

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Swixx Biopharma OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	Pärnu mnt 139e/2, 11317 Tallinn
1.3 Taotleja telefoninumber	640 1030
1.4 Taotleja e-posti aadress	nelli.ponomarjova@swixxbiopharma.com
1.5 Kaastaotleja	Eesti Hematoloogide Selts
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	Mariken.Ross@regionaalhaigla.ee
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Nelli Ponomarjova
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	640 1030
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	nelli.ponomarjova@swixxbiopharma.com

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Sekundaarse ägeda müeloidleukeemia kemoterapiakuur Vyxeos liposomal'iga (liposoomi kapseldatud daunorubitsiini ja tsütarabiini fikseeritud kombinatsiooniga)
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2	

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Sekundaarne äge müeloidleukeemia (ÄML) hõlmab raviga seotud ÄML-i (t-ÄML) ja müelodüsplaasiaga seotud muutustega ÄML-i (ÄML-MRC ehk *AML with myelodysplasia-related changes*).

Sekundaarne ÄML kuulub kõrge riskiga ÄML alla ja seda seostatakse halvimate ravitulemustega, sõltumata vanusest ja tsütogeneetikast. Remissiooni määr on ÄML-MRC puhul 39% ja t-ÄML puhul 54%, samas kui *de novo* ÄML korral on see 72%. 1-aasta elulemus on: *de novo* ÄML 65%, t-ÄML 45%, ÄML-MRC - 31% (mitte seotud eelneva müelodüsplastilise sündroomiga) ja 56% (eelnev müelodüsplastiline sündroom).

Madal remissiooni määr tähendab, et patsiendid ei pruugi olla sobilikud saama potentsiaalselt tervistavat vereloome tüvirakkude siirdamist (HSCT).

Patsientidel, kes intensiivset keemiaravi taluvad, on standardraviks tsütarabiini ja antratsükliini kombinatsioon, Eestis on enimkasutatud 7+3 skeem (tsütarabiin + daunorubitsiin).

Vyxeos® Liposomal on näidustatud esmaselt diagnoositud t-ÄML või ÄML-MRC raviks. See on esimene kahest ravimist koosnev täiustatud liposomaalne preparaas, mis koosneb daunorubitsiini ja tsütarabiini fikseeritud kombinatsioonist. Seda peetakse uudseks raviks, millele on WHO poolt antud eraldiseisev ATC-kood.

Vyxeos® Liposomal on liposomaalne preparaas, mille tõhususe parandamiseks viiakse daunorubitsiin ja tsütarabiin pikaajalise sünergilise suhtega 1:5 suures kontsentratsioonis luuüdi leukeemiarakkudesse, pirates süsteemset kokkupuudet ravimitega.

Registreerimise aluseks olev III faasi kliiniline uuring näitas, et võrreldes 7+3 keemiaraviga parandab Vyxeos Liposomal oluliselt üldist elulemust, 5-aasta elumumäära, remissiooni määra ja HSCT järgseid ravitulemusi. Ohutusprofiil oli ravirühmades sarnane.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Täiskasvanute raviks, kellel on esmaselt diagnoositud raviga seotud äge müeloidleukeemia (**t-AML** ehk *therapy-related AML*) või äge müeloidleukeemia, millega kaasnevad müelodüsplaasiaga seotud muutused (**AML-MRC** ehk *AML with myelodysplasia-related changes*).

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodialusel (kui on kohane)

C92.0

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Klassifikatsioon

Äge müeloidleukeemia (ÄML) on heterogeenne hematoloogiline pahaloomuline kasvaja, mida iseloomustab müeloidsete eellasrakkude ehk blastide pidurdamatu proliferatsioon luuüdis, veres ja muudes kudedes (Andreef, 2013; Kantarjian, 2016). ÄML on WHO poolt määratletud kui $\geq 20\%$ blastide esinemine perifeerses veres või luuüdis (Arber, 2016; Vardiman, 2009).

ÄML võib tekkida *de novo* või sekundaarse haigusena (Vardiman, 2009). **Sekundaarne ÄML jaguneb omakorda kaheks** (DeAngelo, 2014; Hulegårdh, 2015; Roman, 2016):

- **Raviga seotud ÄML** (*therapy-related AML, t-ÄML*), mis tekib eelneva tsütotoksilise ravi ja/või kiirgusega kokkupuute tüsistusena (Hulegårdh, 2015).
- **ÄML-MRC ehk müelodüsplaasiaga seotud muutustega ÄML** esineb patsientidel, kellel on anamneesis müelodüsplastiline sündroom/müeloproliferatiivne neoplasm (MDS/MPN) või MDS-iga seotud tsütogeneetilised kõrvalekalded (Arber, 2020).

Kõrge riskiga alarühm moodustab ligikaudu 25% kõigist ÄML-i diagnoosidest (Hulegårdh, 2015). Sekundaarne ÄML on alati kõrge riskiga.

Haiguskoormus

Kõikidest ÄML alatüüpidest seostatakse sekundaarset ÄML-i halvimate ravitulemustega, sõltumata vanusest ja tsütogeneetikast (Hulegårdh, 2015; Østgård, 2015):

- Remissiooni määr on sekundaarse ÄML puhul madalam (54% t-ÄML, 39% ÄML-MRC) kui *de novo* ÄML puhul (72%).
- Remissiooni saavutanud patsientide 1-aasta elumus on sekundaarse ÄML-iga patsientidel madalam (45% t-ÄML, 31-56% ÄML-MRC) kui *de novo* ÄML puhul (65%).

Kehvad ravitulemused kõrge riskiga ÄML patsientide hulgas võivad olla põhjustatud kõrge resistentsusmäärast täna kasutatavate keemiaravide vastu (Oliai, 2020).

Kõrge riskiga haigus on seotud raskemate ja kurnavate sümptomitega. Kõige sagedasemad ja raskemad sümptomid on väsimus, nõrkus ja õhupuudus, mille tõttu väheneb patsiendi toimetulekuvõime ja suutlikkus täita sotsiaalseid ja perekondlikke rolle, põhjustades olulist mõju igapäevaelule (Tomaszewski, 2016). Muud ÄML sümptomid on korduvad infektsioonid, aneemia, verevalumid, liigne verejooks, peavalud, palavik, kaalulangus ja luuvalu (Vakiti, 2021). Samuti raporteerivad patsiendid unehäireid ning kõrget ärevust ja stressi (Kayastha, 2018; Oliva, 2018).

Epidemioloogia

ÄML on haruldane haigus, mille aastane esinemissagedus on 3–5 juhtu 100 000 kohta Euroopas (Heuser, 2020; Gatta, 2011). ÄML-i esinemistõenäosus tõuseb vanusega, enamik patsiente on diagnoosi ajal ≥ 65 aastased (Visser, 2012).

Ka Eesti haigestumusnäitaja sarnaneb teistes riikides esinevaga, jäädes enamasti 40 esmasjuhu piiresse aastas (Tabel 1). Keskmiselt ~70% patsiente on diagnoosi ajal ≥ 65 -aastased.

Tabel 1. ÄML esmasjuhtude arv Eestis

Aasta	Esinemissagedus 100 000 elaniku kohta	Esmasjuhtude arv	≥ 65 -aastaste osakaal
2015	2,74	36	75,0% (n=27)
2016	3,95	52	63,5% (n=33)
2017	2,66	35	77,1% (n=27)
2018	2,04	27	70,4% (n=19)
2019	2,86	38	63,2% (n=24)

Allikas: Tervise Arengu Instituut, 2022

Sekundaarse ÄML-i haigestumise määrad riigiti ei ole laialdaselt saadaval. Ühes rahvastikupõhises Taani registriuringus (n=3000) oli *de novo* ÄML, ÄML-MRC ja t- ÄML esinemismäär vastavalt 73,6%, 19,8% (eelnev MDS 11,5%) ja 6,6% (Østgård, 2015). Võrgustik-tüüpi metaanalüüsis (65 randomiseeritud kontrollitud uuringut) ÄML induktsioonravidest oli kogu patsiendipopulatsioonist (n=15 110) kõrge riskiga ÄML 18% osalejatel (Ziogas, 2011). Keskmine vanus diagnoosimisel on t- ÄML puhul 71,9 aastat ja ÄML-MRC puhul 70 aastat (Roman, 2016).

Ravivõimalused

Sekundaarse ÄML-i ravi peamine eesmärk on pikendada patsientide eluiga ja parandada kurnavaid sümptomeid. Ravistandard ei ole viimase ~40 aasta jooksul muutunud: intensiivse keemiaravi sobilikel patsientidel kasutatakse enamasti kombinatsioonravi tsütarabiini ja antratsükliiniga (daunorubitsiin või idarubitsiin), eesmärgiga saavutada ja säilitada remissioon (Döhner, 2015; Kim, 2014) ja võimaldada patsientidel läbida potentsiaalselt tervendavat vereloome tüvirakkude siirdamist (HSCT) (Medeiros, 2015; Tay, 2019). Kahjuks selle populatsiooni kõrgema vanuse (kõrge-riskiga ÄML esineb sagedamini eakatel patsientidel), kaasuvate haiguste ja remissiooni mitte saavutamise tõttu teostatakse HSCT harva. Ühes iseloomulikus ÄML-i uuringus, tehti HSCT vähem kui 11% patsientidest (Döhner, 2017; Wiernik, 1992).

Katmata ravivajadused

Äge müeloidleukeemia on haigus, mille kliiniline katmata vajadus on suur, kuna olemasolevate ravivõimaluste kõrge toksilisus ja varajase suremuse määr piirab nende kasutamist kõrge riskiga patsientidel (eakad, sekundaarne ÄML ja t-ÄML), kes moodustavad arvestatava osa ÄML populatsioonist. Keskmine vanus diagnoosi ajal on 60-65 aastat. Vähemintensiivsete ravimeetodite kasutamine selles alampopulatsioonis, isegi patsientidel, kes on potentsiaalselt intensiivse keemiaravi kandidaadid, ei põhjusta mitte ainult vähem efektiivset remissiooni, vaid ka vähem juurdepääsu luuüdi siirdamisele, mis on ravivariandiks püsivamate remissioonitulemuste korral.

Intensiivse induktsioon-keemiaravi kasutamise riskiks on raviga seotud suremus. 7+3 skeemiga (daunorubitsiin+tsütarabiin) on 30-päeva ja 60-päeva suremusmäär vastavalt 13% ja 21% (Stone, 2015). Surma risk 30-päeva jooksul induktsioonravi alustamisest on kõrgem eakatel ja kehvemas üldseisundis (ECOG 2-3) patsientidel, ulatudes 82%-ni >75-aastastel ECOG 3 patsientidel (Tabel 2).

Tabel 2. ÄML varajane suremus (30-päeva jooksul induktsioonravist), n (%)

ECOG	<56 aastat (n=364)	56–65 aastat (n=242)	66–75 aastat (n=270)	>75 aastat (n=79)
0	3/129 (2)	8/72 (11)	9/73 (12)	2/14 (14)
1	6/180 (3)	6/112 (5)	20/126 (16)	7/40 (18)
2	1/46 (2)	6/34 (18)	16/52 (31)	7/14 (50)
3	0/9 (0)	7/24 (29)	9/19 (47)	9/11 (82)

Allikas: Applebaum, 2006

Vyxeos® Liposomal

Vyxeos Liposomal on esimene ravi, mis on saanud regulatiivse heakskiidu esmaselt diagnoositud t-ÄML või ÄML-MRC-ga täiskasvanute raviks.

See on esimene kahest ravimist koosnev täiustatud liposomaalne preparaas, mis koosneb daunorubitsiini ja tsütarabiini fikseeritud kombinatsioonist ning seda peetakse uudseks raviks, mille

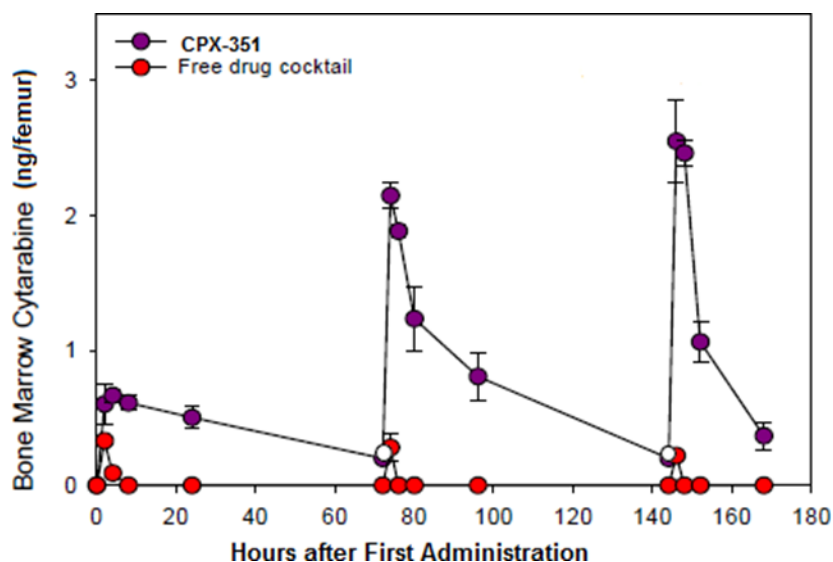
on WHO poolt antud eraldiseisev ATC-kood. See kombinatsioon arendati välja efektiivsuse tõstmiseks, edastades daunorubitsiini ja tsütarabiini leukeemiarakkudesse pikaajalise sünergilise 1:5 suhtega, eelistades seejuures leukeemiarakke luuüdis ja piirates süsteemset kokkupuudet ravimiga. Molaarsuhe 1:5 on näidanud *in vitro* uuringutes maksimaalset kasvavastast toimet võrreldes muude daunorubitsiin:tsütarabiin suhetega (Joonis 1) (Lim, 2010; Kim, 2011). Kummagi toimeaine eraldi manustamisel ei ole võimalik sellist sünergilist suhet säilitada (Tardi, 2009; Feldman, 2012; Mayer, 2006).

