationsrelateret mortalitet	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	Studiet var ikke blindet. Det forventes ikke af manglende blinding påvirker effektmålet.
	Uønskede hændelser/ bivirkninger	<ul style="list-style-type: none"> <u>Høj risiko for bias</u> 	Studiet var ikke blindet. Det kan påvirke investigators vurdering af om en uønsket hændelse er relateret til lægemidlet.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Alle	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	Ansøger rapporterer på ITT-populationen for alle effektparametre. Sikkerheden undersøges i "safety"-populationen. Få drop outs. Censurering anvendes for individer, som er lost to follow up og individer, som ikke er døde ved analysetidspunktet.
Selective reporting (reporting bias)	Alle	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	Effektmål, som fremgår af clinicaltrials.gov, er afrapporteret med resultater.
Other bias	Alle	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	-


17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af liposomal daunorubicin og cytarabin

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CPX-351	konventionel cytarabin plus daunorubicin	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		


Samlet overlevelse (overall survival)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^a	none	104/153 (68,0%)	132/156 (84,6%)	HR 0,69 (0,52 to 0,90)	121 fewer per 1,000 (from 224 fewer to 32 fewer)	 VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	---	----------


Alvorlige uønskede hændelser (grad 3-4)

1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	serious ^d	serious ^a	none	110/153 (71,9%)	108/151 (71,5%)	RR 1,0 (0,9 to 1,2)	0 fewer per 1,000 (from 72 fewer to 143 more)	 VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	-------------------------------	---	---	----------

Komplet Remission

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^a	none	73/153 (47,7%)	52/156 (33,3%)	RR 1,41 (1,06 to 1,87)	137 more per 1,000 (from 20 more to 290 more)	 VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	----------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	---	---	-----------

Replapsfri overlevelse (RFS)


1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^a	none	Den mediane RFS er 6,93 måneder for CPX-351 og 6,11 måneder for standardbehandlingen, Ansøger har ikke leveret et relativt effektestimat,			 VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	----------------------	------	---	--	--	---	-----------

Livskvalitet - not measured


-	-	-	-	-	-	-				-	IMPORTANT
---	---	---	---	---	---	---	--	--	--	---	-----------

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CPX-351	konventionel cytarabin plus daunorubicin	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Stamcelletransplantationsrate

1	randomised trials	serious ^a	serious ^a	serious ^b	very serious ^{a,f}	none	52/153 (34,0%)	39/156 (25,0%)	RR 1,34 (0,95 to 1,88)	85 more per 1,000 (from 13 fewer to 220 more)	 VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-----------------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	---	---	-----------

Stamcelletransplantationsrelateret mortalitet

1	randomised trials	serious ^a	serious	very serious ^{b,g}	serious ^a	none	Mortalitetsanalyse opgjort 100 dage efter stamcelletransplantation: 5,7 % af patienterne behandlet med CPX-351 dør af andre årsager end refraktær AML. I gruppen af patienter behandlet med standardbehandling dør 13 % af andre årsager end refraktær AML. Overlevelsesanalyse ved 365 dage efter stamcelletransplantation: 66,6 % af patienterne behandlet med CPX-351 er i live. Det tilsvarende tal for standardbehandlingen er 46,0 %, HR 0,46 (0,24;0,89)			 VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	---------	-----------------------------	----------------------	------	---	--	--	---	-----------

CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; RR: Risk ratio

Forklaringer

a. Kun ét studie inkluderet

b. Populationen i studiet inkluderer ikke patienter under 60 år. Der ses i højere grad genetiske mutationer i knoglemarven hos de ældre patienter, som er associeret med højrisiko sygdom og dårlig respons på standard kemoterapi. Af den årsag forventes de ældre patienter i højere grad at have gavn af CPX-351 fremfor standardbehandling, idet den liposomale formulering af daunorubicin og cytarabin i 1:5 molarratio øger den celletoksiske effekt. Da yngre patienter ofte responderer bedre på standardbehandlingen end ældre patienter, er det tvivlsomt, om denne gruppe vil opleve samme gevinst ved anvendelse af CPX-351 fremfor standardbehandling, som blev observeret i studie 301 (60-75 år).

c. Personale og patienter var ikke blinde i studiet.

d. I protokollen er efterspurgt en opgørelse over de fem hyppigste bivirkninger. I stedet er leveret en opgørelse over de uønskede hændelser, som forekommer i den største andel af patienter.

e. Beslutningen om transplantation er ikke randomiseret.

f. Konfidensintervallet overlapper 1,0 for den relative effekt.

g. Effektmål ikke opgjort som ønsket i protokollen.

Application for the assessment of clinically added value of Vyxeos for treatment of newly diagnosed t-AML and AML-MRC in adults

Version 1.2. 2018-12-21

Version log

<i>1.0</i>	<i>2018-11-19</i>	<i>Original application</i>
<i>1.1</i>	<i>2018-12-14</i>	<i>Update of sections 5.1.3 (clarification of protocol)</i>
<i>1.2</i>	<i>2018-12-21</i>	<i>Sensitivity analysis of relative treatment effect (remission and transplantation rates) added</i>

Contents

1	Basic information.....	3
2	Abbreviations.....	5
3	Summary.....	7
3.1	Background.....	7
3.2	Vyxeos (CPX-351).....	7
3.3	Added clinical value of Vyxeos (CPX-351).....	7
3.4	Conclusion	7
4	Literature search.....	8
4.1	Relevant studies	9
4.2	Main characteristics of included studies	9
5	Clinical questions	9
5.1	What is the clinical added value of CPX-351 compared to standard treatment for adult patients with newly diagnosed t-AML (therapy-induced AML) or AML-MRC (AML with myelodysplastic changes), who can be treated within the curative regime.....	9
5.1.1	Presentation of relevant studies	9
5.1.2	Results per study	10
5.1.3	Comparative analyses.....	11
6	Other considerations	16
6.1	Evidence base for clinical efficacy and safety in adults of age below 60	16
6.1.1	Similarity of disease:.....	18
6.1.2	Similarity of medicine disposition and effect: Pharmacokinetics	18
6.1.3	Similarity of effect: Exposure Response Analysis	19
6.1.4	Similarity in clinical outcomes: Safety	19
6.1.5	Similarity in unmet medical need.....	20
6.2	Place in therapy of CPX-351 and 5-azacytidine	20
7	References	22
8	Appendix A Literature search	24
9	Appendix B Remission rate and transplantation rate. Sensitivity analyses	33

1 Basic information

TABLE 1 CONTACT INFORMATION

Name	Yvonne Spark
Title	Pricing, Reimbursement and Access
Area of responsibility	Clinical, negotiation
Phone	+44 (0) 7384 250354
E-mail	yvonne.spark@jazzpharma.com
Name	Lars K Langkilde
Title	Partner Wickstrøm & Langkilde ApS
Area of responsibility	Economics
Phone	+45 4111 1183
E-mail	ll@wlpharma.com

TABLE 2 OVERVIEW OF THE PHARMACEUTICAL

Proprietary name	Vyxeos
Generic name	Daunorubicin and cytarabine in liposomal, fixed dosage formulation (CPX-351)
Marketing authorization holder in Denmark	Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd 5th Floor Waterloo Exchange Waterloo Road Dublin D04 E5W7 Ireland
ATC code	L01XY01
Pharmacotherapeutic group	Other antineoplastic agents, combinations of antineoplastic agents
Active substance(s)	Daunorubicin and cytarabine
Pharmaceutical form(s)	Powder for concentrate for solution for infusion
Mechanism of action	<p>Vyxeos is a liposomal formulation of a fixed combination of daunorubicin and cytarabine in a 1:5 molar ratio. The 1:5 molar ratio has been shown in vitro and in vivo to maximise synergistic antitumor activity in AML.</p> <p>Daunorubicin has antimitotic and cytotoxic activity, which is achieved by forming complexes with DNA, inhibiting topoisomerase II activity, inhibiting DNA polymerase activity, affecting regulation of gene expression, and producing DNA-damaging free radicals.</p> <p>Cytarabine is a cell cycle phase-specific antineoplastic agent, affecting cells only during the S-phase of cell division. Intracellularly, cytarabine is converted into cytarabine-5-triphosphate (ara-CTP), which is the active metabolite. The mechanism of action is not completely understood, but it appears that ara-CTP acts primarily through inhibition of DNA synthesis. Incorporation into DNA and RNA may</p>

	<p>also contribute to cytarabine cytotoxicity. Cytarabine is cytotoxic to proliferating mammalian cells in culture.</p> <p>Vyxeos liposomes exhibit a prolonged plasma half-life following intravenous infusion, with greater than 99% of the daunorubicin and cytarabine in the plasma remaining encapsulated within the liposomes. Vyxeos delivers a synergistic combination of daunorubicin and cytarabine to leukaemia cells for a prolonged period of time. Based on data in animals, Vyxeos liposomes accumulate and persist in high concentration in the bone marrow, where they are preferentially taken up intact by leukaemia cells in an active engulfment process. In leukaemia-bearing mice, the liposomes are taken up by leukaemia cells to a greater extent than by normal bone marrow cells. After internalisation, Vyxeos liposomes undergo degradation, releasing daunorubicin and cytarabine within the intracellular environment, enabling the medicinal products to exert their synergistic antineoplastic activity.</p>
Dosage regimen	<p>Vyxeos dosing is based on the patient's body surface area (BSA) according to the following schedule:</p> <p><i>Recommended dosing schedule for induction of remission</i></p> <p>The recommended dosing schedule of Vyxeos 44 mg/100 mg/m², administered intravenously over 90 minutes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • on days 1, 3, and 5 as the first course of induction therapy. • on days 1 and 3 as subsequent course of induction therapy, if needed. <p>A subsequent course of induction may be administered in patients who do not show disease progression or unacceptable toxicity. The attainment of a normal-appearing bone marrow may require more than one induction course. Evaluation of the bone marrow following recovery from the previous course of induction therapy determines whether a further course of induction is required. Treatment should be continued as long as the patient continues to benefit or until disease progression up to maximum of 2 induction courses.</p> <p><i>Recommended dosing schedule for consolidation</i></p> <p>The first consolidation cycle should be administered 5 to 8 weeks after the start of the last induction.</p> <p>The recommended dosing schedule of Vyxeos is 29 mg/65 mg/ m², administered intravenously over 90 minutes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • on days 1 and 3 as subsequent courses of consolidation therapy, if needed. <p>Consolidation therapy is recommended for patients achieving remission who have recovered to absolute neutrophil count (ANC) > 500/μL and the platelet count has recovered to greater than 50,000/μL in the absence of unacceptable toxicity. A subsequent course of consolidation may be administered in patients who do not show disease progression or unacceptable toxicity within the range of 5 to 8 weeks after the start of the first consolidation. Treatment should be continued as long as the patient continues to benefit or until disease progression, up to maximum of 2 consolidation courses.</p>
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Vyxeos is indicated for the treatment of adults with newly diagnosed, therapy-related acute myeloid leukaemia (t-AML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC).
Other approved therapeutic indications	None
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes

Combination therapy and/or co-medication	Not applicable
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	44 mg/100 mg 1 vial pack
Orphan drug designation	EU/3/11/942 (11 January 2012)

2 Abbreviations

AE	Adverse event
AML	Acute myeloid leukaemia
AML-MRC	AML with myelodysplasia-related changes
ASH	The American Society of Hematology
AUC	Area under curve
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence interval
CMML / CMMoL	Chronic myelomonocytic leukaemia
CNS	Central nervous system
CPX-351	Dual-drug liposomal encapsulation of cytarabine and daunorubicin (Vyxeos)
CR	Complete remission
CRi	CR with incomplete neutrophil or platelet recovery
CRp	CR with incomplete platelet recovery
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELN	European Leukaemia Network
EMA	European Medicines Agency
EORTC-QLQ C-30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EPAR	EMA public assessment report
ER	Exposure – response
EUROCARE-5	European cancer registry based study on survival and care of cancer patients
FLT3	Wild-type FMS-like tyrosine kinase 3
HIV	Human immunodeficiency virus
HMA	Hypomethylating agent
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health related quality of life
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation
ITT	Intention to treat
IV	Intravenous
KM	Kaplan-Meier
MDS	Myelodysplastic syndrome
MPN	Myeloproliferative neoplasms
MUGA	Multigated acquisition scan
N.A.	Not available
NCI-CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
NCT	ClinicalTrials.gov identifier
OR	Odds ratio
OS	Overall survival
PK	Pharmacokinetic
PS	Performance status
RFS	Relapse free survival
RR	Risk ratio/ rate ratio
SAE	Serious Adverse event

SLR	Systematic literature review
t-AML	Treatment related AML
ULN	Upper limit of normal
WHO	World Health Organization

3 Summary

3.1 Background

A combination of cytarabine and daunorubicin as induction chemotherapy has long been the standard of care (SoC) for patients able to tolerate intensive chemotherapy and achieves complete remissions in 60–80% of younger adults (< 60 years of age) and 40–60% of older patients (\geq 60 years of age)[1]. However, response rates are considerably lower in patients with high-risk (secondary) AML than other forms of AML[2], indicating the need for more effective treatment options than today's SoC.

3.2 Vyxeos (CPX-351)

CPX-351 is a dual-drug, advanced liposomal formulation of cytarabine and daunorubicin, designed to improve the efficacy and delivery of intensive induction and consolidation chemotherapy in patients with AML. CPX-351 employs a novel platform, CombiPlex[®], to deliver cytarabine and daunorubicin in a liposomal formulation to tumour cells at a synergistic 5:1 molar ratio, which has been shown to promote leukaemia cell death in both *in vitro* and *in vivo* models. CPX-351 is delivered as 90-minute infusions on days 1, 3 and 5 during first induction and on days 1 and 3 for subsequent cycles, providing the possibility of management in an outpatient setting. This contrasts with the SoC which necessitates hospitalisation for the twice daily bolus administration or continuous infusion of cytarabine over 10 consecutive days.

3.3 Added clinical value of Vyxeos (CPX-351)

The added clinical value of added value of CPX-351 compared to standard treatment for adult patients with newly diagnosed t-AML (therapy-induced AML) or AML-MRC (AML with myelodysplastic changes), was assessed according to the Medicine Council protocol[3]. The systematic literature review identified the pivotal phase III trial, CLTR0310-301 (study 301). This multicentre, open-label, randomised controlled trial (RCT) involved 309 patients aged 60–75 years, diagnosed with high-risk secondary AML, randomised 1:1 to receive CPX-351 or standard intensive chemotherapy (cytarabine plus daunorubicin, 7+3) [2]. The study met its primary endpoint; CPX-351 demonstrated a superior improvement in overall survival (OS) compared to the 7+3 treatment regimen, achieving a median OS of 9.56 months vs 5.95 months (hazard ratio [HR]=0.69 [95% confidence interval (CI): 0.52, 0.90]; $p=0.005$). CPX-351 also provided a significantly higher rate of remission compared with 7+3 (47.7% vs 33.3%; OR: 1.77 95%CI: 1.11-2.81), and a higher proportion of patients in the CPX-351 group proceeded to hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) (34% vs 25%). Remission duration did not differ significantly between groups. Health related quality of life (HRQoL) was not collected in study 301. The gains in efficacy were achieved with no clinically meaningful changes in safety from the well-established profile of cytarabine plus daunorubicin. Post-HSCT mortality from both refractory AML and from other causes was approximately halved in CPX-351 treated patient compared to 7+3 treated patients. Overall survival 1 year after HSCT was significantly higher in the CPX-351 arm compared to the 7+3 arm (HR: 0.46; 95%CI: 0.24-0.89; 1 year KM survival: 66.6% vs 46.0%).

3.4 Conclusion

CPX-351 thus has the potential to improve outcomes compared with SoC for patients with high-risk (secondary) AML, including providing a longer life expectancy, a shorter period of time spent in hospital and a greater likelihood of being able to proceed to HSCT. Furthermore, the improved convenience of delivery with CPX-351 vs SoC is expected to benefit patients who can spend more time at home, a particularly important consideration for patients with a limited life expectancy.

4 Literature search

The literature search is fully documented in Appendix A. MEDLINE (via Pubmed) and CENTRAL (via Cochrane Library) was search October 2018. The searches were carried based on Vyxeos (CPX-351) as only search term. This deviation from the protocol[3] was chosen because of the low number of hits and agreed with the Medicine Council Secretariat. Selection of relevant population was done in the screening process using both the terms in the protocol 'Therapy-related acute myeloid leukaemia (t-AML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC)' or 'secondary AML' as inclusion criteria. Only prospective, randomised controlled trials were included. The Vyxeos EPAR was included apriority. Among the full text publications screened, one article reported on a systematic literature review of clinical trials of Vyxeos studying newly diagnosed adults with t-AML or AML-MRC [4]. This SLR (conducted January 2018) did not reveal any new studies. Furthermore, the NCT record for the Vyxeos pivotal trial [5] and a Canadian consensus guideline [6] were screened for additional references.

Two publications reporting on two randomised controlled trials related to the scientific question[3] were identified.

Lancet et al. (2014) report on a phase II, multicentre, randomised, open-label, parallel-arm, fixed-dose study of CPX-351 compared to cytarabine+daunorubicin ('7+3') (study 204; NCT00788892) in subjects between 60 and 75 years with newly diagnosed AML (de novo or secondary) [7]. Subjects in the control arm were permitted to cross over to receive CPX-351 if a response was not achieved after 2 induction courses or after 1 induction on the 7+3 arm, if investigators determined response to a second induction would be unlikely. Efficacy data were analysed based on assigned treatment. The data after crossover were excluded from analyses. This Phase II study showed that CPX-351 was associated with a trend toward higher response rates (CR and CRi) compared to 7+3, although not statistically significant. Within a planned analysis of the secondary AML subgroup, CPX-351 was associated with a trend to improved OS (HR, 0.46; p = 0.1).

Lancet et al. (2018) report on an open label, phase III trial (study 301) which - based on the results in secondary AML in study 204 – was designed as a confirmatory trial of the efficacy and safety of CPX-351 in secondary AML (NCT01696084) [2]. The study included 309 patients age 60 to 75 years with newly diagnosed high-risk/sAML received one to two induction cycles of CPX-351 or 7+3 followed by consolidation therapy with a similar regimen. The trial met its primary objective demonstrating significantly improved median overall survival in CPX-351 treated patients compared to the 7+3 arm (9.56 vs 5.95 months; hazard ratio, 0.69; 95% CI, 0.52 to 0.90; one-sided P= .003). Overall remission rate was also significantly higher with CPX-351 versus 7+3 (47.7% v33.3%; two-sided P= .016). Improved outcomes were observed across age-groups and AML subtypes. This clinical trial is the pivotal clinical evidence leading to the regulatory approval in 2018[8].

Only study 301 was selected for the comparative analysis of CPX-351 compared to intensive chemo specified in the Medicine Council protocol[3]. Study 204[7] was subsequently excluded from the set of identified studies based on the fact that cross over was allowed, that only a sub-group of patients are relevant for the scientific question, limited duration of follow-up, and the fact that later phase III trial data are available.

The remaining publications (Lancet et al., 2018 and Vyxeos EPAR)[2, 8] were screened for completeness of data of relevance for the assessment of added clinical value [3]. In order to inform the assessment with respect to the post-transplantation mortality, an abstract (Lancet et al. 2016 [9]) which had been identified in the search was initially excluded as a conference proceeding, but was subsequently included in the final

set of studies. Lancet et al. (2016) reported on the post-transplantation survival in study 301 and included cause of death statistics[9].

In total seven full text publications were excluded. These are listed in appendix A with reason of exclusion.

4.1 Relevant studies

TABLE 3 RELEVANT STUDIES INCLUDED IN THE ASSESSMENT

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)
<p>CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. 2018 <i>Journal of clinical oncology</i> 36(26):2684-2692.[2]</p> <p>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. Lancet JE, Hoering A, Uy GL, et al. <i>Conference proceedings ASH 2016 Blood</i> 128(22) *</p>	301	NCT01696084	November 2012 – November 2019[5]

* In addition to Lancet et al. (2018) [2] and Lancet et al. (2016)[9], the EMA Assessment Report[8] was used as a source for 301 study data.

4.2 Main characteristics of included studies

See section 5.1.1.

5 Clinical questions

5.1 What is the clinical added value of CPX-351 compared to standard treatment for adult patients with newly diagnosed t-AML (therapy-induced AML) or AML-MRC (AML with myelodysplastic changes), who can be treated within the curative regime

5.1.1 Presentation of relevant studies

The primary evidence of efficacy and safety of CPX-351 in newly diagnosed patients with AML is derived from Study 301, a randomised, pivotal Phase III study. An overview of study 301 characteristics is provided in Table 4, full details are provided in appendix A, table A2A. The study is the pivotal trial in the EMA

marketing authorisation and included a number of endpoints of relevance for the assessment of added clinical value in Denmark, except for health related quality of life (HRQoL) data which was not collected.

TABLE 4: MAIN CHARACTERISTICS OF STUDY 301

Study title / NCT identifier	CLTR0310-301 (in text referred to as '301') NCT01696084
Publications	CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. <i>Lancet et al. J Clin Oncol</i> 36. 2018 [2] 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. <i>Lancet JE, Hoering A, Uy GL, et al. Conference: 58th annual meeting of the American society of hematology, ASH 2016 United states 2016120-20161206. 2016; Blood 128(22)[9]</i>
Study design	Multicentre, open-label, randomised, parallel-arm, standard therapy-controlled, Phase III. Patients were randomly assigned using a dynamic balancing randomisation algorithm in a 1:1 ratio to receive CPX-351 or 7+3 as induction and consolidation chemotherapy. They were stratified by age and AML type
Population	Patients aged 60 to 75 years with newly diagnosed high-risk (secondary) AML. Patients aged 60 to 75 years with newly diagnosed therapy-related AML, AML with antecedent MDS or CMML, or de novo AML with MDS-related cytogenetic abnormalities (per 2008 WHO criteria) were eligible for inclusion. Those who previously received hypomethylating agents, such as azacitidine or decitabine for MDS or CMML, were eligible. Patients with de novo AML were required to have MDS-related cytogenetic abnormalities. Those with acute promyelocytic leukaemia, core-binding factor leukaemia known at screening, active CNS leukaemia, active second malignancies, or prior cumulative anthracycline exposure of 368 mg/m ² daunorubicin or equivalent were excluded from the study.
Intervention(s)	CPX-351
Comparator(s)	Cytarabine plus daunorubicin (7+3)
Endpoints of relevance for PICO	<ul style="list-style-type: none"> • Overall survival (OS), measured from the date of randomisation to death. • Safety • Response rate, defined as the number of patients who achieved CR or CRi • Remission duration, measured from the date of achievement of a remission (CR or CRi) until the date of relapse or death. • Rate of transfer to HSCT after induction treatment • OS landmarked at time of HSCT • Cause of death post-HSCT [9]
Full details	Appendix A, table A2a

5.1.2 Results per study

Results from study 301 of relevance in answering the clinical question is presented in section 5.1.3

5.1.3 Comparative analyses

Overall survival

In the 301 study, OS was the primary endpoint and defined according to the protocol for assessment of added clinical value[3]. Two-year KM estimate for survival is available in the primary publication and is reported below. The KM curve is not reproduced here for copyright issue but is available in the primary publication[2].

OS				
Definition	Time measured from the date of randomisation to death from any cause. Patients not known to have died by the last follow-up were censored on the date they were last known to be alive. Patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation were not censored; the OS analysis included all patients in the study			
Methods	<p>OS was estimated in each treatment group (ITT population) using the Kaplan-Meier method. The hazard ratio and OS at different time points, along with corresponding confidence intervals were reported.</p> <p>A stratified log-rank test was used to compare the OS of the treatment groups using randomisation strata (age group and AML-type). The analysis for the primary endpoint was performed after 236 deaths had occurred. Median follow-up was 20.7 months.</p> <p>KM estimate for 2-year survival is reported below</p>			
Results				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval (p-value)
HR[2]	CPX-351	153	0.69	95% CI: [0.52; 0.90]
	7+3	156		One sided P: 0.003
Median survival (months) [2]	CPX-351	153	9.56	95% CI: [6.60 ; 11.86]
	7+3	156	5.95	95% CI: [4.99 ; 7.75]
	Difference			3.61
2-year survival (% patients) [2]	CPX-351	153	31.1%	n.a.
	7+3	156	12.3%	n.a.
	Difference			18.8%

Abbreviations: CI: Confidence interval; OS: Overall Survival; ITT: Intention to treat; KM: Kaplan-Meier; HR: hazard ratio; n.a.: not available

Grade 3-4 adverse events

The requested outcome measures are frequency of patients with grade 3 to 4 adverse events and number of grade 3-4 events per patient [3].