Cell lines	Tissue	Combination Index @ Fraction Affected=0.9 ^a				
		10:1	5:1	1:1	1:5	1:10
HCT-116	Colon	0.8	0.7	0.8	0.8	0.8
SW620	Colon	1.0	0.6	0.8	0.7	0.6
Nalm-6	Leukaemia	1.8	1.6	1.1	1.1	1.1
P388	Leukaemia	1.2	1.5	0.6	0.7	0.8
HL60	Leukaemia	1.3	1.2	0.8	0.8	1.1
L1210	Leukaemia	1.4	1.5	1.3	0.8	1.1
A253	Oral	1.1	1.0	1.1	0.8	0.9
BXPC-3	Pancreatic	1.1	1.1	1.2	1.0	0.9
IGROV-1	Ovarian	2.0	1.3	1.5	1.1	0.9
Capan-1	Pancreatic	1.0	0.9	1.0	0.9	1.6

^a Shading represents the following: green (■): synergistic (<0.9); yellow (■): additive (0.9–1.1); red (■): antagonistic (>1.1).

Joonis 1. Daunorubitsiin:tsütarabiin sünergiline suhe kasutades *in vitro* analüüse (Dicko, 2010)

Lisaks seostati Vyxeos Liposomal suurenenud ja pikemaajalise ekspositsiooniga luuüdis võrreldes daunorubitsiini ja tsütarabiini individuaalsete liposomaalsete preparaatide manustamisega; Joonis 2 kujutab tsütarabiini akumulereerumist Vyxeosega ja kummagi toimeainega eraldi.



Joonis 2. Tsütarabiini luuüdi akumulatsioon leukeemia ksenograft pärast Vyxeos® Liposomal vs. liposomaalse tsütarabiini kui vaba ravimi infusiooni (Lim, 2010)

Registreerimise aluseks olev III faasi kliiniline uuring (Study 301), mis kaasas 309 randomiseeritud patsienti vanuses 60-75 aastat ja ÄML-MRC või t-ÄML diagnoosiga, näitas et Vyxeos Liposomal

parandab oluliselt üldist elulemust (OS) võrreldes 7+3 keemiaraviga (9,56 vs 5,95 kuud; $p=0,003$) (Lancet, 2018). 5-aasta elumusmäär oli rohkem kui kahekordne (18% vs 8%) ja mediaan OS oli vastavalt 9,33 ja 5,95 kuud (HR 0,70; 95% CI 0,55-0,91) (Lancet, 2021). Lisaks teostati Vyxeos[®] e rühmas rohkem HSCT-d võrreldes 7+3 uuringurühmaga (34% vs 25%) ja patsiendid saavutasid oluliselt paremad HSCT-järgsed elumustulemused. Keskmist OS'i ei saavutatud CPX-351 rühmas vs. 10,25 kuud 7+3 rühmas ($p = 0,009$), mis viitab efektiivsemale vastusele Vyxeos liposomaaliga võrreldes 7+3 raviskeemiga. Ohutusprofiil oli ravirühmades sarnane ja kõrvaltoimeid esines sarnasel määral, vaatamata sellele, et Vyxeos Liposomal ravi kestis kauem.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Teostatud Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) otsing märksõnadega „*liposomal daunorubicin cytarabine*“ ja „*acute myeloid leukemia*“ ning piiranguga „*clinical trial*“, mille tulemusena leiti 25 artiklit. Valikukriteeriumiteks olid inglisekeelsed artiklid, mis käsitlevad efektiivsustulemusi taotletavas patsiendipopulatsioonis (sekundaarne ÄML). Taotluses kajastamiseks valiti:

- Study 301 (Lancet et al, 2018) – III faasi randomiseeritud kontrollitud uuring.
- Study 301 (Lancet et al, 2021) – III faasi uuringu 5-aasta tulemused.
- Study 204 (Lancet et al, 2014) – IIb faasi avatud kontrollitud uuring

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Lancet et al., 2018 viisid läbi III faasi, mitmekeskuselise avatud randomiseeritud kontrollitud uuringu, et kinnitada Vyxeos[®] Liposomal (liposomaalne daunorubitsiin ja tsütaraabiin) efektiivsust võrreldes 7+3 (eraldi manustatavad daunorubitsiin ja tsütaraabiin) keemiaraviskeemiga esimese valiku ravina eakatel patsientidel (vanuses 60–75-aastat), kellel on esmaselt diagnoositud kõrge riskiga/sekundaarne ÄML.

Uuringusse kaasati järgmiste ÄML alatüüpidega patsiente:

- raviga seotud ÄML (t-ÄML),
- ÄML koos eelneva müelodüsplastilise sündroomi või kroonilise müelomonotsütleukeemiaga,
- *de novo* ÄML müelodüsplastilisele sündroomile iseloomulike tsütogeneetiliste muutustega (WHO 2008. aasta kriteeriumite järgi).

Patsiendid randomiseeriti 1:1 suhtes kahte rühma:

- Vyxeos (n=153)
- 7+3 skeem (n=156)

Uuringusse kaasatud patsientide algandmed olid rühmade vahel tasakaalus (Tabel 3). Keskmise vanus mõlemas rühmas oli 67 aastat ja 61% patsiente olid meessoost. Enamik patsiente (kahe rühma keskmine 88%) olid heas üldseisundis (ECOG skoor 0-1), kõikidest patsientidest

keskmiselt 12% olid ECOG skooriga 2. ÄML alatüüpidest kõige levinum oli eelneva MDS-iga ÄML, mis esines 47% osalejatest.

Tabel 3. Patsientide algandmed

Characteristic	CPX-351, No. (%)	7+3, No. (%)
No. of patients	153	156
Age, years		
Mean (SD)	67.8 (4.2)	67.7 (4.1)
60-69	96 (62.7)	102 (65.4)
70-75	57 (37.3)	54 (34.6)
Male sex	94 (61.4)	96 (61.5)
Race		
White	128 (83.7)	139 (89.1)
Black or African American	7 (4.6)	6 (3.8)
Asian	6 (3.9)	2 (1.3)
Other	12 (7.8)	9 (5.8)
ECOG PS		
0	37 (24.2)	45 (28.8)
1	101 (66.0)	89 (57.1)
2	15 (9.8)	22 (14.1)
AML subtype		
Therapy-related AML	30 (19.6)	33 (21.2)
AML with antecedent MDS	71 (46.4)	74 (47.4)
With prior HMA	50 (32.7)	55 (35.3)
Without prior HMA	21 (13.7)	19 (12.2)
AML with antecedent CMML	11 (7.2)	12 (7.7)
De novo AML with MDS karyotype	41 (26.8)	37 (23.7)
Prior anthracycline exposure	6 (3.9)	5 (3.2)
All patients with prior HMA exposure*	62 (40.5)	71 (45.5)
No. with cytogenetic risk by NCCN	143	146
Favorable	7 (4.9)	5 (3.4)
Intermediate	64 (44.8)	58 (39.7)
Unfavorable	72 (50.3)	83 (56.8)
Median bone marrow blasts (aspirate), % (range)	35.0 (5-93)	35.0 (3-97)
No. with WBC count	153	155
< 20 × 10 ⁹ /L	131 (85.6)	131 (84.5)
≥ 20 × 10 ⁹ /L	22 (14.4)	24 (15.5)

Lühendid: 7+3, tsütarabiin + daunorubitsiin; AML, äge müeloidne leukeemia; CMML, krooniline müelomonotsüütide leukeemia; CPX-351, Vyxeos; ECOG PS, *East Cooperative Oncology Group* jõudlusstaatuse; HMA, hüpometüleeriv aine; MDS, müelodüplastiline sündroom; NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*; SD, standardhälve.

Allikas: (Lancet, 2018).

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

Induktsioonravi

Patsiendid võisid saada kuni 2 tsüklit induktsioonravi, et saavutada täielik remissioon (CR) või CR mittetäieliku neutrofiilide või trombotsüütide taastumisega (CRi).

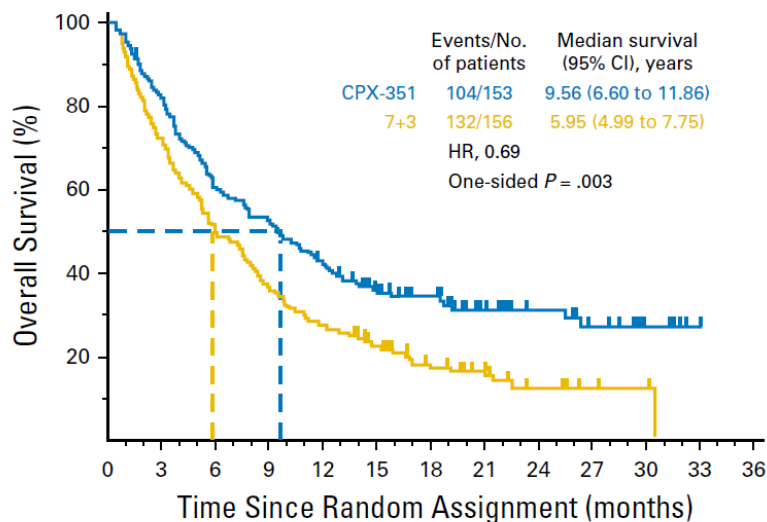
Vyxeos't manustati 90-minutilise infusioonina päevadel 1, 3 ja 5 annuses 100 ühikut/m² (vastab 44 mg/m² daunorubitsiinile ja 100 mg/m² tsütarabiinile).

	<p>Teist induktsioonravi tsüklit vajavatel patsientidel manustati sama annus 1. ja 3. päeval.</p> <p><u>Konsolidatsioonravi</u></p> <p>CR/CRi saavutanud patsiendid võisid saada kuni 2 tsüklit konsolidatsioonravi.</p> <p>Vyxeos't manustati päevadel 1 ja 3 annuses 65 ühikut/m² (vastab 29 mg/m² daunorubitsiinile ja 65 mg/m² tsütarabiinile).</p> <p>Saadud induktsioon- ja konsolidatsioonravi tsüklite arv sõltus patsiendid ravivastusest (CR või CRi), kinnitatuna luuüdi hinnangu alusel.</p> <p>Allogeenne tüvirakkude siirdamine viidi läbi vastavalt arsti otsusele</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p><u>Esimene induktsioonravi</u></p> <p>Tsütarabiini manustati pideva infusioonina 7 päeva jooksul annuses 100 mg/m² ööpäevas; daunorubitsiini manustati annuses 60 mg/m² 1.-3. päeval.</p> <p><u>Teine induktsioonravi ja konsolideeriv ravi</u></p> <p>Tsütarabiini manustati pideva infusioonina 5 päeva jooksul annuses 100 mg/m² ööpäevas; daunorubitsiini manustati annuses 60 mg/m² 1. ja 2. päeval.</p> <p>Allogeenne tüvirakkude siirdamine viidi läbi vastavalt arsti otsusele</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Uuring koosnes 2 faasist: 1) ravifaas, mille jooksul patsiendid said kuni 2 induktsioonravi ja 2 konsolideeriva ravi kuuri ja 2) järelkontrolli faas, mis algas 30 päeva pärast viimast induktsioon- või konsolidatsioonravi kuuri ning jätkus kuni surmani või 5 aasta möödumiseni randomiseerimisest.</p> <p>Sellel perioodil jälgiti patsientide ravi efektiivsust (elumus, sündmusvaba elumus, ravivastus ja selle kestus) ning ohutust.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p>	<p>Esmane tulemusnäitaja oli üldine elumus (OS), mida mõõdeti alates randomiseerimise kuupäevast kuni surmani mis tahes põhjusel. Efektiivsusanalüüsid (EFS, CR ja parim ravivastus, remissiooni kestus, varajane suremus, HSCT määr ja tervishoiuressursside kasutus) viidi läbi ravikavatsuslikus (ITT) populatsioonis. Ohutust hinnati ohutuspopulatsioonis.</p>

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

Vyxeos raviga pikenes üldine elumus oluliselt võrreldes 7+3 rühmaga.

Mediaan OS Vyxeos rühmas oli **9,56 kuud** võrreldes **5,95 kuuga** 7+3 ravirühmas (HR 0,69; 95% CI = 0,52-0,90; ühepoolne p = 0,003) (Joonis 3).