Grade 3-4 adverse events

Definition	Safety was assessed in all subjects who received at least 1 dose of a study medication (safety population). Maximum intensity of AE was graded (1-5) using National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).			
Methods	<p>The number of patients with at least one AE by maximum grade was calculated. If a patient experiences an AE with more than 1 NCI-CTC grade, the subject was counted only at the highest grade.</p> <p>Based on reported frequency of patients with grade 3 or 4 AE, the confidence interval for the point estimate was calculated for each arm using normal approximation to estimated proportion. The rate ratio (CPX-351 arm relative to 7+3 arm) was calculated with 95% confidence interval calculated using normal approximation to logarithmic transformed RR estimate.</p>			
Results				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval (p-value)
RR patients with \geq 1 grade 3-4 adverse event	CPX-351	153	1.0*	95% CI: [0.9; 1.2]*
	7+3	151		
Frequency of patients with \geq 1 grade 3-4 adverse event (%) [8]	CPX-351	153	72%	95% CI: [65% ; 79%]*
	7+3	151	72%	95% CI: [65% ; 79%]*
	Difference			0%*
Average # AE per patient	Not available			

Abbreviations: CI: Confidence interval; NCI-CTC: National Institute of Cancer Common Toxicity Criteria; RR: rate ratio; n.a.: not available

* These statistics have not been estimated as part of the statistical analysis plan for the study but are calculations based on published results and performed solely for the purpose of this submission.

The six most frequently reported AEs by preferred term with an occurrence \geq 40% in either the CPX-351 or 7+3 treatment groups is listed in the table below. The five most frequently occurring AEs that were not infection-related were Diarrhoea (46% vs. 68%); Nausea (49% vs. 55%); Oedema Peripheral (41% vs. 50%), Constipation (42% vs. 40%), and Decreased Appetite (33% vs. 41%), respectively.

THE SIX MOST FREQUENTLY REPORTED AEs BY PREFERRED TERM WITH AN OCCURRENCE \geq 40% IN EITHER THE CPX-351 OR 7+3 TREATMENT GROUPS

Preferred term	Patients with at least 1 AE (%)	
	CPX-351	7+3

Febrile Neutropenia	70	72
Diarrhoea	46	68
Nausea	49	55
Peripheral Oedema	41	50
Constipation	42	40
Decreased Appetite	33	41

Source: Study 301 Clinical Study Report (unpublished data on file)

Remission rate

The requested outcome is CR+CR_p defined as “CR defineres som en normalisering af blodværdier, samt at der er mindre end 5 % blaster i knoglemarven. CR_p defineres som CR, men med residual thrombocytopeni (< 100 x 10⁹ pr. L)” [3]

In study 301, remission was classified as according to *Revised International Working Group Criteria for AML*[10]. Remission was classified as complete (CR) or complete with incomplete neutrophil or platelet recovery (CRi). Remission rates were calculated based on best response (see table below).

Remission rate				
Definition	<p>Number of patients achieving CR or CRi based on best response divided by number of patients.</p> <p>CR: Bone marrow blasts <5%; absence of blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease; absolute neutrophil count >1.0 x 10⁹/L (1000/μL); platelet count >100 x 10⁹/L (100,000/μL); independence from red cell transfusions.</p> <p>CRi: All CR criteria except for residual neutropenia (<1.0 x 10⁹/L [1000/μL]) or thrombocytopenia (<100 x 10⁹/L [100,000/μL]).</p> <p>Patients who completed the induction(s) with a response of CRi had their response upgraded to a CR during or after consolidation if the patient’s peripheral blood counts met the criteria for CR after declaration of a CRi. To upgrade a response to CR both peripheral blood and bone marrow assessment had to be obtained within a 14 day period of each other and all criteria for CR must be met (within a 14 day period must have full recovery AND be leukaemia-free)</p>			
Methods	<p>Remission rates were estimated as the number with CR or CRi best response in each treatment group divided by number of patients in the ITT population. Odds ratio (OR) was calculated with the 7+3 cohort as the reference group. Two-sided p-value of stratified Mantel-Haenszel test using age and AML type randomisation strata.</p> <p>The absolute difference in remission rates is reported below based on 301 results. In addition, the absolute difference in Danish clinical practice is calculated based on an assumed remission rate of 57.5% (mid-point estimate based on the protocol) and applying the reported odds ratio (CPX-351 vs 7+3) from study 301 to the implied odds of remission and recalculating to estimate remission rate of CPX-351 in clinical practice [3]. A range estimate was established by applying the limits of the 95% CI for the OR in study 301.</p>			
Results				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval (p-value)

OR[2]	CPX-351	153	1.77	95% CI: [1.11; 2.81] Two-sided P: 0.016
	7+3	156		
Frequency of patients achieving CR+CRi (%) [2]	CPX-351	153	47.7%	n.a.
	7+3	156	33.3%	n.a.
	Difference		14.4%*	n.a.
Frequency of patients achieving CR+CRi in clinical practice (%)	CPX-351 clinical practice		70.5%*	Range: (60.0%, 79.2%)*
	Current clinical practice		57.5%	n.a.
	Difference		13.0%*	Range: (2.5%, 21.7%)*

Abbreviations: CI: Confidence interval; CR: Complete remission; CRi: Complete remission with incomplete recovery; OR: odds ratio

*These statistics have not been estimated as part of the statistical analysis plan for the study but are calculations based on published results and performed solely for the purpose of this submission.

The remission based on CR alone as best response was 37.3% vs 25.6%; (OR:1.69; 95% CI: 1.03 to 2.78; two-sided p= 0.04) [2]. From this an absolute difference in remission rates of 11.7% may be calculated.

Further sensitivity analyses were performed on request of the *Medicinrådet* where risk ratios (RRs) were estimated in supplement to the published OR results shown above. Details of the results are shown in appendix B. The analysis confirmed the higher remission rate (CR+CRi; RR: 1.41 95% CI: 1.06-1.87) and (CR; RR: 1.42 95% CI:1.01-2.00) with estimated difference in Danish clinical practice of 23.6 %-points and 24.2%-points, respectively.

Relapse free survival

Relapse free survival (in study 301 named remission duration) was a secondary outcome in study 301.

Remission duration				
Definition	Only subjects in the ITT population achieving CR or CRi were assessed for remission duration. Remission duration was measured from the date of achievement of a remission (CR or CRi) until the date of relapse or death from any cause. Subjects who did not relapse or die at last follow-up were censored on the date they were last examined. For subjects whose best response was upgraded from CRi to CR, the remission duration for CR+CRi analyses were calculated from the date of CRi to the date of relapse or death.			
Methods	Kaplan-Meier method was used to estimate and display the distribution of these endpoints over time. Remission duration was evaluated using a stratified (age and AML-type) log-rank test to compare the CPX-351 group with the 7+3 group			
Results				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval (p-value)
HR	CPX-351	73	n.a.	Two-sided p-value: 0.291
	7+3	52		
Median RFS (months) [2]	CPX-351	73	6.93	n.a.
	7+3	52	6.11	n.a.
	Difference		0.82*	n.a.
2-year RFS (% patients)	CPX-351	73	n.a.	
	7+3	52	n.a.	
	Difference		n.a.	

Abbreviations: CI: Confidence interval; CR: Complete remission; CRi: Complete remission with incomplete recovery; HR: Hazard ratio; RFS: relapse free survival

* These statistics have not been estimated as part of the statistical analysis plan for the study but are calculations based on published results and performed solely for the purpose of this submission.

Median remission duration was similar between CPX-351 and 7+3 (6.93 vs 6.11 months; two-sided P = .291). Relapse free survival was not explored further.

Health related Quality of Life

HRQoL data using the EORTC-QLQ C-30 instrument was requested in the protocol [3], however, no health related quality of life data was collected in study 301. The improved convenience of delivery with CPX-351 vs SoC is expected to benefit patients who can spend more time at home, a particularly important consideration for patients with a limited life expectancy.

Transplantation rate

Transfer for stem cell transplant				
Definition	Patients starting conditioning treatment for stem cell transplant			
Methods	The rate of stem cell transplant was calculated by number of patients transferred for stem cell transplantation divided by the number of patients who have received at least one induction course. The difference in rate of transfer for stem cell transplant between the two treatment arms was calculated using the Mantel Haenszel test. These comparisons will be stratified by the age and AML type stratification factors			
Results				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval (p-value)
OR[8]	CPX-351	153	1.54	95% CI: (0.92; 2.56)
	7+3	156		Two-sided p-value: 0.097
Transplantation rate (%) [8]	CPX-351	153	34%	n.a.
	7+3	156	25%	n.a.
	Difference			9%*

Abbreviations: CI: Confidence interval; OR: odds ratio

* These statistics have not been estimated as part of the statistical analysis plan for the study but are calculations based on published results and performed solely for the purpose of this submission.

In total, 91 patients were transplanted: 52 (34%) from the CPX-351 arm and 39 (25%) from the 7+3 arm. Patient and AML characteristics were similar according to randomised arm, including percentage of patients in each arm that underwent transplant in CR/CRi status; however, the CPX-351 arm contained a higher percentage of older patients (age ≥70) who were transplanted (CPX-351, 31%; 7+3, 15%) (Lancet et al. 2018, supplementary appendix [2]). The majority of patients who underwent allogeneic HSCT were in CR or CRi in both the CPX-351 cohort (57.7% and 19.2%, respectively) and the 7+3 cohort (48.7% and 12.8%, respectively)[2]. The relative risk (RR) was estimated at 1.34 (95%CI: 0.95-1.88) (unpublished data – see appendix B)

Transplantation related mortality

The requested outcome is defined as: *“død efter stamcelletransplantation uden forudgående recidiv[.]. Tidshorisonten på 365 dage er valgt, da alvorlige transplantationskomplikationer såsom veno-okklusiv sygdom og akut graft-versus-host sygdom i langt de fleste tilfælde vil være indtruffet på dette tidspunkt”* [3]

Data matching this exact endpoint is not available in the pivotal publication [2] or in the Assessment Report [8]. An exploratory OS landmark analysis of the 91 patients who received a HSCT was reported in Lancet et al. (2018). Results from this analysis was included below to provide evidence on the post-transplantation

overall survival. To further explore the cause of death, results from an explorative analysis of day 100 post-transplantation mortality - presented at the ASH 2017 conference [9] – are included.

Post-transplantation survival				
Definition	OS in the ITT population landmarked at the time of transplantation			
Methods	Explorative analysis. Kaplan-Meier method was used to estimate and display the survival over time. The hazard ratio and OS at different time points, along with corresponding confidence intervals were reported.			
Results				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval (p-value)
HR[2]	CPX-351	52	0.46	95% CI: (0.24 – 0.89)
	7+3	39		One-sided p-value: 0.009
365-days post HSTC overall survival (% patients) [2]	CPX-351	52	66.6%*	95%CI: (51.9 – 77.8%)*
	7+3	39	46.0%*	95%CI: (30.0% - 60.6%)*
	Difference			20.6%**
100 day post-transplantation mortality (other causes than refractory AML)[9]	CPX-351	52	5.7%**	n.a.
	7+3	39	13.0%**	n.a.
	Difference (%-points)			6.3%

Abbreviations: CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; n.a.: not available

* These statistics have not been estimated as part of the statistical analysis plan for the study but are post-hoc calculations performed solely for the purpose of this submission.

** These statistics have not been estimated as part of the statistical analysis plan for the study but are calculations based on published results and performed solely for the purpose of this submission.

The OS landmark analysis of the 91 patients who received a HSCT showed that patients in the CPX-351 group performed significantly better than patients in the 7+3 group. The 365 days survival was 66.6% (95% CI: 51.9% - 77.8%) in the CPX-351 group and 46.0% (95% CI: 30.0% - 60.6%) in the 7+3 group (a difference of 20.6 %-points). For copy-right reasons, the landmark OS KM curve is not reproduced here but it is available from the pivotal publication as (Lancet et al., 2018, figure 3c.)[2].

Mortality at 100 days after transplant was 9.6% for patients in the CPX-351 arm and 20.5% in the 7+3 arm patients. Causes of death <100 days post-HSCT were refractory AML (CPX-351, 3.8%; 7+3, 7.7%), graft-vs-host disease (CPX-351, 3.8%; 7+3, 2.6%), renal, respiratory, multi-organ failure, or septic shock (CPX-351, 0 for each; 7+3, 2.6% for each), unknown (CPX-351, 1.9%; 7+3, 0).[9]. Mortality due to other causes than refractory AML before day 100 can be estimated at 5.7% in the CPX-351 treated group compared to 13.0% in 7+3 treated patients. This means that the risk of day 100 post-transplantation mortality in the CPX-351 treated group was approximately half of the risk in the 7+3 treated group (both for all-cause mortality and mortality for other causes than refractory AML) as also indicated by the landmark OS analysis.

6 Other considerations

6.1 Evidence base for clinical efficacy and safety in adults of age below 60

EMA granted Vyxeos marketing authorisation in adults with newly onset t-AML and AML-MRC. The EMA Public Assessment Report discusses the evidence for extrapolating study 301 results to younger patients.

The pivotal study showed no clinically relevant differences in outcome across age subgroups (60-69 years/70-75 years) although it excluded patients below 60 years of age. Vyxeos is an

optimised liposomal formulation of cytarabine and daunorubicin which is used as standard therapy in patients of all ages. Most patients that receive the standard treatment need to be fit for intensive chemotherapy, and therefore, whether the patient's performance status and their suitability to receive the treatment is based on clinical judgement and the physician's decision. In some younger patients with newly diagnosed AML, other treatments, like 7+3 plus a third agent, are sometimes used. However, for patients below 60 years scheduled to receive the standard 7+3, Vyxeos seems an optimised formulation which is very likely to be superior to 7+3 given the results in > 60 years from the pivotal study. It appears there are no differences in disease biology for t-AML or AML-MRC between adult ages subgroups. Prognosis is very poor, and these subtypes of AML represent an unmet medical need irrespective of age. The exposure response analysis conducted in adult patients, included few patients below age of 60 and it indicated the proposed dose is the most appropriate. PK data did not show variability with regards to age covariate and results from studies 101 and 206 showed that free fractions of daunorubicin and cytarabine in patients below 60 years are similar to those above 60 years. It is debated in the literature whether a higher cytarabine dose should be administered to younger patients with the aim to improve efficacy. However, there are discrepant results across published studies which have led to different dosages used across institutions. As the Vyxeos liposomal formulation delivers a higher "cargo" of daunorubicin and cytarabine to the bone marrow the dose of cytarabine seems acceptable for younger adults. Overall, extrapolation of data from the pivotal study can reasonably be made to adults below the age of 60 years." EMA Assessment Report (section 3.7.3, p 101)[8]

Below we share the complete information provided by Jazz Pharmaceuticals to the EMA Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) to answer questions related extrapolating the study 301 results to younger age groups and appropriateness of study 301 dosing in this patient population. It should be noted that the evidence is referencing two regulatory submission reports which were available to the CHMP but is not in the public domain – a population pharmacokinetics (PK) report ([Population PK Report](#)) and a report on exposure response (ER) modelling of CPX-351 ([Exposure-Response Report](#)). Furthermore, studies 101, 205, and 206 in the CPX-351 clinical program are referenced. These are presented and discussed in the EMA Assessment report [8].

The efficacy results from Study 301 in patients with t-AML and AML-MRC aged 60 to 75 years demonstrated survival benefit, higher transplant rate, and better post-transplant outcomes after treatment with Vyxeos compared with control therapy. Although the bulk of the clinical evidence for Vyxeos is demonstrated in older patients (greater than 60 years of age), reflecting the age distribution of patients with AML (median age at diagnosis of 68 years of age), there is no plausible biological explanation to support the notion that the benefits of Vyxeos therapy for patients with tAML and AML-MRC would not extend to patients less than 60 years of age.

Thus, the Jazz Pharmaceuticals believes that the results observed in Study 301 may be extrapolated to adult patients below the age of 60, and that all adult patients aged 18 years and older with a new diagnosis of therapy-related AML (t-AML) and AML-MRC may benefit from treatment with Vyxeos. This assertion is supported by the similarity across all age groups in the:

- Disease (aetiology, pathophysiology, clinical manifestation).
- Medicine disposition and effect (mode of action: pharmacokinetics, exposure response).
- Applicability of clinical efficacy and safety endpoints

Furthermore, the results from the 301 study are also validated by both direct (Study 101, 205, 206) and indirect (modelling) results which demonstrate benefit of Vyxeos in younger patients. An explanation of each of these points can be found below:

6.1.1 Similarity of disease:

Acute myeloid leukaemia is a clonal disorder of haematopoietic progenitor cells, whereby a population of leukemic stem cells is thought to give rise to the proliferation of abnormal myeloid precursor cells (blasts), which fail to differentiate [11, 12]. The accumulation of leukemic blasts in the bone marrow and the suppression of normal haematopoiesis lead to neutropenia, anaemia, and thrombocytopenia. Patients typically present with signs and symptoms of fatigue, weakness, haemorrhage, and infection resulting from reductions in red blood cells, platelets or white blood cells [13]. Confirmation of the diagnosis rests on specific testing to characterise the level of blasts present in the bone marrow; in the French American British system blast levels > 30% confirms AML, and World Health Organization (WHO) and European Leukaemia Network (ELN) classifications have lowered blast minimum criteria to $\geq 20\%$ [11]. If untreated, patients may die of infections, complications of infections (e.g., sepsis and multisystem organ failure), or bleeding events (typically central nervous system, respiratory, or gastrointestinal bleeding), usually in a matter of weeks [14].

Patients with high risk AML include those with therapy-related AML (t-AML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC). High-risk AML is particularly difficult to treat as it conflates two different factors that contribute to poor survival: adverse characteristics of the disease itself, and risk emanating from patient specific factors [15, 16]. Adverse characteristics of the AML disease itself are those that reduce tumour sensitivity to treatment, resulting in either failure to achieve response or early relapse. These adverse characteristics relate to the disease biology, and include poor risk cytogenetics, antecedent haematologic disorders, and prior exposure to chemotherapy or radiation therapy. Patient specific factors are those that reduce patient resilience and tolerance for intensive chemotherapy or haematopoietic stem cell transplant (HSCT). These factors relate to overall patient fitness, and are often evaluated by age, comorbid conditions and overall performance status.

Although there are differences in patients because of age (i.e., older patients tend to be more frail / younger patients tend to be more fit; older patients are more likely than younger patients to have received previous chemotherapy treatment), a review of the literature for antecedent haematologic disorders, including tAML and AML-MRC yields no indication of any age-based differences in disease biology [17-21]. Rather than age, it is the subtypes of AML that are biologically and prognostically distinct [22]. While younger age is a contributing positive prognostic factor for treatment outcome, the prognosis in all ages is poor, and, in the backdrop of the current therapies, there is a great degree of similarity in unmet medical need for patients of all ages with high risk AML.

6.1.2 Similarity of medicine disposition and effect: Pharmacokinetics

A population PK analysis of total plasma concentrations of cytarabine and daunorubicin following IV administration of Vyxeos was performed to assess sources of variability in plasma exposure to each drug, and to provide a framework for evaluating whether covariate-based dose adjustments may be warranted. The PK population consisted of a total of 195 subjects from Studies 101, 206 and 301 ([Population PK Report](#)).

In all three studies, pharmacokinetics (PK) data for CPX-351 were obtained during the first induction. These studies provide information on the key PK characteristics of cytarabine, daunorubicin, and their respective

major metabolites, 1-β-d-arabinofuranosyluracil (Aru) and daunorubicinol. These studies also provide information on relationships between cytarabine and daunorubicin exposure and response. Intrinsic and extrinsic factors were evaluated as covariates in the models. The intrinsic factors included typical demographic characteristics, including age.

None of the covariates tested account for clinically significant sources of variability in PK parameters for total cytarabine or daunorubicin. Accordingly, age is not expected to affect the PK of Vyxeos.

6.1.3 Similarity of effect: Exposure Response Analysis

In addition, exposure-response (ER) analyses of Vyxeos evaluated relationships between exposure to cytarabine and daunorubicin and clinical efficacy and safety ([Exposure-Response Report](#)). As there were no differences in age on exposure, the findings of the ER response extend to all patient ages. The ER analysis focused on subjects who received Vyxeos at 100 units/m² on Days 1, 3, and 5 of the first induction, 100 units/m² on Days 1 and 3 of the second induction, and 65 units/m² on Days 1 and 3 of each consolidation. This is the dose schedule that was used in Study 301, and represents the approved dosing regimen. Two ER analyses were conducted: one where exposure was based on AUC for total plasma concentrations of cytarabine and daunorubicin and the other where exposure was based on cumulative dose of cytarabine and daunorubicin. For the ER based on efficacy, the endpoints were overall survival, event-free survival, complete remission, and CR+CRi.

The ER (plasma exposure) analysis for efficacy showed that all CPX-351 exposure groups tended to have better efficacy than 7+3, and the highest exposure group had the best overall improvement in efficacy relative to 7+3. Based on a multivariate analysis of prognostic factors, baseline attributes that have been historically associated with a poor AML prognosis (i.e., poor karyotype, ECOG > 0, and platelets < 50 x 10⁹/L) were associated with both lower plasma exposure and a lower likelihood of clinical benefit.

Overall, the ER analysis based on AUC for total plasma concentrations of cytarabine and daunorubicin showed that all Vyxeos exposure across all age groups had a better benefit / risk profile than 7+3, and the dose schedule in the pivotal trial is considered broadly suitable for the treatment of patients in the proposed population, regardless of baseline prognosis for AML disease. Furthermore, the ER analysis based on AUC gave no indication that a lower or higher dose of Vyxeos would have a more favourable risk: benefit profile.

The ER analysis based on cumulative dose of cytarabine and daunorubicin show that relative to 7+3, CPX-351 is associated with better efficacy at a reduced total drug burden.

6.1.4 Similarity in clinical outcomes: Safety

The effect of age on the safety of Vyxeos was evaluated in the Pooled Safety Population, which included 629 patients spanning the ages of 18 to 80 from Study 101, Study 204, Study 205, Study 206 and Study 301. Two age categories were examined in the Pooled Safety population, subjects < 65 years and subjects ≥ 65 years of age.

Overall, the Vyxeos safety profile did not significantly differ between the 2 subgroups. An increased incidence of SAEs for subjects in the Vyxeos treatment group was observed, and bleeding events occurred more frequently in patients 65 years and older compared to younger patients (77% vs. 59%). Subjects < 65 years of age experienced comparable death rates between the 2 treatment groups up to 60 days following treatment, with both treatment groups reporting a death rate of 12.9%. Conversely, among subjects ≥ 65 years of age, the Vyxeos treatment group experienced a reduced death rate compared with All Controls up to 60 days following treatment (12.3% vs 23.1%, respectively).

6.1.5 Similarity in unmet medical need

AML remains a fatal disease with a current 5-year survival rate of only 26.6% for all subtypes combined. In Europe, within the EURO CARE-5 population, age-standardised survival was 37.9% after one year and 17.1% after 5 years from diagnosis. Given the poor prognosis for high risk AML patients, and the limitation of current treatment options, there remains an unmet medical need for new agents to be used in place of the existing intensive chemotherapy agents, with established clinical benefit and an acceptable safety profile.

Despite clinical advances, gaps remain in effective treatment for patients with newly diagnosed AML. For example, currently approved therapies perform poorly in patients with high risk characteristics (e.g., adverse cytogenetics, FLT3 ITD mutated AML, etc.) and second-line treatment is almost always less effective than first-line regimens. During the clinical development programme, Vyxeos demonstrated consistency of benefit and reproducibility of treatment effect across AML patients of all ages with high risk factors who have poor prognosis. Furthermore, the benefit exceeds what is currently possible with standard 7+3 chemotherapy, and has an acceptable safety profile in adult patients with high risk AML. Specifically, Vyxeos satisfies the unmet need for:

- newly diagnosed patients fit for intensive induction therapy
- patients spanning the age from 18-80
- subjects in the 70 to 75 year age strata, a population with a high unmet need for safe and effective AML treatment therapies with a curative intent
- clinical benefit in in patients with a range of AML subtypes

The question about the adequacy of the dose of Vyxeos in younger patients is noted. A dose of cytarabine between 100 to 200 mg/m²/day by 7-day continuous infusion is considered standard during induction, and there is no conclusive evidence to suggest that a higher dose is more efficacious, or that the higher dose of cytarabine is more efficacious or less safe in younger vs. older patients (notwithstanding institutional or regional preferences)[13, 23-25].