No. at risk

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

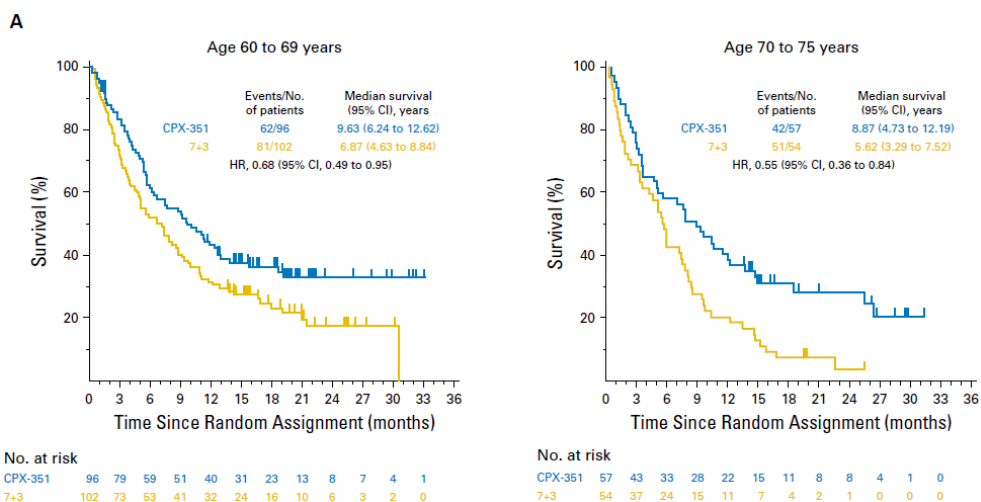
Joonis 3. Üldine elumus, esmane analüüs (ravikavatsuslik populatsioon)

CPX-351 = Vyxeos; 7+3 = tsütarabiin + daunorubitsiin

Allikas: (Lancet, 2018).

Kaplan-Meieri hinnangu järgi oli 1-aasta OS määr Vyxeos Liposomal rühmas 41,5% ja 7+3 rühmas 27,6% ning 2-aasta OS määr vastavalt 31,1% ja 12,3%.

Eelnevalt määratletud alarühmade analüüsid vanuse järgi (60-69 vs 70-75 aastat) näitasid oluliselt paranenud üldist elumust Vyxeos rühmas võrreldes 7+3 rühmaga olenemata vanusest (Joonis 4).



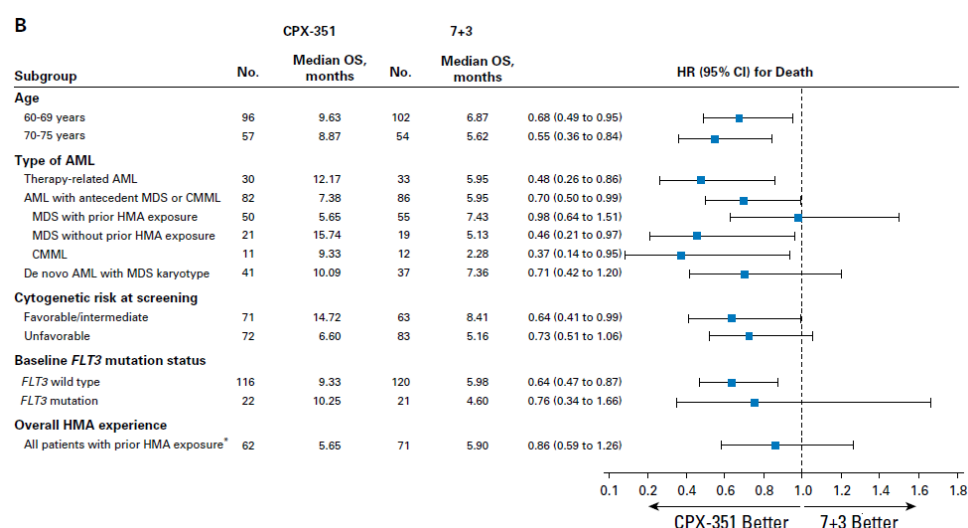
Joonis 4. Üldine elumus vanusrühmade kaupa

CPX-351 = Vyxeos; 7+3 = tsütarabiin + daunorubitsiin

Post-hoc analüüs leidis, et mediaan OS on kõrgem pärast Vyxeos Liposomal ravi võrreldes 7+3 raviga 60–69-aastaste alampopulatsioonis (9,63 [62/96] vs 6,87 kuud [81/102]), vanus 70–75 aastat (8,87, [42/57] vs 5,62 kuud, [51/54]) ja FLT3+ mutatsiooniga patsiendid: 10,25 (17/22) vs 4,55 kuud (19/21); NPM1 mutatsioon: 19,2 vs 10,1 kuud. CPX-351 rühmas (13/153) oli 9,5% ja 7+3 rühmas 7,7% (12/156) NPM1 mutatsiooniga patsiente.

Vyxeos Liposomal elumuskõver saavutas platoo umbes 2 aastat pärast ravi, mis tähendab, et osad ravitud patsientidest elavad pikaajaliselt, sarnaselt sellele, mida täheldatakse onkoloogias immunraviga.

Vyxeos’ e OS paremus ilmnes ka muudes alarühmades, sh erinevate ÄML alatüüpide korral, erinevate tsütogeneetiliste riskide korral ja sõltumata FLT3 mutatsioonist (Joonis 5).



Joonis 5. OS alarühmades, esmane analüüs

CPX-351 = Vyxeos; 7+3 = tsütarabiin + daunorubiin
Allikas: (Lancet, 2018).

5-aasta OS analüüs

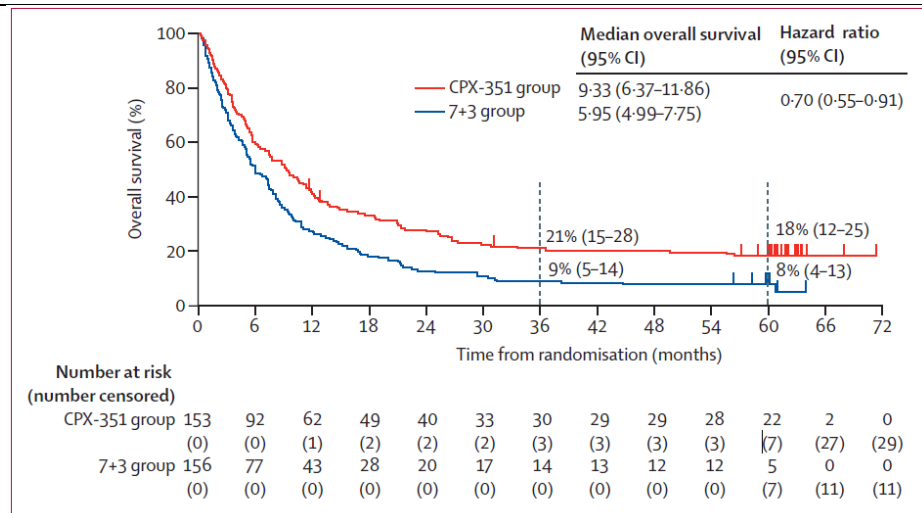
Keskmine jälgimisperiood oli 60,91 kuud Vyxeos rühmas ja 59,93 kuud 7+3 rühmas. Vyxeos’ e elumuskasu püsis 5-aastase analüüsi jooksul, mediaan OS tulemused olid:

Vyxeos: 9,33 kuud (95% CI 6,37–11,86)

7+3 skeem: 5,95 kuud (95% CI 4,99–7,75)

HR=0,70; 95% CI 0,55–0,91

OS oli kõikidel ajahetkedel kõrgem Vyxeos rühmas (Joonis 6).

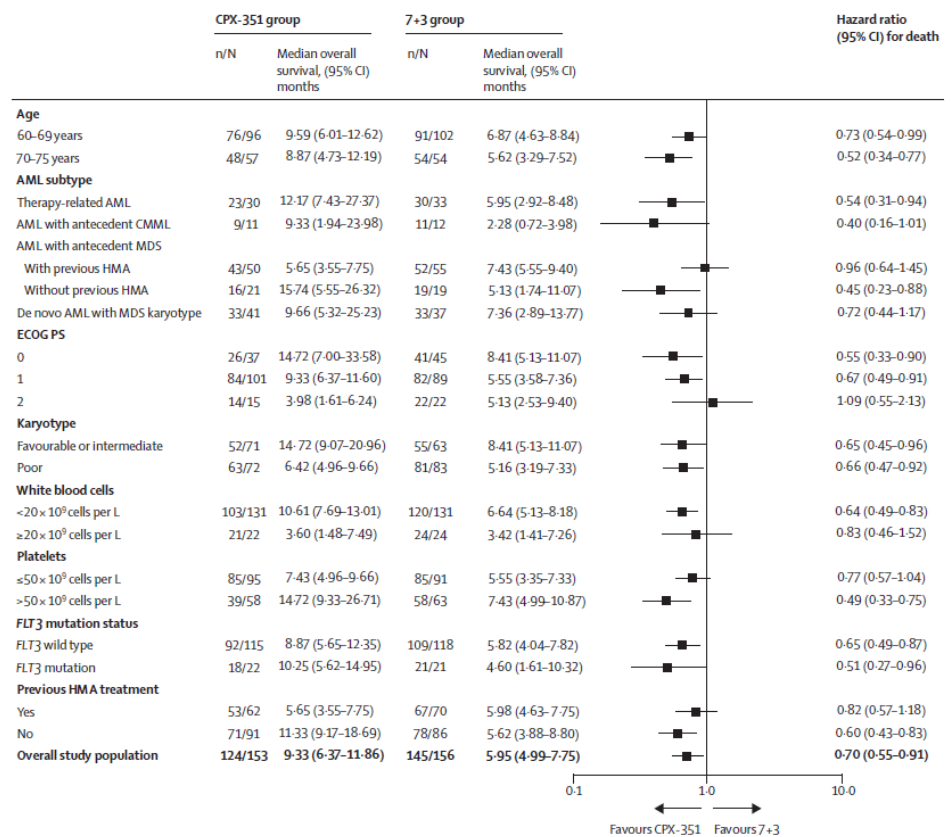


Joonis 6. Üldine elumus, 5-aasta analüüs

CPX-351 = Vyxeos; 7+3 = tsütarabiin + daunorubiitsiin
 Allikas: (Lancet, 2021).

Lisaks tuvastati, et pikema üldise elumusega seotud tegurid olid parem ECOG staatus, soodsa või keskmise riskiga karüotüüp, madalam leukotsüütide arv ja kõrgem trombotsüütide arv.

Alarühmade analüüs näitas, et Vyxeos'e oluline OS kasu 7+3 skeemi ees ilmnes enamikes eeldefineeritud alarühmades (Joonis 7).



Joonis 7. OS alarühmades, 5-aasta analüüs

	CPX-351 = Vyxeos; 7+3 = tsütarabiin + daunorubitsiin Allikas: (Lancet, 2021).
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<p>Esitatud on esmase ja lõpliku (5-aasta) analüüsi teisesed tulemusnäitajad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remissioonimäär (CR, CR + CRi) • Remissiooni kestus • Sündmus-vaba elumus (EFS, aeg randomiseerimisest kuni induktsiooni ebaõnnestumise kuupäevani, retsidiiv alates CR + CRi või surm mis tahes põhjusel) • Retsidiivi kumulatiivne esinemissagedus • Üldine elumus pärast HSCT • Ohutustulemused: kõrvaltoimed, laboratoorsed hinnangud ja varajane (30- ja 60-päeva) suremus.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p><u>Remissioon</u> Vyxeos ravi oli seotud oluliselt kõrgema üldise remissioonimääraga (CR + CRi) versus 7+3 ravi (47,7% vs 33,3%; kahepoolne P = 0,016) ja CR määraga (37,3% vs 25,6%; kahepoolne P = 0,040; Tabel 4).</p> <p>Ühe induktsioonitsükliga patsientide seas olid CR + CRi määrad Vyxeos rühmas 55,2% ja 7+3 rühmas 34,0%. Kahe induktsioonitsükliga patsientide seas olid CR + CRi määrad Vyxeos rühmas 31,3% ja 7+3 rühmas 35,3%.</p> <p>Vyxeos'e kõrgemad remissioonimäärad ilmnisid mõlemas vanusegrupis, kõikides ÄML alatüüpides ja patsientidel, kellel on MDS-ga seotud tsütogeneetika (Tabel 4).</p>