The dose of Vyxeos was tested formally in a Phase 1 study where dose levels ranged from 3 to 134 units/m². The highest dose level exceeded the maximum tolerated dose with 3 of 6 patients experiencing dose limiting toxicities. The 100 unit/m² dose level was used in all subsequent clinical studies with Vyxeos. Thus, the Jazz Pharmaceuticals believes that the doses of Vyxeos used in Study 301 provide appropriate drug exposure both during induction and consolidation for patients <60 years as well as those >60 years.

6.2 Place in therapy of CPX-351 and 5-azacytidine

Question: *For visse patienter >60 år kan behandling med 5-azacytidin være at foretrække fremfor kurativt kemoterapiregime. Fagudvalget er interesseret i, om der findes evidens for effekten af CPX-351 overfor 5-azacytidin. Konkret er opdeling af patienter fra alderen 60-69 år og 70-75 år ønsket. Fagudvalget ønsker, at ansøger kommenterer på dette. [3]*

Clarification: *The randomized clinical study (physicians best choice, Dombret et al. Blood 2015) investigates the effect of 5-Azacytidine compared to intensive chemotherapy and low-dose ara-c (LDAC). There seems to be a certain overlap between patients fit for intensive chemotherapy and AML patients not fit for intensive chemotherapy who can benefit from 5-AZA. What are the applicants considerations- can Vyxeos be used for these older (fragile) AML patients? (Medicinrådet, personal communication)*

There is no comparative evidence of the effect of CPX-351 compared to 5-Azacytidine available.

It is our understanding, after discussions with Prof. Dombret, that many patients in the referenced randomised clinical study (including patients fit for intensive chemotherapy in the 60-75 year age range) were treated with azacitidine rather than intensive chemotherapy.

The key reasons for preferring azacitidine over intensive chemotherapy are associated with the low rate of early mortality associated with azacitidine AND the perception that the benefits of intensive chemotherapy are too modest when compared to the safety risks.

Our evidence indicates that Vyxeos significantly increases the effectiveness of intensive chemotherapy for patients with t-AML and AML-MRC for patients who are suitable for this treatment option.

This might shift the risk-benefit-perception of health care providers in favour of using Vyxeos for these patients.

However, until the collection of new comparative data comparing Vyxeos and azacitidine for patients otherwise fit for intensive chemotherapy, no conclusive assessment on the likelihood and the extent of such a shift can be given.

7 References

1. Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.
2. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(26):2684-92.
3. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351) til AML. Version 1.0. 2018 20-090-2018.
4. 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;52(8):792-800.
5. NCT. Phase III Study of CPX-351 Versus 7+3 in Patients 60-75 Years Old With Untreated High Risk (Secondary) Acute Myeloid Leukemia. <https://clinicaltrials.gov/show/nct01696084>. 2012.
6. Brandwein JM, Zhu N, Kumar R, Leber B, Sabloff M, Sandhu I, et al. Treatment of older patients with acute myeloid leukemia (AML): revised Canadian consensus guidelines. *American journal of blood research*. 2017;7(4):30-40.
7. Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, Tallman MS, Kovacsovic TJ, Damon LE, et al. 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;123(21):3239-46.
8. EMA. Assessment Report. Vyxeos. EMA/486480/2018. 2018.
9. Lancet JE, Hoering A, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, 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 Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016 United states 20161203 to 20161206*. 2016;128(22) (no pagination).
10. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(24):4642-9.
11. Estey E, Dohner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006;368(9550):1894-907.
12. Robak T, Wierzbowska A. Current and emerging therapies for acute myeloid leukemia. *Clin Ther*. 2009;31 Pt 2:2349-70.
13. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341(14):1051-62.
14. Li X, Xu S, Tan Y, Chen J. The effects of idarubicin versus other anthracyclines for induction therapy of patients with newly diagnosed leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6):CD010432.
15. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481-5.
16. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 2006;106(5):1090-8.
17. Bertoli S, Sterin A, Tavitian S, Oberic L, Ysebaert L, Bouabdallah R, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment of lymphoid malignancies. *Oncotarget*. 2016;7(52):85937-47.
18. Boddu P, Kantarjian HM, Garcia-Manero G, Ravandi F, Verstovsek S, Jabbour E, et al. Treated secondary acute myeloid leukemia: a distinct high-risk subset of AML with adverse prognosis. *Blood advances*. 2017;1(17):1312-23.

19. Finke J, Schmoor C, Bertz H, Marks R, Wasch R, Zeiser R, et al. Long-term follow-up of therapy-related myelodysplasia and AML patients treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(6):771-7.
20. Kayser S, Dohner K, Krauter J, Kohne CH, Horst HA, Held G, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood.* 2011;117(7):2137-45.
21. Vyas C, Jain S, Kapoor G. Therapy Related AML/MDS Following Treatment for Childhood Cancer: Experience from a Tertiary Care Centre in North India. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2018;34(1):78-82.
22. Granfeldt Ostgard LS, Medeiros BC, Sengelov H, Norgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2015;33(31):3641-9.
23. Burnett A, Wetzler M, Lowenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2011;29(5):487-94.
24. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1249-59.
25. Willemze R, Suci S, Meloni G, Labar B, Marie JP, Halkes CJ, et al. High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014;32(3):219-28.
26. Chen EC, Fathi AT, Brunner AM. Reformulating acute myeloid leukemia: liposomal cytarabine and daunorubicin (CPX-351) as an emerging therapy for secondary AML. *OncoTargets and therapy.* 2018;11:3425-34.
27. Nct. EAP of CPX-351 (VYXEOS) for Patients 60-75 Years of Age With Secondary AML. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02533115>. 2015.
28. Walter RB, Othus M, Orlowski KF, McDaniel EN, Scott BL, Becker PS, et al. 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;103(3):e106-e9.

8 Appendix A Literature search

A literature search was conducted using the inclusion and exclusion criteria listed in table A1. Search and screening of hits based on abstract title are shown in tabular form and PRISMA diagram below. The searches were carried based on Vyxeos (CPX-351) as only search term. Selection of relevant population was done in the screening process using both the terms in the protocol 'Therapy-related acute myeloid leukaemia (t-AML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC)' or 'secondary AML' as inclusion criteria. The Vyxeos EPAR was included a priori.

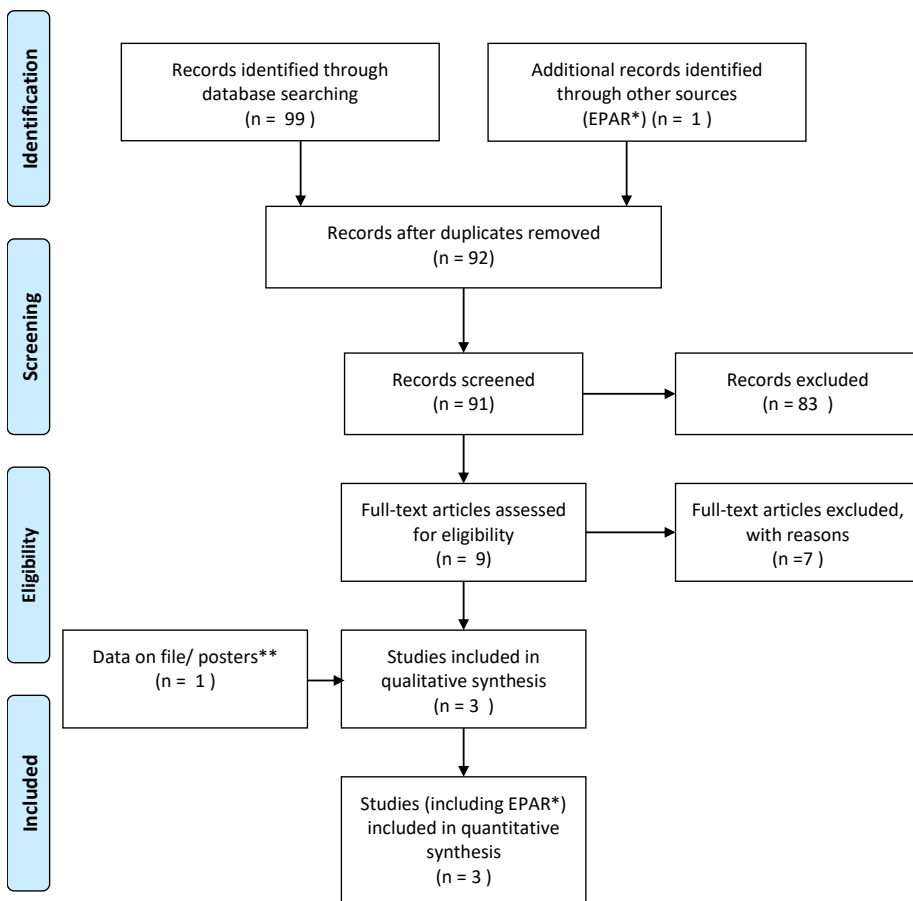
TABLE A1 INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA

Inclusion criteria	<p>Population: Adult patients eligible for Vyxeos: Therapy-related acute myeloid leukaemia (t-AML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC). Secondary AML included</p> <p>Intervention(s): Vyxeos (CPX-351)</p> <p>Comparator(s): Intensive chemotherapy using daunorubicin/ cytarabine in free combination</p> <p>Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • AE by grade of intensity • Response • Response free survival • Health related Quality of Life • HSCT rate • Post-HSCT mortality/ survival <p>Settings (if applicable): not applicable</p> <p>Study design: Prospective, randomised, controlled trials</p> <p>Language restrictions: Scandinavian, German, English</p> <p>Other search limits or restrictions applied: Full text publications, SLR included for manual search of literature, any publication date</p>
Exclusion criteria	<p>Population: Children (age below 18), relapsed/ recurrent AML</p> <p>Intervention(s): Lower than standard dose Vyxeos</p> <p>Comparator(s): not applicable</p> <p>Outcomes: not applicable</p> <p>Settings (if applicable): not applicable</p> <p>Study design: Retrospective or non-randomised designs</p> <p>Language restrictions: Any language not included</p> <p>Other search limits or restrictions applied: Abstracts/ conference proceedings</p>

SEARCH AND INITIAL SCREENING OF RECORDS BASED ON ABSTRACT/ TITLE

Data base	Search string	Date	Hits
MEDLINE via PUBMED	CPX-351[All Fields] OR vyxeos[All Fields]	25-10-2018	57
Cochrane clinical trials via CENTRAL	(CPX-351 OR vyxeos):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25-10-2018	42
			99
Duplicates			-8
Other sources (Vyxeos EPAR)			1
Abstract/ titles screened			92
	Conference proceedings	25	
	Language	2	
	Not CPX-351	2	
	Animal studies	2	
	Irrelevant population	10	
	Preclinical studies	13	
	Retrospective design	2	
	Reviews	27	-83
Full text screened			9

PRISMA DIAGRAM OF SEARCH PROCESS



* [8]; ** [9]

The Vyxeos EPAR was included a priori. Among the full text publications screened, one article reported on a systematic literature review of clinical trials of Vyxeos studying newly diagnosed adults with t-AML or AML-MRC [4]. This SLR (conducted January 2018) did not reveal any new studies. Furthermore, the NCT record for the Vyxeos pivotal trial [5] and a Canadian consensus guideline [6] were screened for additional references.

Two publications reporting on two randomised controlled trials related to the scientific question[3] were identified.

Lancet et al. (2014) report on a phase II, multicentre, randomised, open-label, parallel-arm, fixed-dose study of CPX-351 compared to cytarabine+daunorabycin ('7+3') (study 204; NCT00788892) in subjects between 60 and 75 years with newly diagnosed AML (de novo or secondary) [7]. Subjects in the control arm

were permitted to cross over to receive CPX-351 if a response was not achieved after 2 induction courses or after 1 induction on the 7+3 arm, if investigators determined response to a second induction would be unlikely. Efficacy data were analysed based on assigned treatment. The data after crossover were excluded from analyses. This Phase II study showed that CPX-351 was associated with a trend toward higher response rates (CR and CRi) compared to 7+3, although not statistically significant. Within a planned analysis of the secondary AML subgroup, CPX-351 was associated with a trend to improved OS (HR, 0.46; p = 0.1).

Lancet et al. (2018) report on an open label, phase III trial (study 301) which - based on the results in secondary AML in study 204 – was designed as a confirmatory trial of the efficacy and safety of CPX-351 in secondary AML (NCT01696084) [2]. The study included 309 patients age 60 to 75 years with newly diagnosed high-risk/sAML received one to two induction cycles of CPX-351 or 7+3 followed by consolidation therapy with a similar regimen. The trial met its primary objective demonstrating significantly improved median overall survival in CPX-351 treated patients compared to the 7+3 arm (9.56 vs 5.95 months; hazard ratio, 0.69; 95% CI, 0.52 to 0.90; one-sided P= .003). Overall remission rate was also significantly higher with CPX-351 versus 7+3 (47.7% v33.3%; two-sided P= .016). Improved outcomes were observed across age-groups and AML subtypes. This clinical trial is the pivotal clinical evidence leading to the regulatory approval in 2018[8].

Only study 301 was selected for the comparative analysis of CPX-351 compared to intensive chemo specified in the Medicine Council protocol[3]. Study 204[7] was subsequently excluded from the set of identified studies based on the fact that cross over was allowed, that only a sub-group of patients are relevant for the scientific question, limited duration of follow-up, and the fact that later phase III trial data are available.

The remaining publications (Lancet et al., 2018 and Vyxeos EPAR)[2, 8] were screened for completeness of data of relevance for the assessment of added clinical value [3]. In order to inform the assessment with respect to the post-transplantation mortality, an abstract (Lancet et al. 2016 [9]) which had been identified in the search was initially excluded as a conference proceeding, but was subsequently included in the final set of studies. Lancet et al. (2016) reported on the post-transplantation survival in study 301 and included cause of death statistics[9].

In total seven full text publications were excluded (listed below).

PUBLICATIONS EXCLUDED IN THE SCREENING OF FULL TEXT PUBLICATION

#	Reference	Reason for excluding
[6]	Brandwein JM, Zhu N, Kumar R, et al. Treatment of older patients with acute myeloid leukemia (AML): revised Canadian consensus guidelines. American journal of blood research. 2017;7(4):30-40.	Clinical consensus guideline
[26]	Chen EC, Fathi AT, Brunner AM. Reformulating acute myeloid leukemia: liposomal cytarabine and daunorubicin (CPX-351) as an emerging therapy for secondary AML. OncoTargets and therapy. 2018;11:3425-3434.	Review containing no original data
[4]	Kim M, Williams S. Daunorubicin and Cytarabine Liposome in Newly Diagnosed Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia (AML) or AML With Myelodysplasia-	SLR review. No original data presented Searched for additional references

#	Reference	Reason for excluding
	Related Changes. The Annals of pharmacotherapy. 2018;52(8):792-800.	
[7]	Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, et al. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5: 1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. <i>Blood</i> . 2014;123(21):3239-3246.	Phase 2 trial reporting a subgroup analysis within the requested PICO. Confirmatory phase 3 trial data available (study 301)
[5]	Nct. Phase III Study of CPX-351 Versus 7+3 in Patients 60-75 Years Old With Untreated High Risk (Secondary) Acute Myeloid Leukemia. https://clinicaltrials.gov/show/nct01696084 . 2012.	NCT record. Searched for additional references. No new data presented
[27]	Nct. EAP of CPX-351 (VYXEOS) for Patients 60-75 Years of Age With Secondary AML. https://clinicaltrials.gov/show/nct02533115 . 2015.	NCT record. Ongoing study. Contains no data or references
[28]	Walter RB, Othus M, Orlowski KF, et al. 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. <i>Haematologica</i> . 2018;103(3):e106-e109.	Letter to the editor reporting on use reduced-dose Vyxeos of medically less fit adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia or other high-grade myeloid neoplasm (NCT01804101). Irrelevant population, less than standard dose

Main characteristics of included studies

Study characteristics

TABLE A2A MAIN STUDY CHARACTERISTICS

Trial name	CLTR0310-301 . In text referred to as '301'
NCT number	NCT01696084
Objective	To confirm the efficacy of CPX-351 compared to 7+3 as first line therapy in elderly patients (60-75 yrs) with high risk (secondary) Acute Myeloid Leukemia. The primary efficacy endpoint were overall survival.
Publications – title, author, journal, year	CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. <i>Lancet et al. J Clin Oncol</i> 36. 2018 [2] 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. <i>Lancet JE, Hoering A, Uy GL, et al. Conference: 58th annual</i>

Trial name	CLTR0310-301. In text referred to as '301'
	<i>meeting of the American society of hematology, ASH 2016 United states 2016120-20161206. 2016; Blood 128(22)[9]</i>
Study type and design	Open-label, randomised, phase III trial. Patients were randomly assigned using a dynamic balancing randomization algorithm in a 1:1 ratio to receive CPX-351 or 7+3 as induction and consolidation chemotherapy. They were stratified by age (60 to 69 vs 70 to 75 years) and AML type (five subtypes: therapy-related AML, AML with a history of myelodysplastic syndrome [MDS] with and without prior hypomethylating agents, AML with a history of chronic myelomonocytic leukaemia [CMML], de novo AML with MDS-related cytogenetic abnormalities)
Follow-up time	Median follow-up 20.7 months [range not available]
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ability to understand and voluntarily give informed consent • Age 60-75 years at the time of diagnosis of AML • Pathological diagnosis of AML according to WHO criteria (with at least 20% blasts in the peripheral blood or bone marrow) • Confirmation of: <ul style="list-style-type: none"> ○ Therapy related AML: t-AML must have a documented history of prior cytotoxic therapy or ionizing radiotherapy for an unrelated disease ○ AML with a history of myelodysplasia: MDSAML must have bone marrow documentation of prior MDS ○ AML with a history of CMMoL: CMMoLAML must have bone marrow documentation of prior CMMoL ○ De novo AML with karyotypic abnormalities characteristic of MDS: de novoAML must have cytogenetics with abnormalities per WHO. • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-2 • Able to adhere to the study visit schedule and other protocol requirements • Laboratory values fulfilling the following: <ul style="list-style-type: none"> ○ Serum creatinine < 2.0 mg/dL ○ Serum total bilirubin < 2.0 mg/dL, patients with Gilbert's Syndrome should contact the medical monitor ○ Serum alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase < 3 times the ULN Note: If elevated liver enzymes, above the ULN, are related to disease; contact medical monitor to discuss. • Cardiac ejection fraction ≥ 50% by echocardiography or MUGA • Patients with second malignancies in remission may be eligible if there is clinical evidence of disease stability for a period of greater than 6 months off cytotoxic chemotherapy, documented by imaging, tumour marker studies, etc., at screening. Patients maintained on long-term non-chemotherapy treatment, e.g., hormonal therapy, are eligible. <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Except for CMMoL, patients with history of myeloproliferative neoplasms (MPN) (defined as a history of essential thrombocytosis or polycythaemia vera, or idiopathic myelofibrosis prior to the diagnosis of AML) or combined MDS/MPN are not eligible.

Trial name	CLTR0310-301. In text referred to as '301'
	<ul style="list-style-type: none"> • Acute promyelocytic leukaemia [t(15;17)] or favourable cytogenetics, including t(8;21) or inv16 if known at the time of randomization. • Clinical evidence of active CNS leukaemia • Patients with active (uncontrolled, metastatic) second malignancies are excluded. • Prior treatment intended for induction therapy of AML; only hydroxyurea is permitted for control of blood counts. For example, a patient with MDS that changes HMA dose and schedule after the diagnosis of AML is excluded. AML-type therapy, such as cytarabine alone (>1g/m²/day) or cytarabine plus an anthracycline as well as prior HSCT are also excluded. • Administration of any therapy for MDS (conventional or investigational) must be completed by 2 weeks prior to of the first dose of study drug; in the event of rapidly proliferative disease use of hydroxyurea is permitted until 24 hours before the start of study treatment. Toxicities associated with prior MDS therapy must have recovered to grade 1 or less prior to start of treatment. • Any major surgery or radiation therapy within four weeks. • Patients with prior cumulative anthracycline exposure of greater than 368 mg/m² daunorubicin (or equivalent). • Any serious medical condition, laboratory abnormality or psychiatric illness that would prevent obtaining informed consent • Patients with myocardial impairment of any cause (e.g. cardiomyopathy, ischemic heart disease, significant valvular dysfunction, hypertensive heart disease, and congestive heart failure) resulting in heart failure by New York Heart Association Criteria (Class III or IV staging) • Active or uncontrolled infection. Patients with an infection receiving treatment (antibiotic, antifungal or antiviral treatment) may be entered into the study but must be afebrile and hemodynamically stable for ≥72 hrs. • Current evidence of invasive fungal infection (blood or tissue culture); patients with recent fungal infection must have a subsequent negative cultures to be eligible; known HIV (new testing not required) or evidence of active hepatitis B or C infection (with rising transaminase values) • Hypersensitivity to cytarabine, daunorubicin or liposomal products • History of Wilson's disease or other copper-metabolism disorder
Intervention	<p>Patients could receive up to two cycles of induction chemotherapy to achieve complete remission (CR) or CR with incomplete neutrophil or platelet recovery (Cri) followed by up to two cycles of consolidation therapy.</p> <p>CPX-351 (n=153) The initial CPX-351 induction course consisted of 100 units/m² (100 mg/m² cytarabine and 44 mg/m² daunorubicin) administered as a 90-minute infusion on days 1, 3, and 5. A second induction course (same dose) was administered on days 1 and 3 for patients who did not achieve hypoplastic marrow on a day 14 bone marrow assessment. For patients in CR/Cri after induction, post remission therapy consisted of up to two cycles of 65 units/m² CPX-351 (65 mg/m² cytarabine and 29 mg/m² daunorubicin) on days 1 and 3.</p> <p>Daunorubicin plus cytarabine (7+3) (n=156): The 7+3 control cohort consisted of an initial induction course of cytarabine 100 mg/m²/d administered by 7-day continuous infusion with daunorubicin 60 mg/m² on days 1 to 3. The second induction course and post remission consolidation courses consisted of cytarabine 100 mg/m²/d by 5-day continuous infusion with daunorubicin 60 mg/m² on days 1 and 2.</p>

Trial name	CLTR0310-301. In text referred to as '301'		
	Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HSCT) was performed at the discretion of the treating physician.		
Baseline characteristics	Characteristic	CPX-351	7+3
	Number of patients (n)	153	156
	Mean age (SD), years	67.8 (4.2)	67.7 (4.1)
	Age, n (%)		
	60-69 years	96 (62.7)	102 (65.4)
	70-75 years	57 (37.3)	54 (34.6)
	Male sex, n (%)	94 (61.4)	96 (61.5)
	Race, n (%)		
	White	128 (83.6)	139 (89.1)
	Black or African American	7 (4.6)	6 (3.8)
	Asian	6 (3.9)	2 (1.3)
	Other	12 (7.8)	9 (5.8)
	ECOG performance group, n (%)		
	PS = 0	37 (24.2)	45 (28.8)
	PS = 1	101 (66.0)	89 (57.1)
	PS = 2	15 (9.8)	22 (14.1)
	Cytogenetic risk by NCCN n (%)		
	Favourable	7 (4.6)	5 (3.2)
	Intermediate	64 (41.8)	58 (37.8)
	Adverse	72 (47.8)	83 (53.2)
Unknown	10 (6.5)	10 (6.4)	
White blood cell count, n (%)			
< 20 x 10 ⁹ /L	131 (85.6)	131 (84.0)	
≥ 20 x 10 ⁹ /L	22 (14.4)	24 (15.4)	
Unknown	0	1 (0.6)	
Median bone marrow blast Aspirate % (range)	35.0 (5-93)	35.0 (3-97)	
AML subtype, n (%)			
Therapy related	30 (19.6)	33 (21.2)	
MDS with prior HMA	50 (32.7)	55 (35.3)	
MDS without prior HMA	21 (13.7)	19 (12.2)	
CMMoL	11 (7.2)	12 (7.7)	
de novo with MDS karyotype	41 (26.8)	37 (23.7)	
N (%)			
Prior anthracycline exposure	6 (3.9)	5 (3.2)	
All patients with prior HMA exposure*	62 (40.5)	71 (45.5)	
	<i>*Includes patients in the prespecified randomization strata of antecedent MDS with prior HMA exposure as well as patients in other strata (e.g., therapy-related AML, antecedent CMML) who had previously received HMAs</i>		
Primary and secondary endpoints	The primary end point was OS. Secondary end points were remission rate (CR, CR + CRi; assessed according to the Revised International Working Group Criteria for AML), remission duration, and EFS (time since random assignment to date of induction failure, relapse from CR + CRi, or death as a result of any cause). Cumulative incidence of relapse at 6 months and 1 year were calculated among patients who achieved remission; events included relapse from CR + CRi and death, and patients were		

Trial name	CLTR0310-301. In text referred to as ‘301’
	censored at the time of HCT. Safety outcomes were adverse events, laboratory assessments, and early (30- and 60-day) mortality.
Method of analysis	Efficacy analyses were performed in the intention-to-treat population; safety was evaluated in all treated patients. Time-to-event end points were evaluated using a stratified log-rank test to compare treatment groups (stratification by age and AML type; see entry <i>Study type and design</i> above). The Kaplan-Meier method was used to estimate the distribution of these end points over time. HRs and 95% CIs were estimated using a Cox proportional hazards regression model stratified by age and AML subtype. A Mantel-Haenszel test was used to compare remission rates and other binary end points
Subgroup analyses	The only pre-specified subgroup analyses that was done was that for the efficacy outcomes for each randomisation stratum. In addition post-hoc subgroup analyses of primary and secondary efficacy variables were carried out in subgroups defined by base line patient characteristics. The study was not powered to evaluate differences between subgroups.