Tabel 4. Parim ravivastus

Response	CPX-351, No. (%)	7+3, No. (%)	OR (95% CI)
No. of patients	153	156	
CR + CRi	73 (47.7)	52 (33.3)	1.77 (1.11 to 2.81)*
CR	57 (37.3)	40 (25.6)	1.69 (1.03 to 2.78)†
Age group			
No. in 60-69-year age-group	96	102	
CR + CRi	48 (50.0)	37 (36.3)	1.76 (1.00 to 3.10)
CR	38 (39.6)	27 (26.5)	1.82 (1.00 to 3.32)
No. in 70-75-year age-group	57	54	
CR + CRi	25 (43.9)	15 (27.8)	2.03 (0.92 to 4.49)
CR	19 (33.3)	13 (24.1)	1.58 (0.69 to 3.62)
AML subtype			
No. with therapy-related AML	30	33	
CR + CRi	14 (46.7)	12 (36.4)	1.53 (0.56 to 4.20)
CR	11 (36.7)	10 (30.3)	1.33 (0.47 to 3.81)
No. with AML with antecedent MDS with prior HMA exposure	50	55	
CR + CRi	18 (36.0)	18 (32.7)	1.16 (0.52 to 2.59)
CR	13 (26.0)	10 (18.2)	1.58 (0.62 to 4.02)
No. with AML with antecedent MDS without prior HMA exposure	21	19	
CR + CRi	14 (66.7)	7 (36.8)	3.43 (0.93 to 12.59)
CR	12 (57.1)	7 (36.8)	2.29 (0.64 to 8.15)
No. with AML with antecedent CMML	11	12	
CR + CRi	4 (36.4)	3 (25.0)	1.71 (0.29 to 10.30)
CR	2 (18.2)	3 (25.0)	0.67 (0.09 to 4.99)
No. with de novo AML with MDS karyotype	41	37	
CR + CRi	23 (56.1)	12 (32.4)	2.66 (1.06 to 6.71)
CR	19 (46.3)	10 (27.0)	2.33 (0.90 to 6.03)
Cytogenetic risk at screening			
No. with favorable/intermediate	71	63	
CR + CRi	39 (54.9)	30 (47.6)	1.26 (0.62 to 2.54)
CR	30 (42.3)	21 (33.3)	1.46 (0.68 to 3.13)
No. with unfavorable	72	83	
CR + CRi	31 (43.1)	18 (21.7)	2.79 (1.34 to 5.82)
CR	25 (34.7)	15 (18.1)	2.43 (1.12 to 5.28)
Baseline <i>FLT3</i> mutation status			
No. with <i>FLT3</i> mutation	22	21	
CR + CRi	15 (68.2)	5 (23.8)	6.86 (1.78 to 26.36)
CR	12 (54.5)	4 (19.0)	5.10 (1.29 to 20.17)
Overall HMA experience			
No. patients with prior HMA exposure‡	62	71	
CR + CRi	23 (37.1)	20 (28.2)	1.50 (0.73 to 3.12)
CR	16 (25.8)	11 (15.5)	1.90 (0.80 to 4.48)

Märkus. OR-i arvutamisel kasutatakse võrdlusrühmana 7+3 kohorti.

Lühendid: CPX-351 = Vyxeos; 7+3 = tsütarabiin + daunorubitsiin; CMML, krooniline müelomonotsüüt leukeemia; HMA, hüpometüleeriv aine; MDS, müelodüsplastiline sündroom; OR, šansside suhe.

*Kahepoolne P = 0,016. †Kahepoolne P = 0,040.

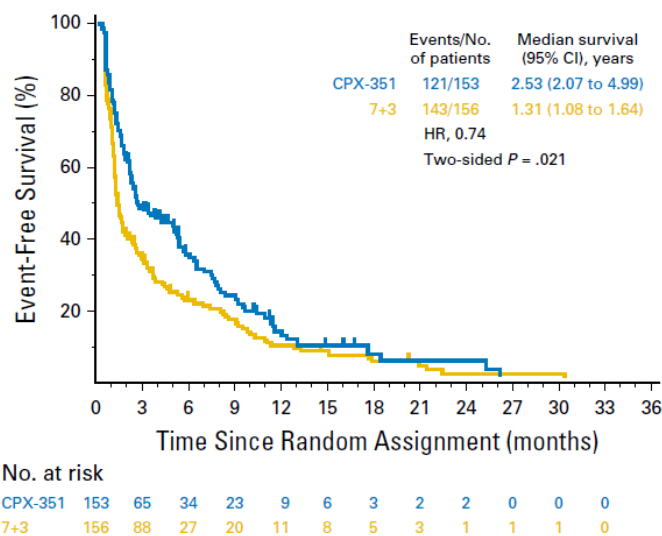
Allikas: (Lancet, 2018).

Remissiooni kestus

Keskmine remissiooni kestus oli Vyxeos Liposomal ja 7+3 vahel sarnane (6,93 vs 6,11 kuud; kahepoolne P = 0,291).

Sündmusvaba elulemus (EFS)

Mediaan EFS pikenes Vyxeos Liposomal raviga oluliselt võrreldes 7+3 raviga (2,53 vs 1,31 kuud; HR, 0,74; 95% CI, 0,58–0,96; kahepoolne P = 0,021; Joonis 8).



Joonis 8. Sündmusvaba elumus, ravikavatsuslik populatsioon

CPX-351 = Vyxeos; 7+3 = tsütarabiin + daunorubiin

EFS oli defineeritud kui aeg randomisatsioonist kuni esimese sündmuseni: kas induktsiooniravi ebaõnnestumine, retsidiiv või surm.

Allikas: (Lancet, 2018).

Ravi kestus

Kõik patsiendid said ohutusanalüüsis esimese induktsiooni; sarnane hulk patsiente mõlemas rühmas sai teise induktsiooni (Vyxeos Liposomal 31,4%; 7+3 33,8%). Suurem arv Vyxeos Liposomal patsientidest saavutasid CR + CRi ja jätkasid esimese (32,0%) ja teise (15,0%) konsolideerimistsükliga võrreldes 7+3 rühmaga (vastavalt 21,2% ja 7,9%). Mediaan ravi kestus Vyxeos Liposomal rühmas oli 62 päeva, 7+3 rühmas 41 päeva.

Elumus pärast HSCT

HSCT läbisid 35% (53/153) patsiente Vyxeos Liposomal rühmast ja 25% (39/156) patsiente 7+3 rühmast. Mediaanne aeg transplantatsioonini oli mõlemas rühmas 114 päeva (IQR: Vyxeos 89-153, 7+3 92-155).

HSCT saanud patsientidest enamik saavutas CR või CRi (Vyxeos Liposomal rühmas 40/53 [75%] patsiendist ja 7+3 rühmas 24/39 [62%] patsiendist); üks remissioonis patsient Vyxeos Liposomal rühmas retsidiiveerus enne HSCT-d.

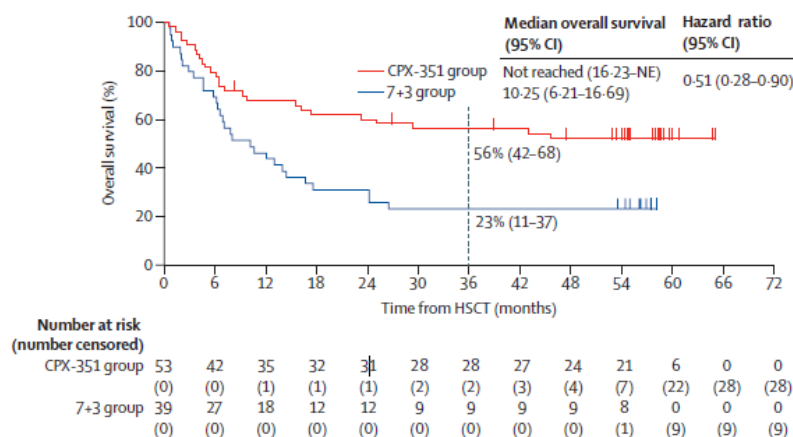
Täiendavat (teise või hilisema rea) ravi pärast uuringuravi lõpetamist ja enne HSCT-d said 13/23 (25%) patsiendist Vyxeos Liposomal rühmas ja 18/39 (46%) patsiendist 7+3 rühmas.

Vyxeos Liposomal ravi parandas HSCT läbinud patsientide OS tulemusi:

HSCT läbinud patsientide mediaan OS alates HSCT kuupäevast oli 7+3 rühmas 10,25 kuud (6,21–16,69), Vyxeos Liposomal rühmas mediaan OS-i ei saavutatud (95% CI 16,23 – pole hinnatav). Riskisuhe oli 0,51 (95% CI 0,28–0,90) (Joonis 9).

3-aasta OS määr alates HSCT kuupäevast oli Vyxeose rühmas 56% (95% CI 42–68) ja 7+3 rühmas 23% (95% CI 11–37).

Pikem HSCT-järgne elumus Vyxeos Liposomal rühmas viitab paremale ravivastusele võrreldes 7+3 skeemiga.



Joonis 9. Üldine elumus pärast HSCT-d

CPX-351 = Vyxeos Liposomal; 7+3 = tsütarabiin + daunorubiitsiin

Allikas: (Lancet, 2021).

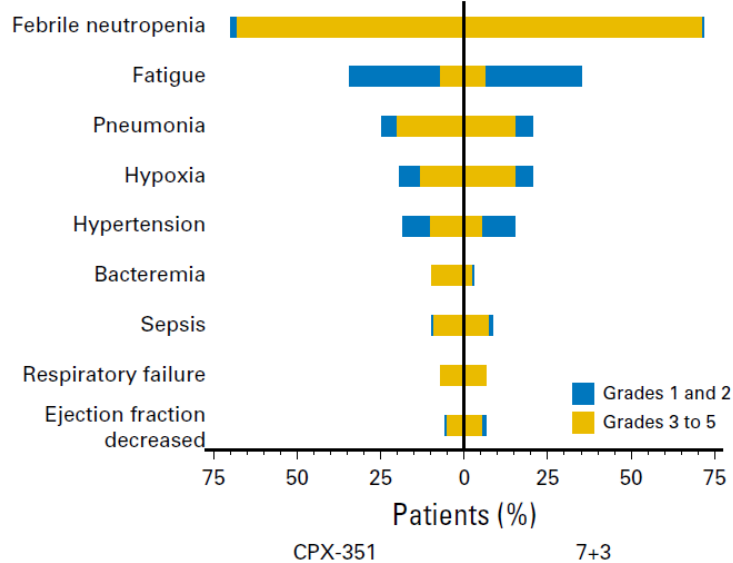
Varajane suremus

Esmase analüüsi ajal oli surmajuhtumite üldarv Vyxeos Liposomal rühmas 106 (69,3%) ja 7+3 rühmas 128 (84,8%). 30-päeva suremus oli rühmades vastavalt 5,9% ja 10,6% (kahepoolne P=0,149) kuni 60-päeva suremus vastavalt 13,7% ja 21,2% (kahepoolne P=0,097).

Ohutus

Kõrvaltoimete tüübid. Kõrvaltoimeid kogenud patsientide osakaal ja kõrvaltoimete raskusastmed olid ravirühmade vahel sarnased (Joonis 10). Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 3 patsienti Vyxeos Liposomal rühmas ja 2 patsienti 3+7 rühmas.

Vyxeos Liposomal ravi mediaanne kestus oli pikem kui 3+7 ravi rühmas (62 päeva vs 41 päeva), kuna rohkem patsiente saavutas remissiooni ja jätkas seega konsolidatsioonraviga. Seetõttu oli ka kõrvaltoimete raporteerimisaeg Vyxeose rühmas pikem kui 7+3 rühmas. Selle efekti normaliseerimiseks analüüsiti kõrvaltoimete esinemismäära patsiendi-aasta kohta: Vyxeos Liposomal rühmas 75,7% ja 7+3 rühmas 87,2%. See viitab sellele, et vaatamata keskmiselt pikemale ravikestusele, võib Vyxeos Liposomal ravi olla paremini talutav kui 7+3 skeem.



Joonis 10. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed

CPX-351 = Vyxeos; 7+3 = tsütarabiin + daunorubitsiin

Kujutatud on kõrvaltoimed, mis esinesid 3+ raskusastmega >5% patsientidel kummaski rühmas.

Allikas: (Lancet, 2018).

5-aasta analüüsi ajaks oli esinenud kokku 264 surma. Kõrvaltoimetest põhjustatud surmad jagunesid järgnevalt: 13,7% surmadest (17/124) Vyxeos Liposomal rühmas ja 13,6% (19/140) 7+3 rühmas. Raviga seotuks peeti 6 surma Vyxeos Liposomal rühmas (2 isikut: sepsis, 2 isikut: ajuverejooks, 1 isik: multiorganpuudulikkus, 1 isik: kopsupõletik) ja 7 surma 3+7 rühmas (2 isikut: hingamispuudulikkus, 1 isik: sepsis, 1 isik: kopsuhemorraagia, 1 isik: ajuverejooks, 1 isik: südame seiskumine, 1 isik: multiorganpuudulikkus).