Results per study

TABLE A3A RESULTS OF STUDY 301

Table A3a has deliberately been omitted. Results for the requested outcome measures are presented in section 5.1.3 of the main document p. 11 containing the same information as template table A3a but applying a different format.

Results per PICO (clinical question)

TABLE A4 RESULTS REFERRING TO CLINICAL QUESTION 1

Table A4 has deliberately been left out as no meta-analyses or indirect treatment comparisons were performed. Results for the requested outcome measures are presented in section 5.1.3 of the main document p. 11.

Appendix B Remission rate and transplantation rate. Sensitivity analyses

On request from the *Medicinrådet*, a sensitivity analysis was carried out to estimate the relative treatment effect on remission rates and rates of transfer to transplantation.

Remission rate

Remission rate				
Definition	See section 5.1.4			
Methods	<p>Remission rates were estimated as the number with CR or CRi best response in each treatment group divided by number of patients in the ITT population. Relative risks were calculated with the 7 + 3 arm as the reference group and stratified by randomization strata age and AML type.</p> <p>The absolute difference in remission rates is reported below based on 301 results. In addition, the absolute difference in Danish clinical practice is calculated as $(RR-1) \times r$, where r is an assumed remission rate of 57.5% (mid-point estimate based on the protocol) and RR the estimated risk ratio (CPX-351 vs 7+3) from study 301. A range estimate was established by applying the limits of the 95% CI for the RR in the above formula.</p>			
Results				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval (p-value)
RR*	CPX-351	153	1.41	95% CI: [1.06; 1.87]
	7+3	156		
Frequency of patients achieving CR+CRi (%)*	CPX-351	153	47.7%	n.a.
	7+3	156	33.3%	n.a.
	Difference			14.4%*
Frequency of patients achieving CR+CRi in clinical practice (%)	CPX-351 clinical practice		81.1%*	n.a.
	Current clinical practice		57.5%	n.a.
	Difference			23.6%*

Abbreviations: CI: Confidence interval; CR: Complete remission; CRi: Complete remission with incomplete recovery; RR: risk ratio

*These statistics have not been estimated as part of the statistical analysis plan for the study but are post-hoc analyses performed solely for the purpose of this submission. Unpublished data on file.

The remission based on CR alone as best response was 37.3% vs 25.6%; (RR:1.42; 95% CI: 1.01 to 2.00) (unpublished data on file). From this an absolute difference in remission rates of 24.2% may be calculated.

Transplantation rate

Transfer for stem cell transplant				
Definition	Patients starting conditioning treatment for stem cell transplant			
Methods	The rate of stem cell transplant was calculated by number of patients transferred for stem cell transplantation divided by the number of patients who have received at least one induction course. Rate ratios were calculated with the 7 + 3 arm as the reference group and stratified by randomization strata age and AML type.			
Results				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval (p-value)
RR*	CPX-351	153	1.34	95% CI: (0.95; 1.88)
	7+3	156		
Transplantation rate (%) [8]	CPX-351	153	34%	n.a.
	7+3	156	25%	n.a.
	Difference		9%*	n.a.

Abbreviations: CI: Confidence interval; RR: rate ratio

* These statistics have not been estimated as part of the statistical analysis plan for the study but are post-hoc analyses performed solely for the purpose of this submission. Unpublished data on file.

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351) til AML

Handelsnavn	Vyxeos
Generisk navn	Liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351)
Firma	Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
ATC-kode	L01XY01
Virkningsmekanisme	Vyxeos er en liposomal formulering, som kombinerer daunorubicin og cytarabin i en 1:5 molar ratio. Daunorubicin er celletoksisk og hæmmer celledelingen, primært ved at hæmme DNA-topoisomerase II. Cytarabin virker cytotoxisk ved at hæmme celledelingen efter inkorporering i DNA.
Administration/dosis	Pulver til koncentrat til infusionsvæske. Koncentrationen af den færdige liposomale opløsning er 2,2 mg/ml daunorubicin og 5 mg/ml cytarabin. Induktionsdosis: 44 mg/100 mg/m ² på dag 1, 3 og 5 Konsolideringsdosis: 29 mg/65 mg/ m ² på dag 1 og 3
EMA-indikation	Vyxeos is indicated for the treatment of adults with newly diagnosed, therapy-related acute myeloid leukaemia (t-AML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC).
Godkendelsesdato	20. september 2018
Offentliggørelsesdato	20. september 2018
Dokumentnummer	27020
Versionsnummer	1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351)	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Valg af effektmål.....	7
	Kritiske effektmål.....	8
	Vigtige effektmål	9
4	Litteratursøgning	10
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Andre overvejelser	12
7	Referencer	13
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	14

Forkortelser

AE:	<i>Adverse Event</i> /uønsket hændelse
AML:	Akut myeloid leukæmi
AML-MRC	Akut myeloid leukæmi med myelodysplasirelaterede ændringer
AraC:	Cytarabin
ARR:	Absolut risikoreduktion
CI:	Konfidensinterval
CR:	<i>Complete Response</i> /komplet remission
CR _p :	<i>Complete Response</i> /komplet remission med residual thrombocytopeni
DNR:	Daunorubicin
EFS:	<i>Event Free Survival</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds Ratio</i>
OS:	<i>Overall Survival</i>
RR:	Relativ risiko
RFS:	<i>Relapse free survival</i>
SAE:	<i>Serious Adverse Event</i> /alvorlig uønsket hændelse
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>
t-AML:	terapirelateret akut myeloid leukæmi
TRM:	Transplantationsrelateret mortalitet

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351) som mulig standardbehandling af voksne patienter med nydiagnosticeret terapirelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller akut myeloid leukæmi med myelodysplasirelaterede ændringer (AML-MRC). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende CPX-351, modtaget den 4. maj 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af CPX-351 sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse for CPX-351 og dansk kurativt kemoregime af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

Akut myeloid leukæmi (AML) er en akut og livstruende form for blodkræft. Ved AML fortrænger de umodne blodkræftceller (leukæmiceller) de normale knoglemarvsceller. Dette fører til akut knoglemarvssvigt. Symptomerne på AML er bl.a. træthed, hjertebanken, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, infektioner samt øget blødningstendens [1].

AML er en heterogen sygdom med forskellige molekyलगenetiske profiler. Af betydning for prognosen er dels kromosomændringer og dels mutationer i udvalgte gener [2]. Samtidig har sygdommen et hurtigt udviklingsforløb og en lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi [3].

AML rammer oftest ældre personer over 50 år, og i Danmark diagnosticeres 250 nye tilfælde i gennemsnit pr. år [4]. Ved udgangen af 2014 levede 850 personer med diagnosen [3]. Alder på diagnostetidspunktet er af afgørende betydning for prognosen.

Af nydiagnosticerede AML-tilfælde er en undergruppe karakteriseret ved AML, som er relateret til tidligere medicinsk behandling f.eks med kemoterapi (t-AML) eller AML med myelodysplastiske forandringer (AML-MRC) som defineret i den gældende WHO-klassifikation af hæmatologiske tumorer [4][5]. Disse undergrupper er på grund af den underliggende biologi forbundet med kemoresistens og ringere overlevelse uanset alder end andre AML subgrupper [6]. 1-årsoverlevelsen for disse patienter ligger på ca. 31-56 %, mens 3-årsoverlevelsen ligger på ca. 11-25 % [5].

Fagudvalget vurderer, at ca. 25 % af nydiagnosticerede AML-tilfælde, svarende til omtrent 60 patienter årligt, vil være t-AML eller MRC-AML.

2.1 Nuværende behandling

Førstelingebehandling af voksne med højrisiko-AML kan opdeles i tre kategorier: 1) kurativ; 2) livsforlængende/palliativ; 3) understøttende behandling. Kun den kurative behandling vil blive omtalt yderligere, da det er patienter som kan tåle kurativt regime, som også vurderes at være kandidater til

Vyxeos, (bemærk at CPX-351 er en liposomal reformulering af cytarabin og daunorubicin, som indgår i det kurative regime).

Kurativ behandling, som inkluderer intensiv kombinationskemoterapi, tilbydes under halvdelen af alle nydiagnosticerede højrisikopatienter baseret på alder, risici samt performancestatus.

Den kurative behandling opdeles i to faser: Induktionsfasen og konsolideringsfasen. I induktionsfasen gives der i Danmark 2 serier induktionskemoterapi for at genoprette normal bloddannelse og opnå komplet remission (CR og CRp)¹. Første serie remissionsinduktion består af 10 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² (10 + 3). Efter i gennemsnit 3-4 ugers behandlingspause gives anden serie remissionsinduktion, der består af 8 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² (8 + 3).

Hvis der opnås komplet remission (CR)¹ evt. med ufuldstændig blodplade-recovery (CRp)¹, indledes konsolideringsfasen, som indeholder forskellige behandlingstilbud:

Patienter, der tilbydes allogent transplantation, får som hovedregel yderligere mindst én serie kemoterapi, efter komplet remission er opnået, men ofte flere afhængigt af ventetid på stamcelletransplantation m.m. Som ved induktionsbehandlingen er der 3-4 ugers behandlingspause mellem kemoterapierne.

Patienter under 60 år, der ikke tilbydes allogent transplantation, konsolideres med 2 serier højdosis cytarabin 3 g/m², hvor hver serie består af 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5.

Patienter over 60 år, der ikke tilbydes allogent transplantation konsolideres med én behandlingsserie med højdosis cytarabin 2 g/m², 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5 [1].

2.2 Liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351)

Jævnfør EMAs produktresumé er CPX-351 et kombinationspræparat indeholdende de to eksisterende cytostatika, daunorubicin (DNR) og cytarabin (AraC), der i mange år er blevet anvendt i kombination i behandlingen af AML og andre typer kræft. DNR hæmmer topoisomerasezymer, hvilket medfører DNA-skade og celledød. AraC er en desoxycytidinanalog, som efter *in vivo*-aktivering intracellulært indbygges i DNA med defekt DNA-syntese til følge.

I forhold til tidligere DNR/AraC-kombinationsbehandling er AraC og DNR i den nye liposomale kombinationsformulering CPX-351 *begge* indeholdt i en mikroskopisk fedtpartikel, som kaldes et liposom. Forholdet mellem DNR og AraC er i den liposomale formulering fastlåst i en 1:5 molar ratio, som *in vitro* og *in vivo* har vist at maksimere den synergistiske antitumoraktivitet i AML.

Kombinationen af de to lægemidler i et liposom har vist en forlænget plasmahalveringstid efter intravenøs infusion, hvor $\geq 99\%$ af DNR og AraC i plasmaet forbliver indkapslet i liposomer. Baseret på data i dyreforsøg ses det, at liposomerne akkumulerer og forbliver i høj koncentration i knoglemarven, hvor de optages i leukæmiceller i større grad end i almindelige knoglemarvsceller. Efter indlejring i leukæmicellerne, undergår liposomerne nedbrydning, hvilket frigiver DNR og AraC i det intracellulære miljø, og de to lægemidler får herved mulighed for at udøve deres synergistiske antineoplastiske aktivitet.

CPX-351 administreres intravenøst og anvendes i en dosis på 44 mg/100 mg/m² på dag 1, 3 og 5 i forbindelse med induktionsbehandling og 29 mg/65 mg/m² på dag 1 og 3 ved konsolideringsbehandling.