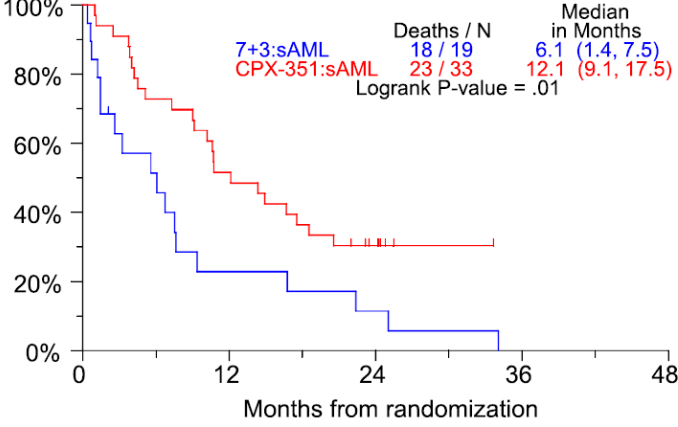
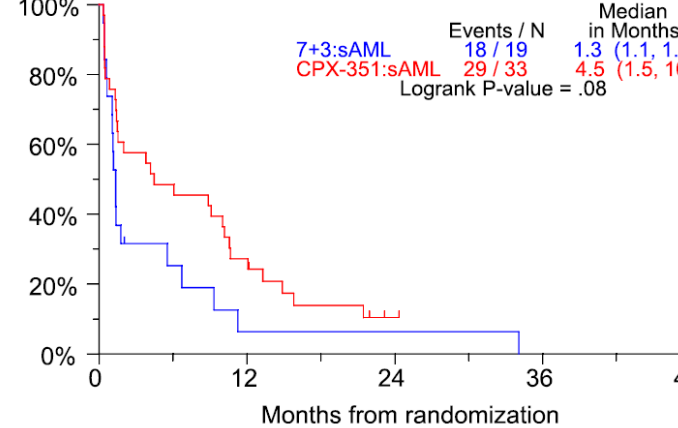
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Uuring Study 204 oli IIb faasi uuring, kus randomiseeriti patsiendid 2:1 suhtes esmavaliku Vyxeos Liposomal või 7+3 ravile. Eesmärk oli määrata ravi tõhusus ja tuvastada patsientide alarühmad, kes võivad Vyxeos liposomaalsest ravist kasu saada. Kaasati patsiendid vanuses 60–75-aastat, kellel oli äsja diagnoositud, patoloogiliselt kinnitatud ÄML. Patsientide ECOG-staatus pidi olema ≤ 2 , seerumi kreatiniini sisaldus $< 2,0$ mg/dl, üldbilirubiin $< 2,0$ mg/dl, seerumi ALAT ja ASAT $< 3x$ normi ülempiirist ning vasaku vatsakese väljutusfraktsioon $\geq 50\%$.

Uuringu rühmad ja alarühmad:

- Vyxeos Liposomal: n=86 (1 patsient ei saanud uuringuravimit)
 - Kõrge risk: n=61
 - Sekundaarne ÄML: n=33
- 7+3: n=41
 - Kõrge risk: n=29

	<p>○ Sekundaarne ÄML: n=19</p> <p>Kõrge risk oli defineeritud kui vanus ≥ 70 aastat, sekundaarne ÄML või kompleksne karüotüüp (≥ 3 klonaalset kõrvalekallet). Sekundaarne ÄML (sÄML) määratleti kui eelnev hematoloogiline häire, tavaliselt koos müelodüsplastilise sündroomiga, müeloproliferatiivse neoplasmiga, või eelnev tsütotoksiline ravi mittehematoloogilise pahaloomulise kasvaja vastu.</p> <p>Algtaseme näitajad olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Keskmise vanus oli mõlemas rühmas 68 aastat. Meespatsiente oli Vyxeos Liposomal rühmas 62% ja 7+3 rühmas 61%. Sarnane osa patsientidest (vastavalt 39% vs 37%) oli eelnevalt saanud ravi hüpomütüleerivate ainetega.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p><u>Induktsioonravi</u></p> <p>Patsiendid võisid saada kuni 2 tsüklit induktsioonravi, et saavutada täielik remissioon (CR) või CR mittetäieliku neutrofiilide või trombotsüütide taastumisega (CRi).</p> <p>Vyxeos't manustati 90-minutilise infusioonina päevadel 1, 3 ja 5 annuses 100 ühikut/m² (vastab 44 mg/m² daunorubitsiinile ja 100 mg/m² tsütarabiinile).</p> <p>Teist induktsioonravi tsüklit vajavatel patsientidel manustati sama annus 1. ja 3. päeval.</p> <p><u>Konsolidatsioonravi</u></p> <p>CR/CRi saavutanud patsiendid võisid saada kuni 2 tsüklit konsolidatsioonravi.</p> <p>Vyxeos't manustati päevadel 1 ja 3 annuses 100 ühikut/m² (vastab 44 mg/m² daunorubitsiinile ja 100 mg/m² tsütarabiinile).</p> <p>Saadud induktsioon- ja konsolidatsioonravi tsüklite arv sõltus patsiendi ravivastusest (CR või CRi), kinnitatuna luuüdi hinnanguga.</p> <p>Allogeenne tüvirakkude siirdamine viidi läbi arsti äranägemisel.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p><u>Induktsioonravi</u></p> <p>Patsiendid võisid saada kuni 2 tsüklit induktsioonravi. Tsütarabiini manustati pideva infusioonina 7 päeva jooksul annuses 100 mg/m² ööpäevas; daunorubitsiini manustati annuses 60 mg/m² 1.-3. päeval.</p> <p><u>Konsolideeriv ravi</u></p> <p>Arsti otsusel kas tsütarabiin manustatuna pideva infusioonina 5 kuni 7 päeva jooksul annuses 100 kuni 200 mg/m² ööpäevas koos või ilma daunorubitsiiniga; või keskmises annus tsütarabiin (1,0-1,5g/m²/doos).</p> <p>Allogeenne tüvirakkude siirdamine viidi läbi vastavalt arsti otsusele</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Kuni 4 ravitsüklit.</p> <p>Jälgimisaeg 2 aastat.</p>
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	<p>Täielik ravivastus (CR+CRi)</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemused	<p>sÄML alampopulatsioonis saavutasid Vyxeos Liposomal rühmas rohkem patsiente täieliku ravivastuse (CR+CRi) võrreldes kontrollrühmaga: 57,6% (19/33) vs 31,6% (6/19); p=0,06.</p>

4.2.7 Teised tulemusnäitajad	CR+CRi kestus, EFS ja OS.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Mediaan OS ravikavatsuslikus populatsioonis oli Vyxeos Liposomal rühmas 14,7 vs 12,9 kuud kontrollrühmas. Statistiliselt olulist paranemist täheldati sÄML-i patsientide alarühmas, kellel oli mediaan OS vastavalt 12,1 ja 6,1 kuud (HR=0,46; P=0,01) (Joonis 11).</p> <p>F Overall Survival sAML Patients</p>  <p>Deaths / N Median in Months</p> <p>7+3:sAML 18 / 19 6.1 (1.4, 7.5)</p> <p>CPX-351:sAML 23 / 33 12.1 (9.1, 17.5)</p> <p>Logrank P-value = .01</p> <p>Months from randomization</p> <p>Joonis 11. OS sekundaarse ÄML alarühmas</p> <p>Mediaan EFS oli 6,5 kuud Vyxeose Liposomal rühmas ja 2,0 kuud kontrollrühmas. sÄML alarühmas oli EFS vahe statistiliselt oluline: mediaan 4,5 vs 1,3 kuud, HR=0,59; P=0,08) (Joonis 12).</p> <p>Keskmine ravivastuse kestus oli mõlemas rühmas sarnane (8,9 vs 8,6 kuud).</p> <p>C Event-free Survival sAML Patients</p>  <p>Events / N Median in Months</p> <p>7+3:sAML 18 / 19 1.3 (1.1, 1.8)</p> <p>CPX-351:sAML 29 / 33 4.5 (1.5, 10)</p> <p>Logrank P-value = .08</p> <p>Months from randomization</p> <p>Joonis 12. EFS sekundaarse ÄML alarühmas</p>

4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus	
<p>Väga sage ($\geq 1/10$)</p> <p>Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)</p>	Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed/ esinemissagedus (%)
	Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage Infektsioon (78,1)
	Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage Febriilne neutropeenia (63,5) Sage Trombotsütopeenia (4,5) Neutropeenia (3,7) Aneemia (3,2)
	Immuunsüsteemi häired	Väga sage Ülitundlikkus (sealhulgas lööve) (66,9)
	Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage Tuumori lüüsi sündroom (7,5)
	Psühhiaatrilised häired	Väga sage Unehäired (25,1) Ärevus (17,3) Deliirium (15,5)
	Närvisüsteemi häired	Väga sage Peavalu (32,3) Pearinglus (23,2)
	Silma kahjustused	Väga sage Nägemise halvenemine (10,4)
	Südame häired	Väga sage Kardiotoksilisus (72) Arütmia (30,4) Valu rindkeres (17,6)
	Vaskulaarsed häired	Väga sage Verejooks (69,1) Hüpotensioon (23,7) Hüpertensioon (17,3)
	Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage Düspnoe (36,5) Kõha (33,9) Pleuraefusioon (13,9)
	Seedetrakti häired	Väga sage Iiveldus (51,7) Kõhulahtisus/koliit (49,9) Mukosiit (49,9) Kõhukinnisus (42,7) Kõhuvalu (36,3) Isu vähenemine (33,9) Oksendamine (27,7) Sage Düspepsia (9,6)
	Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage Sügelus (17,3) Hüperhidroos (10,1) Sage Õine higistamine (8,3) Alopeetsia (3,2)
	Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga sage Lihaskoe valu (44,5)
	Neerude ja kuseteede häired	Väga sage Neerupuudulikkus (10,4)

	Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage Turse (52,3) Kurnatus (46,4) Külmavärinad (31,2) Palavik (29,6)
Rasked kõrvaltoimed	Organsüsteemi klass	3. kuni 5. astme kõrvaltoimed / esinemissagedus (%)
	Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage Infektsioon (58,7)
	Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage Febriilne neutropeenia (62,4) Sage Trombotsütopeenia (3,7) Neutropeenia (3,5) Aneemia (2,1)
	Immuunsüsteemi häired	Sage Ülitundlikkus (sealhulgas lööve) (9,1)
	Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage Tuumori lüüsi sündroom (2,7)
	Psühhiaatrilised häired	Sage Deliirium (2,4)
	Närvisüsteemi häired	Sage Peavalu (1,1)
	Südame häired	Väga sage Kardiotoksilisus (18,7) Sage Arütmia (4,3) Valu rindkeres (1,9)
	Vaskulaarsed häired	Väga sage Verejooks (13,1) Sage Hüpertensioon (6,9) Hüpotensioon (4,5)
	Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage Düspnoe (13,1)
	Seedetrakti häired	Sage Kõhulahtisus/koliit (6,1) Kõhuvalu (2,9) Mukosiit (2,1) Isu vähenemine (1,6) Kõhukinnisus (1,1) Iiveldus (1,1)
	Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage Lihaskoe valu (5,1)
	Neerude ja kuseteede häired	Sage Neerupuudulikkus (6,4)
	Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage Turse (52,3) Kurnatus (46,4) Külmavärinad (31,2) Palavik (29,6)
Võimalikud tüsistused	Raske müelosupressioon Kardiotoksilisus Ülitundlikkusreaktsioonid	

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.

Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.

Raske müelosupressioon

Pärast Vyxeos liposomal'i raviannuse manustamist on patsientidel täheldatud rasket müelosupressiooni (sealhulgas surmaga lõppevaid infektsioone ja verejookse). Vyxeos liposomal'iga ravitavatel patsientidel on esinenud tõsiseid või surmaga lõppenud verejookse, sealhulgas surmaga lõppenud kesknärvisüsteemi verejookse seoses raske trombotsütopeeniaga.

Ravi eelselt tuleb hinnata vererakkude arve ja patsiente tuleb ravi ajal Vyxeos liposomal'iga hoolikalt hinnata müelosupressioonist põhjustatud võimalike kliiniliste tüsistuste suhtes.

Sügava neutropeenia ajal võib manustada profülaktilisi ravimeid infektsioonide ennetamiseks (sealhulgas antibakteriaalseid, viirusvastaseid ravimeid, seenevastaseid ravimeid) kuni ANC taastumiseni 500/ μ l või kõrgemal tasemel. Müelosupressiivsete tüsistuste tekkimisel tuleb kasutada sobivaid toetavaid meetmeid, nt infektsioonivastaseid ravimeid, kolooniaid stimuleerivaid faktoreid, vereülekandeid. Vererakkude arve tuleb regulaarselt jälgida kuni nende taastumiseni.

Kardiotoksilisus

Antratsükliinraviga kaasnev teadaolev risk on kardiotoksilisus.

Soovitav on teha ravieelne südame hindamine elektrokardiogrammiga (EKG) ja mitmevärvalise radionukliidangiograafia (*multi-gated radionuclide angiography*, MUGA) uuringuga või ehhokardiograafiaga (ECHO), eelkõige patsientidel, kellel on kardiotoksilisuse suurenemise riskitegureid. Südamefunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida. Südamefunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb ravi Vyxeos liposomal'iga lõpetada, välja arvatud, kui ravi alustamise või jätkamisega saavutatav kasu ületab sellega kaasnevat riski.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Daunorubitsiini ja tsütarabiini kasutamisel on esinenud tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaktilisi reaktsioone.

Mõõdukate ülitundlikkussümptomite (nt mõõdukas lööve, õhetus, kerge düspnoe, ebamugavustunne rindkeres) tekkimisel tuleb ravi lõpetada. Tuleb manustada intravenooset difenhüdramiini (20...25 mg või samaväärne) ja intravenooset deksametasooni (10 mg). Infusiooni ei tohi uuesti alustada. Patsiendi uuesti ravimisel tuleb Vyxeos liposomal'it manustada samas annuses ja sama kiirusega ning koos eelravimitega.

Raskete/eluohtlike ülitundlikkussümptomite korral (nt ravi vasopressoriga vajav hüpotensioon, angioödeem, bronhodilatatsioonravi vajav respiratoorne distress, generaliseerunud nõgestõbi) tuleb ravi lõpetada. Tuleb manustada intravenooset difenhüdramiini (20...25 mg) ja deksametasooni (10 mg) ning lisada epinefriini (adrenaliini) või bronhodilataatoreid, kui see on näidustatud. Mitte alustada infusiooni uuesti ja ravi mitte korrata. Ravi Vyxeos liposomal'iga tuleb alatiseks lõpetada. Patsiente tuleb jälgida kuni sümptomite kadumiseni.

Koenekroos

Daunorubitsiini on seostatud paikse koenekroosi tekkimisega ravimi ekstravasatsiooni kohal. Vyxeos liposomal'i kliinilistes uuringutes tekkis ühel juhul ekstravasatsioon, kuid nekroosi ei täheldatud. Vyxeos liposomal'i manustamisel tuleb hoolikalt vältida ravimi ekstravasatsiooni. Vyxeos

liposomal'i võib manustada ainult intravenoosselt. Mitte manustada intramuskulaarselt, intratekaalselt ega subkutaanselt.

Maksa- ja neerufunktsiooni hindamine

Maksakahjustus võib suurendada daunorubitsiini ja tsütarabiiniga seotud toksilisuse riski. Enne Vyxeos liposomal'i manustamist ja perioodiliselt ravi ajal on soovitatav hinnata traditsiooniliste kliiniliste laborianalüüsidega maksafunktsiooni. Vyxeos liposomal'i kasutamisega patsientidel, kelle ravieelne seerumi bilirubiinitase on üle 50 µmol/l või lõppstaadiumis neeruhaigus, mille korral saadakse dialüüsi, kogemused puuduvad. Vyxeos liposomal'i võib kasutada raske maksakahjustusega patsientidel vaid sel juhul, kui sellest saadav kasu ületab kaasnevaid riske.

Laboratoorsed analüüsid

Vyxeos liposomal võib kutsuda esile sekundaarse hüperurikeemia seoses leukeemiarakkude kiire lüüsisga. Tuleb jälgida vere kusihappetasemeid ja hüperurikeemia tekkimisel alustada sobivat ravi.

Anamneesis Wilsoni tõbi või muu vasega seotud häire

Üks viaal sisaldab 100 mg vaskglükonaati, mis vastab 14 mg puhtale vasele. Vyxeos liposomal'i võib kasutada patsientidel, kellel on esinenud Wilsoni tõbe või muud vasega seotud häiret ainult sel juhul, kui sellest saadav kasu ületab kaasnevaid riske. Ägeda vasemürgistuse tunnuste või sümptomite korral tuleb patsiendil ravi Vyxeos liposomal'iga lõpetada.

Immunosupressiivsed toimed / suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele

Elusviiruste või nõrgestatud elusviirustega vaktsiinide manustamine keemiaravi ravimite tõttu nõrgenenud immuunsusega patsientidele võib kutsuda esile tõsiseid või surmaga lõppevaid infektsioone. Vyxeos liposomal'i saavate patsientide vaktsineerimist elusvaktsiiniga tuleb vältida. Surmatud või inaktiveeritud viirustega vaktsiine võib manustada; kuid immuunvastus neile vaktsiinidele võib olla vähenenud.

Seedetrakti limaskesta põletik ja kõhulahtisus

Tuleb võtta arvesse, et intensiivse keemiaraviga sageli kaasnev seedetrakti limaskesta põletik ja/või kõhulahtisus võib samal ajal võetavate suukaudsete ravimite imendumist oluliselt mõjutada.

Kardiotoksilised ained

Kardiotoksiliste ainete samaaegne kasutamine võib suurendada kardiotoksilisuse riski. Vyxeos liposomal'i kasutamine patsientidel, kellele on varem manustatud doksorubitsiini, suurendab kardiotoksilisuse riski (vt lõik 4.4). Vyxeos liposomal'i võib manustada kombinatsioonis teiste kardiotoksiliste ainete ja ainult patsiendi südamefunktsiooni hoolikalt jälgimisel.

Hepatotoksilised ained

Hepatotoksilised ravimid võivad kahjustada maksafunktsiooni ja suurendada toksilisust. Kuna daunorubitsiini metaboliseeritakse maksas, võivad samaaegselt kasutatavate ravimite poolt maksafunktsioonis esilekutsutud muutused mõjutada Vyxeos liposomal'i metabolismi, farmakokineetikat, terapeutilist efektiivsust ja/või toksilisust. Vyxeos liposomal'i manustamisel koos hepatotoksiliste ainete ja/või teiste ravimitega tuleb maksafunktsiooni sagedamini jälgida.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

-

5. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

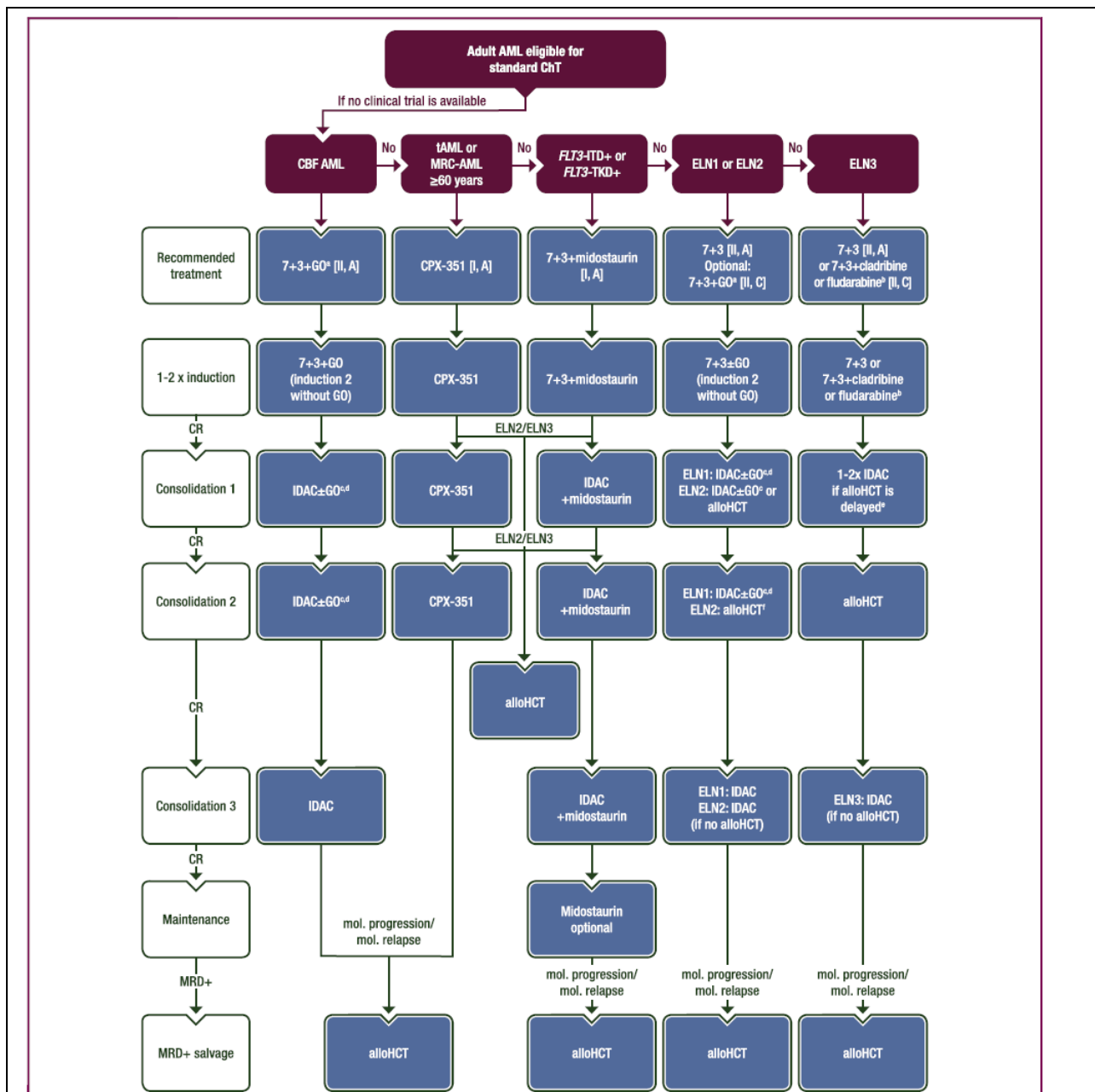
Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Tervishoiuteenus	Kood 305R	
2.		
3.		

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. ESMO <i>(European Society for Medical Oncology)</i> (Heuser et al., 2020)	2020	<p>- Vyxeos Liposomal on eelistatud induktsioon- ja konsolidatsioonraviks ≥ 60-aastastel patsientidel, kellel on diagnoositud t-ÄML või ÄML-MRC ja kes on intensiivseks keemiaravi sobilikud. Vyxeos on heaks kiidetud ≥ 18-aastaste t-ÄML ja ÄML-MRC patsientide raviks. Vyxeos on Euroopas heaks kiidetud sõltumata täiskasvanud patsiendi vanusest, kuigi randomiseeritud või edasivaatavaid uuringuid nooremate patsientide kohta ei ole veel publitseeritud.</p> <p>- Vyxeos Liposomal on soovitatud ka <i>FLT3</i>-ITD- või <i>FLT3</i>-TKD-positiivse t-ÄML ja ÄML-MRC raviks, kuna Vyxeos näitas selles alamrühmas kõrget efektiivsust (mediaan OS 10,25 kuud vs 4,6 kuud kontrollrühmas).</p>	Kõrgeim soovitus tase: I,A Soovituse taset pole eraldi välja toodud

		<p>- <i>FLT3</i>-ITD- või <i>FLT3</i>-TKD-positiivsetele patsientidele on soovitatud 7+3 + midostauriin induktsioonravi, konsolidatsiooniks tsütarabiin + midostauriin. Võimalusel teostada alloHSCT,</p> <p>- ELN2/3 patsientidele (keskmine/ mittedoodne risk) on soovitatud induktsiooniraviks:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 7+3 ○ 7+3+kladriibiin või fludarabiin <p>Seejärel alloHSCT või konsolidatsiooniks 1-2 tsüklit tsütarabiini ja seejärel alloHSCT.</p> <p>Vt ka Joonis 13.</p>	<p>Kõrgeim soovitusetase: I,A</p> <p>II,A II,C</p>
<p>2. ELN (European LeukemiaNet) (Döhner et al., 2022)</p>	<p>2022</p>	<p>-Vyxeos Liposomal on loetletud kui t-ÄML ja müelodüsplaasiaga-seotud ÄML ravivalik intensiivse keemiaravi sobilikel patsientidel</p>	-
		<p>-FLT3 mutatsioon: induktsioonraviks 7+3 + midostauriin, konsolidatsiooniks 3-4 tsüklit tsütarabiin + midostauriin, säilitusravi midostauriiniga</p> <p>-Puudub FLT3 mutatsioon: induktsioonraviks 7+3, konsolidatsiooniks 3-4 tsüklit tsütarabiini, säilitusravi asatsitidiiniga</p>	-



Joonis 13. ESMO ravialgoritm esmaselt diagnoositud ÄML 1. rea raviks (keemiaravi sobilikud patsiendid)

7+3, 7 päeva standardannuses tsütarabiin + 3 päeva daunorubitsiin; 7+3+GO, 7+3 skeem ja 1-3 päeva GO; alloHCT, allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine; AML, äge müeloidleukeemia; autoHCT, autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine; CBF, *core binding factor*; ChT, keemiaravi; CPX-351, liposomaalne daunorubitsiin ja tsütarabiin; CR, täielik remissioon; ELN1,2,3, *European LeukaemiaNet* vastavalt soodne, keskmine ja mittesoodne risk; GO, gemtuzumab-osogamitsiin; IDAC, keskmises annuses tsütarabiin; MACE, amsakriin, tsütarabiin, etoposiid; MIDAC, mitoksantroon, keskmises annuses tsütarabiin; mol., molekulaarne; MRC-AML, ÄML koos müelodüsplaasiaga seotud sütogeneetiliste muutustega; MRD+, mõõdetava jääkhaiguse positiivne; tAML, raviga seotud ÄML; TKD, türosiin-kinaasi domeen.

Alamrühmad on järjestatud hierarhiliselt vasakult paremale ja soovitusel on samuti prioriteeritud vasakult paremale.

^a GO kui blastid on CD33+.

^b Kladrabiin või fludarabiin valikuline patsientidel vanuses <60 aastat; ei ole ÄML näidustusel registreeritud.

^c GO valikuline 1-2 konsolidatsiooniks CBF-, ELN1 ja ELN2 patsientidel; võib GO piirata patsientidele vanuses <60-65 aastat.

^d Alternatiivselt autoHCT.

^e Kaaluda MACE/MIDAC kui alloHCT ei ole võimalik.

^f IDAC või autoHCT, kui alloHCT ei ole võimalik.