¹ CR defineret $< 5\%$ knoglemarvsblaster og absolut neutrofil (ANC) $> 1 \times 10^9$ pr. L, trombocytter $> 100 \times 10^9$ pr. L. CR_p defineret som CR, men med residual trombocytopeni, dvs. trombocytter $< 100 \times 10^9$ pr. L.

Administrationstiden er 90 minutter. Både induktions- og konsolideringsbehandling kan gentages hos patienter, som ikke viser sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

CPX-351 er godkendt til behandling af voksne nydiagnosticerede patienter (> 18 år) med tAML eller AML-MRC. Fagudvalget vurderer, at under halvdelen af patienterne med disse diagnoser vil være kandidater til behandling med CPX-351, svarende til ca. 25 patienter pr. år.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

1. *Hvad er den kliniske merværdi af CPX-351 sammenlignet med standardbehandling til voksne patienter med nydiagnosticeret t-AML (terapi-relateret AML) eller AML-MRC (AML med myelodysplastiske ændringer), som kan behandles indenfor kurativt regime?*

Population

Voksne patienter med nydiagnosticeret t-AML (terapirelateret AML) eller AML-MRC (AML med myelodysplastiske ændringer), som kan behandles med kurativt regime.

Intervention

CPX-351 som kurativt regime:

- Første serie induktionsbehandling består af liposomal daunorubicin/cytarabin 44 mg/100 mg/m² på dag 1, 3 og 5.
- Evt. anden serie induktionsbehandling består af liposomal daunorubicin/cytarabin 44 mg/100 mg/m² på dag 1 og 3.

Herefter ved CR (evt. CRp):

- Konsolideringsbehandling:
Liposomal daunorubicin/cytarabin 29 mg/65 mg/m² på dag 1 og 3.

Komparator

Kurativt regime i Danmark.

Det kurative regime består af:

- Første serie induktionsbehandling består af 10 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² (10 + 3).
- Evt. anden serie induktionsbehandling består af 8 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² (8 + 3).

Herefter ved CR (evt. med CRp):

- Konsolideringsbehandling:
< 60 år (2 cyklusser): Højdosis cytarabin (3 g/m², dag 1, 3, og 5).
> 60 år (1 cyklus): Højdosis cytarabin (2 g/m², dag 1, 3, og 5).

Ved opnåelse af CR kan patienter tilbydes allogent stamcelletransplantation. I forbindelse med transplantation udgår patienten af ovenstående behandlingsregime.

Effektmål

Se tabel 1.

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Samlet overlevelse	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse (mdr.)	En forskel i median på 4 måneder
			Andel patienter der overlever i 3 år	En forskel på 7 %-point
Alvorlige uønskede hændelser (grad 3-4)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser	En forskel på 10 %-point
			Antal alvorlige uønskede hændelser pr. patient	En forskel på 20 alvorlige uønskede hændelser pr. 100 patienter
Komplet remission (CR)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der opnår CR	En forskel på 5 %-point
Relapse free survival (RFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median RFS	En median forskel på 3 måneder
			Andel patienter uden relaps eller død efter 3 år	En forskel på 10 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	En forskel i EORTC-QLQ C-30: - Målt fra baseline til 3 måneder efter endt behandling	En forskel på 5 point
Transplantationsrate	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter som transplanteres	En forskel på 10 %-point
Transplantationsrelateret mortalitet	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der er døde opgjort ved dag 365 efter stamcelletransplantation	En forskel på 10 %-point

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Fagudvalget ønsker som udgangspunkt en opgørelse af effekten efter 3 år. Dette valg er truffet efter et klinisk rationale om, at man efter 3 års opfølgning kan forvente, at evt. recidiv vil have vist sig, og man har kendskab til, hvorvidt en stamcelletransplantation har været succesfuld.

Fagudvalget vurderer, at såfremt 3 års opfølgningstid ikke forefindes, vil 2 års opfølgningstid kunne anvendes som en egnet opfølgningstid for en vurdering af den kliniske merværdi. De samme "mindste kliniske relevante forskelle" vil i så fald blive anvendt. Vurderingen er foretaget på baggrund af det kliniske sygdomsforløb og den foreløbige ansøgning fra virksomheden. Dette skyldes, at den sygdomsrelaterede mortalitet for akut leukæmi sker tidligt efter sygdomsdebut eller stamcelletransplantation. Derfor vil forskellene i effekten efter 2 års opfølgningstid i praksis være en stærk prædikator for 3 års overlevelse, og da der kun sker få tilfælde af relaps efter 2 år vil der ikke forventes væsentlige forskelle.

Med mindre andet er angivet ovenfor, er de mindste klinisk relevante forskelle således fastsat ud fra en forventet tidshorisont på 3 år.

Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (overall survival):

Tid fra diagnose (eller i kliniske forsøg randomisering) til død uanset årsag. Overall survival er guldstandard for at demonstrere klinisk effekt i onkologiske studier, herunder akut myeloid leukæmi. Det er et patientrelevant effektmål, der belyser patienternes levetid efter en fast opfølgningstid. Fagudvalget finder det relevant at se på overlevelse udtrykt både som median overlevelse og som overlevelse efter 3 år. Tidshorisonten på 3 år er valgt, da man kan forvente, at evt. recidiv vil have vist sig indenfor dette tidsrum, samt at man indenfor dette tidsrum ved, om en evt. stamcelletransplantation har været succesfuld. Fagudvalget vurderer ikke, at en længere opfølgningstid vil bidrage med yderligere information. Såfremt data for 3 år ikke forefindes, kan ansøger indlevere data for 2 år.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 7 %-point er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår 3-årsoverlevelse, mens 4 måneder er en klinisk relevant forskel i median overlevelse for denne patientgruppe.

Alvorlige uønskede hændelser (grad 3-4):

Alvorlige uønskede hændelser (SAE), hvilket inkluderer bivirkninger, har stor betydning for den enkelte patients livskvalitet og kan føre til ophør af behandling og i værste fald død. CPX-351 er højdosiskemoterapi med høj toksicitet, og fagudvalget vurderer derfor, at antal alvorlige uønskede hændelser inkluderes som et kritisk effektmål. Fagudvalget ønsker alvorlige uønskede hændelser opgjort som andel af patienter, der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser, og en forskel mellem grupperne på 10 %-point anses som klinisk relevant.

Da patienternes sygdom og behandling er forbundet med mange uønskede hændelser, ønsker fagudvalget også en opgørelse over antal alvorlige uønskede hændelser pr. patient. Den mindste klinisk relevante forskel vurderes til en forskel mellem grupperne på 0,20 alvorlige uønskede hændelser pr. patient.

Derudover ønsker fagudvalget, at ansøger bidrager med en opgørelse over de fem hyppigste ikkeinfektiose bivirkninger.

Vigtige effektmål

Komplet remission (CR og CR_p):

Komplet remission (CR) og komplet remission med residual thrombocytopeni (CR_p) giver mulighed for, at den enkelte patient kan blive kureret for sin sygdom, evt. via stamcelletransplantation. Derfor er dette vurderet som et vigtigt effektmål. CR defineres som en normalisering af blodværdier, samt at der er mindre end 5 % blaster i knoglemarven. CR_p defineres som CR, men med residual thrombocytopeni ($< 100 \times 10^9$ pr. L). Ved nuværende dansk praksis opnår 54-61 % af denne patientpopulation CR [5]. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår CR.

Relapse free survival (RFS):

Relapse free survival (RFS) er et mål for tid til tilbagefald af sygdom eller død uanset årsag for de patienter, der har opnået komplet remission. RFS udtrykker, hvor længe patienten er sygdomsfri efter en komplet remission og er derfor et vigtigt endepunkt, idet evt. transplantation er mulig i denne periode. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår 3-års RFS, mens 4 måneder er en klinisk relevant forskel i median RFS for denne patientgruppe. Såfremt data for 3 år ikke forefindes, kan data for 2-års RFS anvendes. Den valgte tidshorisont på 3 år er valgt, da man kan forvente, at evt. recidiv vil have vist sig inden da, samt at man på dette tidspunkt ved, om en evt. stamcelletransplantation har været succesfuld.

Livskvalitet:

Livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient. Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort 3 måneder efter endt behandling.

I vurderingen af livskvalitet ønskes data fra European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ C-30) [9]. EORTC-QLQ C-30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på Osoba et al., hvor en lille ændring er defineret som 5-10 point. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [7]. Den mindste klinisk relevante forskel er defineret som en forskel på 5 point mellem grupperne.

Transplantationsrate:

Dette effektmål defineres som andel af patienter, der modtager stamcelletransplantation. Effektmålet vurderes vigtigt, da stamcelletransplantation er et kurativt behandlingstilbud til AML-patienter. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point i andelen af patienter, der modtager stamcelletransplantation, er klinisk relevant for denne højrisko-patientgruppe.

Transplantationsrelateret mortalitet:

Dette effektmål defineres som død efter stamcelletransplantation uden forudgående recidiv. Ved nuværende behandling dør ca. 15-25 % af patienterne som følge af transplantationen i sig selv. Derfor vurderes effektmålet transplantationsrelateret mortalitet at være vigtigt, da det belyser, om behandlingen forud for transplantationen har indflydelse på prognosen efter transplantation. Tidshorisonten på 365 dage er valgt, da alvorlige transplantationskomplikationer såsom veno-okklusiv sygdom og akut *graft-versus-host*

sygdom i langt de fleste tilfælde vil være indtruffet på dette tidspunkt. En forskel på 10 %-point vurderes at være klinisk relevant.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for det aktuelle lægemiddel, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel	Indikation
CPX-351	Therapy-related acute myeloid leukaemia (t-AML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC)

I ansøgers foreløbige ansøgning beskrives en direkte sammenligning mellem CPX-351 og komparator, som er kurativt regime. Fagudvalget finder det derfor ikke relevant at gennemføre en systematisk søgning på komparator. De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Studier, som ikke er randomiserede kliniske undersøgelser, ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, skal den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel skal derefter beregnes, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, skal der foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, skal eventuelle metaanalyser baseres på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), skal data syntetiseres narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Aldersgrupper

Fagudvalget har noteret sig, at fase 3-studiet "CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia" [8] kun inkluderer patienter mellem 60-75 år. Da CPX-351 imidlertid er godkendt til brug fra 18 år, ønsker fagudvalget indblik i det datagrundlag, som ligger til grund for, at godkendelsen også gælder populationen 18-59 år. Ansøger bedes bidrage med information omkring datagrundlaget for patienter 18-59 år i deres endelige ansøgning.

Kurative kemoterapiregimer

Fagudvalget er opmærksom på, at der er forskel på det kurative regime (7+3) anvendt i fase 3-studiet og det kurative regime (10+3) anvendt til behandling af AML-patienter i Danmark. Fagudvalget vurderer dog, at 7+3-regimet effektmæssigt er tilnærmelsesvist sammenligneligt med det danske 10+3-regime for størstedelen af den relevante population. Dette betyder, at data fra studiet kan anvendes direkte til at besvare det kliniske spørgsmål.

5-azacytidin:

For visse patienter >60 år kan behandling med 5-azacytidin være at foretrække fremfor kurativt kemoterapiregime. Fagudvalget er interesseret i, om der findes evidens for effekten af CPX-351 overfor 5-azacytidin. Konkret er opdeling af patienter fra alderen 60-69 år og 70-75 år ønsket. Fagudvalget ønsker, at ansøger kommenterer på dette.

7 Referencer

1. Akut Leukemi Gruppen i Danmark. Rekommandation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukemi (AML). 2015.
2. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol*. 2017;35(9):934–46.
3. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Statistik om akut myeloid leukemi [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/akut-leukaemi-all-aml/statistik-akut-leukaemi/statistik-akut-myeloid-leukaemi/>.
4. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017.
5. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3641–9.
6. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf Å, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: A report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol*. 2015;90(3):208–14.
7. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.
8. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;JCO2017776112.
9. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 1993;85:365–76.

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Jan Maxwell Nørgaard <i>Overlæge, dr.med., ph.d.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Marianne Tang Severinsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Hans Beier Ommen <i>Funktionsledende overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch <i>Afdelingslæge, dr.med., forskningsgruppeleder</i>	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birgitte Klug Albertsen* <i>Overlæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bodil Als-Nielsen* <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Robert Nørby Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

*Har ikke deltaget i indeværende vurdering.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Gedske Thomsen (projekt- og metodeansvarlig) Pernille Skaarup Arevad (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)