5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

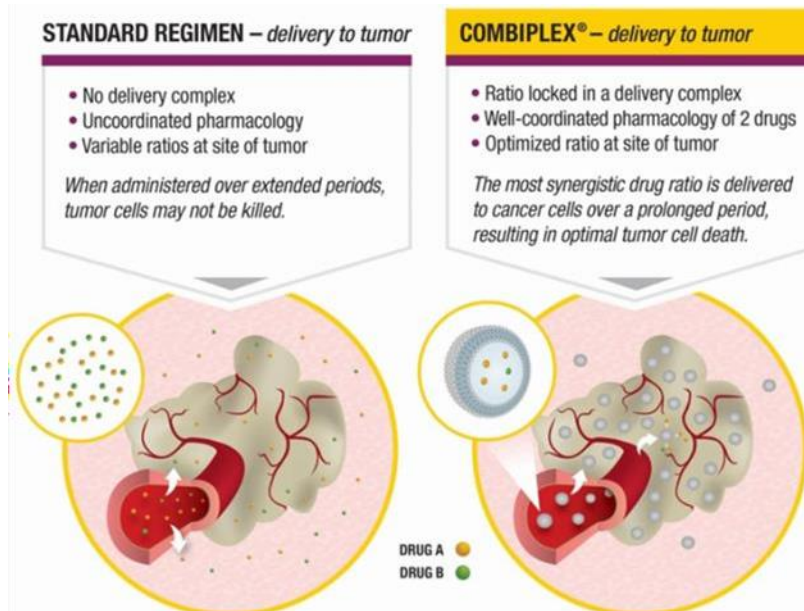
Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Sekundaarne ÄML on seotud halvimate ravitulemustega ÄML populatsioonis. Viimase 40 aasta jooksul ei ole ravistandard muutunud: **keemiaravi-sobilikel patsientidel kasutatakse esmase ravina tsütarabiini ja antratsükliini (daunorubitsiin või idarubitsiin) kombinatsiooni.** Kliinilises praktikas kasutatavad annustamisrežiimid võivad olla erinevad, kuid kõige rohkem kasutatav induktsioonirežiim on "7+3" (7 päeva tsütarabiini ja 3 päeva daunorubitsiini) või "10+3" (10 päeva tsütarabiini ja 3 päeva daunorubitsiini) (Döhner, 2015). Levinud konsolideerimisrežiimid on "5+2" (5 päeva tsütarabiini ja 2 päeva daunorubitsiini), kõrges annuses tsütarabiin (HiDAC), ja "7+3" (Kim, 2014). Eesti kliinilises praktikas on enimkasutatud 7+3 skeem.

On leitud, et **tsütarabiini ja daunorubitsiini maksimaalne kasvjavastane toime saavutatakse molaarsuhtega 1:5** (Lim, 2010; Kim, 2011). Sellist sünergilist suhet aga on raske säilitada, kui tsütarabiini ja daunorubitsiini manustatakse eraldi (Tardi, 2009; Feldman, 2012; Mayer, 2006). Eraldi manustamise korral on toimeainete kohaletoimetamine ja elimineerimine organismis erinev ja üksteisest sõltumatu; seega muutub molaarsuhe pidevalt ja on ettearvamatu (Liboiron, 2016). Suutmatus kontrollida ravimite molaarsuhet võib tuua kaasa terapeutilise aktiivsuse kadumise (Liboiron, 2016), mis viib retsidiivi, varajase suremuse ja langenud elukvaliteedini.

Vyxeos Liposomal on liposomaalne preparaas, mis on spetsiaalselt loodud kasutades **Combiplex tehnoloogiat, et kontrollida daunorubitsiini ja tsütarabiini kohaletoimetamist sünergilises (1:5) molaarsuhtes**, viies mõlema ravimi fikseeritud kontsentratsioonid samaaegselt leukeemiarakkudesse 24 tunni jooksul pärast *in vivo* manustamist (Joonis 14).



Joonis 14. Combiplex tehnoloogia (Tardi, 2009; Lim, 2010)

Vyxeos® Liposomal'i ainulaadne toimemehhanism on spetsiaalselt välja töötatud selleks, et optimeerida ravi efektiivsust ja see koosneb neljast põhielemendist:

- **Sünergiline 1:5 molaarsuhe:** daunorubitsiini ja tsütarabiini fikseeritud 1:5 molaarsuhe on *in vitro* osutunud sünergiliseks ja maksimeerib efektiivsust mitme kasvaja rakuliini puhul (Tardi, 2009).
- **Eelistatud omastamine:** *in vitro* uuringud näitavad, et negatiivselt laetud Vyxeos® liposoom interakteerub retseptoritega, mida leukeemilised rakud üleekspressivad, mille tulemuseks on suurem rakkude omastamine (*uptake*) võrreldes normaalsete lümfotsüütide rakkudega (Lim, 2010).
- **Pikaajaline kohaletimetamine:** Liposomaalne kapseldamine säilitab daunorubitsiini ja tsütarabiini sünergilise suhte pikema aja jooksul – 24 tunni jooksul pärast manustamist (Tardi, 2009).
- **Kõrge kontsentratsioon:** Vyxeos® liposoomid akumuleeruvad ja püsivad lümfotsüütides kõrgetes kontsentratsioonides, nagu on näidatud loomamudelites (Lim, 2010).

Liposomaalse formulatsiooni paremust üle 7+3 skeemi tõestati III faasi randomiseeritud kontrollitud uuringus (Lancet, 2018; Lancet 2021):

- **Oluliselt kõrgem remissioonimäär (CR või CRi):** 47,7% vs 33,3% (p=0,016)
- **Oluliselt pikem mediaan OS:** 9,56 kuud vs 5,95 kuud (HR 0,69; 95% CI 0,52–0,90; p=0,003)
- **5-aasta elumus rohkem kui kahekordne:** 18% vs 8%
- **Varajane suremus oli Vyxeose rühmas madalam:** 30-päeva suremus 6% vs 11% ja 60-päeva suremus 14% vs 21%.
- **Rohkem patsiente läbis HSCT:** 35% vs 25%. See on oluline, kuna HSCT on potentsiaalselt tervistav ravivariant.
- **Mediaan OS pärast HSCT oli Vyxeos Liposomal rühmas oluliselt parem:** 5-aastase analüüsi ajal oli mOS Vyxeose rühmas saavutamata võrreldes 10,25 kuuga 3+7 rühmas (HR 0,51; 95% CI 0,28–0,90). See viitab Vyxeose potentsiaalselt paremale ravivastusele võrreldes 7+3 skeemiga.
- **Kõrvaltoimete üldine esinemismäär oli ravirühmade vahel sarnane** vaatamata sellele, et Vyxeos Liposomal ravi mediaanne kestus oli pikem. Kõrvaltoimete esinemismäär patsiendi-aasta kohta oli Vyxeos Liposomal rühmas madalam (76% vs 87%).

Vyxeos Liposomal efektiivsus- ja ohutusandmed põhinevad kvaliteetsel tõendusmaterjalil:

- III faasi registreerimisuuring on paremuuring, mis võrdles Vyxeos Liposomal'it kliinilises praktikas kasutatava standardraviga.
- Uuringu peamine tulemusnäitaja oli üldine elumus, mitte surrogaat-tulemusnäitaja. OS tulemuste kohta on olemas pikaajalised (5-aasta) tulemused.
- Uuring hindas Vyxeos Liposomal efektiivsust populatsioonis vanuses >60 aastat. Selles vanuserühmas on ÄML-MRC ja t-ÄML rohkem levinud, moodustades 24–56%-i kõikidest ÄML diagnoosidest; võrdlusena nooremate patsientide hulgas on ÄML-MRC ja t-ÄML esinemissagedus ca 8% (Stone, 2015; DeAngelo, 2016). Seega on oluline hinnata efektiivsust selles kõrge riskiga ÄML patsiendigrupis.

- III faasi uuringu tulemusi toetavad II faasi uuringu (Study 204) tulemused sÄML alarühmas (Lancet, 2014).
- Vyxeos Liposomal oli efektiivne ka patsientidel, kes 7+3 ravi ebaõnnetumise korral vahetasid ravi Vyxeos'ele: 10-st ravi vahetanud patsiendist 4 saavutasid ravivastuse ja nende elumus oli rohkem kui 12 kuud (Lancet, 2014).
- Eelkliinilised andmed demonstreerivad Vyxeos Liposomal selektiivset toimet luuüdi tasandil ja leukeemiarakkude suhtes.
- Üleüldiselt omab Vyxeos Liposomal kõrget terapeutilist väärtust ning on tõhus ravimeetod sekundaarse ÄML-i populatsioonis, kus ravivõimalused on siiani olnud piiratud.

Kolmes reaaluuringus on hinnatud minimaalset residuaalset haigust (MRD) Vyxeos Liposomal raviga ning leitud, et patsientide hulgas, kelle MRD staatus oli hinnatav, esines remissiooni saavutanud patsientide hulgas ligikaudu 50%-il MRD-negatiivsus (Chiche, 2021; Guolo, 2020; Rautenberg, 2021) MRD-negatiivsus on ÄML-i tugev prognostiline näitaja, mida seostatakse vähenenud retsidiivi riskiga ja pikaajalise elumusega (sh pärast HSCT) (Schuurhuis, 2018; Freeman, 2013; Walter 2015). Vyxeos'ega ravitud patsientide hulgas on arvestatav osakaal täieliku ravivastuse ja MRD-negatiivsusega patsiente, mis viitab potentsiaalselt parema ravivastuse saavutamisele, mis panustab pikemasse elumusse.

Samad reaaluuringud on kinnitanud Vyxeos'e efektiivsust kliinilises praktikas (Tabel 5). Lisaks kinnitavad need Vyxeos'e efektiivsust laiemas vanusevahemikus, võrreldes III faasi uuringuga, mis kaasas patsiente vanuses 60-75 aastat.

Tabel 5. Vyxeos Liposomal III faasi uuringu tulemused võrreldes Vyxeos ühe rühmaga reaaluuringute tulemustega

Uuring	Vanusevahemik	OS (kuud)	Mediaan jälgimisaeg	HSCT läbijate osakaal	Remissioon (CR+CRi)
III faasi uuring (n=153) (Lancet, 2021)	60-75	9,3 kuud	20,7 kuud	35%	48%
Prantsusmaa (n=103) (Chiche, 2021)	20-83	16,1 kuud	8,6 kuud	35%	59%
Itaalia (n=71) (Guolo, 2020)	52-79	Saavutamata	11 kuud	28%	70%
Saksmaa (n=188) (Rautenberg, 2021)	26-80	21 kuud	9,3 kuud	62%	47%

Vyxeos Liposomal kombineerib daunorubiini ja tsütarabiini 1:5 molaarsuhtes, tagades seeläbi optimaalse ja sünergilise molaarsuhte ja tõstes ravi efektiivsust. Võrreldes nende toimeainete eraldi manustamisega saavutatakse Vyxeos liposomaalse raviga pikem üldine elumus ja kõrgem remissioonimäär; need omakorda loovad paremad eeldused HSCT läbimiseks. Vyxeos Liposomal pikendab oluliselt ka HSCT-järgset elumust, mis võib tuleneda

Vyxeose paremast ravivastusest. Reaal-elu uuringud kinnitavad, et Vyxeos'e efektiivsus kliinilises praktikas on sarnane või parem kui III faasi uuringus.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Ravi Vyxeos liposomal'iga tuleb alustada ja jälgida keemiaravi ravimite kasutamise alal kogunud arsti järelevalve all.

Vyxeos liposomal'i annustamisviis erineb daunorubitsiini süstelahuse ja tsütarabiini süstelahuse manustamisest ning seda ei tohi vahetada teiste daunorubitsiini ja/või tsütarabiini sisaldavate ravimitega.

Vyxeos liposomal'i annustamine põhineb patsiendi kehapindalal Tabel 6 kohaselt. Maksimaalselt võib teha 2 induktsioonravi kuuri ja 2 konsolideeriva ravi kuuri vastavalt patsiendi ravivastusele ja ravi taluvusele.

Tabel 6. Vyxeos Liposomal annustamisskeem

Ravi	Annustamisskeem
Esimene induktsioon	daunorubitsiin 44 mg/m ² ja tsütarabiin 100 mg/m ² 1., 3. ja 5. päeval
Teine induktsioon	daunorubitsiin 44 mg/m ² ja tsütarabiin 100 mg/m ² 1. ja 3. päeval
Konsolideerimine	daunorubitsiin 29 mg/m ² ja tsütarabiin 65 mg/m ² 1. ja 3. päeval

Vyxeos liposomal'i tuleb manustada pideva intravenoosse infusioonina 90 minuti jooksul infusioonipumba abil keskse veenikateetri või perifeerselt sisestatud keskse kateetri kaudu.

Enne ravi alustamist Vyxeos liposomal'iga tuleb kaaluda hüperurikeemiavastast ravi (nt allopurinooliga).

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	SA Tartu Ülikooli Kliinikum SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Induktsioon toimub statsionaaris ja konsolidatsioon kas statsionaaris või päevaravis. See on kooskõlas Vyxeos Liposomal III faasi uuringu täiendava analüüsi andmetega (Kolitz, 2019), mille kohaselt:

	<ul style="list-style-type: none"> • 1. konsolidatsiooni tsükkel toimus 51% juhtudel täiesti ambulatoorselt ja 49% juhtudel vähemalt osaliselt statsionaarselt (st vähemalt 1 manustamine statsionaaris). • 2. konsolidatsiooni tsükkel toimus 61% juhtudel täiesti ambulatoorselt ja 39% juhtudel vähemalt osaliselt statsionaarselt.
<p>7.3 Raviarve eriala</p> <p><i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	Hematoloogia
<p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks</p> <p><i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i></p>	Minimaalselt manustatakse ühele patsiendile 1 annus ravimit (2 viaali, eeldades kehapindalaks 1.8 m ²) ja maksimaalselt 9 annust (10 viaali induktsioonravis + 8 viaali konsolidatsioonravis).
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</p> <p><i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i></p>	
Täiendav väljaõpe ei ole vajalik.	
<p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek</p> <p><i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i></p>	
Kõik ülalpool loetletud raviasutused on valmis teenust osutama.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Liposomaalset Vyxeos't ei ole varasemalt Eestis kasutatud. Pikaajaline kogemus on olemas tsütarabiini ja daunorubiitsiini kasutamisega erinevates ÄML keemiaravi skeemides.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-

8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta | 1 viaal 1 arve kohta

9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	3	10	30
2. aasta	4	10	40
3. aasta	5	10	50
4. aasta	5	10	50

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Eestis diagnoositakse keskmiselt 40 ÄML juhtu aastas (Tervise Arengu Instituut, 2022).

Sekundaarse ÄML esinemise kohta kohalikud andmed puuduvad. Kirjanduses on raporteeritud esinemismäär 18–26% (Østgård, 2015; Ziogas, 2011). Selle alusel võiks Eestis sekundaarse ÄML diagnoose olla 7–10 juhtu aastas.

Tegemist on üldjuhul eakate patsientidega, kellest intensiivse keemiaravi sobilikud on hinnanguliselt pooled. Seega on Vyxeos Liposomal raviks näidustatud patsientide arv 3–5 aastas.

Vastavalt Vyxeos Liposomal III faasi uuringule läbisid kõik patsiendid 1. induktsiooni kuuri, järgmisi kuure läbis oluliselt väiksem osakaal (Tabel 7). Vastavalt sellele on arvatud, et keskmiselt saab patsient 9,1 vialit ravikuuri kohta, prognoosis on arvestatud ümardatult 10 vialiga. Keskmiseks kehapindalaks on arvestatud 1,8 m².

Tabel 7. Vyxeos Liposomal induktsioon- ja konsolidatsioonifaasid läbinud patsientide osakaal III faasi uuringus

Faas	Annustamis-kordi faasis	Viaale faasis	Faasi läbinud patsientide osakaal	Kaalutud annuste arv
1. induktsioon	3	6	100%	6,0
2. induktsioon	2	4	31%	1,2
1. konsolidatsioon	2	4	32%	1,3
2. konsolidatsioon	2	4	15%	0,6
Keskmine vialide arv:				9,1

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviarvutuste vahel

9.4.1 Raviarvutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviarvutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
-------------------------	--	--

<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Hematoloogia</i>	60%
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Hemotoloogia</i>	40%

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetuslehel

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	<u>Induktsioon:</u> 2065 – hospitaliseerimine 5 päevaks (1. induktsioon) või 3 päevaks (2. induktsioon) <u>Konsolidatsioon:</u> Kas 2065 – hospitaliseerimine 3 päevaks või 3004 - Eriarsti korduv vastuvõtt + 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	2065 – Sisehaigused (hospitaliseerimine 5-7 päevaks tsütarabiini püsiinfusiooni manustamiseks) 7419 – Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	305R teenuse alt väheneb 7+3 skeemi kasutamine.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	Ei lisandu uusi ravijuhtusid.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u>	Ei
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u>	Ei
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Andmed puuduvad.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	-

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Teave on konfidentsiaalne, müügiloa hoidja esitab eraldi.		
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte		
Teave on konfidentsiaalne, müügiloa hoidja esitab eraldi.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (lifeyeargained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (qualityadjustedlifeyear, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
NICE https://www.nice.org.uk/guidance/ta552/documents/html-content-3	2018	Kulutõhusus võrreldes standardse keemiaraviga (daunorubiin + tsütarabiin) on NICE analüüsi tulemusel <50 000 GBP. NICE andis Vyxeos Liposomal soodustustaotlusele positiivse otsuse põhjendusega, et ravimitootja pakutud konfidentsiaalne allahindlus annab aktsepteeritava ICER tulemuse elupikendava ravi kohta.
SMC https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/liposomal-formulation-of-daunorubicin-cytarabine-vyxeos-full-smc2130/	2019	Ravimitootja baasjuhtumi analüüsi ICER/QALY tulemus oli 24 314 GBP võrreldes 7+3 keemiaraviga; QALY võit 1,31. Ravimitootja pakkus ka riskijagamis-skeemi (<i>Patient Access Scheme</i>). SMC tuvastas analüüsis ebakindlusi ja piiranguid, kuid andis Vyxeos Liposomal soodustustaotlusele positiivse otsuse põhjendusega, et kulutõhususmäär on aktsepteeritav arvestades olulist elumuskaasu ja potentsiaali olla „sild“ tervendava ravini (HSCT); lisaks vastab see SMC elulõpu ja ultra-harvik kriteeriumidele, mille korral on aktsepteeritav suurem ebakindlus majandusanalüüsis.
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Omaosaluse rakendamine ei ole põhjendatud.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Väärkasutamise tõenäosus puudub. Teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogia personal, kes on kogenud keemiaravi läbiviimisel ja ravi tüsistuste üksikasjadega, mis tagab teenuse optimaalse ja õige kasutamise.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Ravi on piiratud maksimaalselt 4 tsükliga (2 induktsioon- ja 2 konsolidatsioonravi tsükli). Iga tsükli järel hinnatakse ravivastust ja vajadust järgmise tsükli järele.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	III faasi uuringus tuvastati, et pikema üldise elumusega seotud tegurid olid parem ECOG staatus, soodsa või keskmise riskiga kariotüüp, madalam leukotsüütide arv ja kõrgem trombotsüütide arv (Lancet, 2021).
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	-
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	-

13. Kasutatud kirjandus

- Andreef, M., & Quidas-Cardama, A. (2013). Pathobiology of Acute Myeloid Leukemia in Hematology Basic Principles and Practice (13th Ed ed.).
- Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. May 1 2006;107(9):3481-5. doi:10.1182/blood-2005-09-3724
- Arber, D. A., & Erba, H. P. (2020). Diagnosis and Treatment of Patients With Acute Myeloid Leukemia With Myelodysplasia-Related Changes (AML-MRC). *American Journal of Clinical Pathology*, 154(6), 731-741. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa107>
- Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., . . . Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- Chiche E, Rahmé R, Bertoli S, et al. Real-life experience with CPX-351 and impact on the outcome of high-risk AML patients: a multicentric French cohort. *Blood Adv*. Jan 12 2021;5(1):176-184. doi:10.1182/bloodadvances.2020003159
- DeAngelo, D. J., Neuberg, D., Amrein, P. C., Berchuck, J. E., Wadleigh, M., Sirulnik, L. A., . . . Stone, R. M. (2014). A phase II study of the EGFR inhibitor gefitinib in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia Research*, 38(4), 430-434. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.10.026>
- Dicko A, Mayer LD, Tardi PG. Use of nanoscale delivery systems to maintain synergistic drug ratios in vivo. *Expert Opin Drug Deliv*. Dec 2010;7(12):1329-41. doi:10.1517/17425247.2010.538678
- Dombret, H., & Gardin, C. (2016). An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood*, 127(1), 53-61. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-604520>

- Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. Jan 26 2017;129(4):424-447. doi:10.1182/blood-2016-08-733196
- Döhner, H., Wei, A. H., Appelbaum, F. R., Craddock, C., DiNardo, C. D., Dombret, H., . . . Löwenberg, B. (2022). Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*, 140(12), 1345-1377. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>
- Döhner, H., Weisdorf, D. J., & Bloomfield, C. D. (2015). Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 373(12), 1136-1152. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1406184>
- Feldman EJ, Kolitz JE, Trang JM, et al. Pharmacokinetics of CPX-351; a nano-scale liposomal fixed molar ratio formulation of cytarabine:daunorubicin, in patients with advanced leukemia. *Leuk Res*. Oct 2012;36(10):1283-9. doi:10.1016/j.leukres.2012.07.006
- Freeman SD, Virgo P, Couzens S, et al. Prognostic relevance of treatment response measured by flow cytometric residual disease detection in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. Nov 10 2013;31(32):4123-31. doi:10.1200/jco.2013.49.1753
- Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. Nov 2011;47(17):2493-511. doi:10.1016/j.ejca.2011.08.008
- Guolo F, Fianchi L, Minetto P, et al. CPX-351 treatment in secondary acute myeloblastic leukemia is effective and improves the feasibility of allogeneic stem cell transplantation: results of the Italian compassionate use program. *Blood Cancer Journal*. 2020/10/06 2020;10(10):96. doi:10.1038/s41408-020-00361-8
- Heuser, M., Ofran, Y., Boissel, N., Brunet Mauri, S., Craddock, C., Janssen, J., . . . Buske, C. (2020). Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 31(6), 697-712. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018>
- Hulegårdh, E., Nilsson, C., Lazarevic, V., Garelius, H., Antunovic, P., Rangert Derolf, Å., . . . Lehmann, S. (2015). 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*, 90(3), 208-214. <https://doi.org/10.1002/ajh.23908>
- Kantarjian, H. (2016). Acute myeloid leukemia--major progress over four decades and glimpses into the future. *Am J Hematol*, 91(1), 131-145. <https://doi.org/10.1002/ajh.24246>
- Kayastha, N., Wolf, S. P., Locke, S. C., Samsa, G. P., El-Jawahri, A., & LeBlanc, T. W. (2018). The impact of remission status on patients' experiences with acute myeloid leukemia (AML): an exploratory analysis of longitudinal patient-reported outcomes data. *Support Care Cancer*, 26(5), 1437-1445. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3973-4>
- Kim, S. J., Cheong, J. W., Kim, D. Y., Lee, J. H., Lee, K. H., Kim, Y. K., . . . Min, Y. H. (2014). Role of induction and consolidation chemotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients. *Int J Hematol*, 100(2), 141-151. <https://doi.org/10.1007/s12185-014-1617-8>
- Kim HP, Gerhard B, Harasym TO, Mayer LD, Hogge DE. Liposomal encapsulation of a synergistic molar ratio of cytarabine and daunorubicin enhances selective toxicity for acute myeloid leukemia progenitors as compared to analogous normal hematopoietic cells. *Exp Hematol*. Jul 2011;39(7):741-50. doi:10.1016/j.exphem.2011.04.001
- Kolitz JE, Strickland SA, Cortes JE, et al. Consolidation outcomes in CPX-351 versus cytarabine/daunorubicin-treated older patients with high-risk/secondary acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2020 Mar;61(3):631-640. doi:10.1080/10428194.2019.1688320.
- Lancet, J. E., Uy, G. L., Cortes, J. E., Newell, L. F., Lin, T. L., Ritchie, E. K., . . . Medeiros, B. C. (2018). 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*, 36(26), 2684-2692.
<https://doi.org/10.1200/jco.2017.77.6112>
- Lancet, J. E., Uy, G. L., Newell, L. F., Lin, T. L., Ritchie, E. K., Stuart, R. K., . . . Cortes, J. E. (2021). CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*, 8(7), e481-e491.
[https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(21\)00134-4](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(21)00134-4)
- Liboiron, B., Louie, A. C., & Mayer, L. (2016). Nanoscale complexes - A novel nanotechnology-based platform to optimize combination cancer therapies: Rational development & improved delivery using combiplex®. 16.
- Lim WS, Tardi PG, Dos Santos N, et al. Leukemia-selective uptake and cytotoxicity of CPX-351, a synergistic fixed-ratio cytarabine:daunorubicin formulation, in bone marrow xenografts. *Leuk Res. Sep 2010;34(9):1214-23*. doi:10.1016/j.leukres.2010.01.015
- Mayer LD, Harasym TO, Tardi PG, et al. Ratiometric dosing of anticancer drug combinations: controlling drug ratios after systemic administration regulates therapeutic activity in tumor-bearing mice. *Mol Cancer Ther. Jul 2006;5(7):1854-63*. doi:10.1158/1535-7163.Mct-06-0118
- Medeiros, B. C., Satram-Hoang, S., Hurst, D., Hoang, K. Q., Momin, F., & Reyes, C. (2015). Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. *Ann Hematol*, 94(7), 1127-1138.
<https://doi.org/10.1007/s00277-015-2351-x>
- Oliai, C., & Schiller, G. (2020). How to address second and therapy-related acute myelogenous leukaemia. *Br J Haematol*, 188(1), 116-128. <https://doi.org/10.1111/bjh.16354>
- Oliva, E. N., Salek, S., Goswami, P., & Ionova, T. (2018). Impact of AML on Patients' Lives: The Value of HM-PRO Measurements. *Blood*, 132(Supplement 1), 5900-5900.
<https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-117600>
- Rautenberg C, Stölzel F, Röllig C, et al. Real-world experience of CPX-351 as first-line treatment for patients with acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J. Oct 4 2021;11(10):164*. doi:10.1038/s41408-021-00558-5
- Roman, E., Smith, A., Appleton, S., Crouch, S., Kelly, R., Kinsey, S., . . . Patmore, R. (2016). Myeloid malignancies in the real-world: Occurrence, progression and survival in the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network 2004-15. *Cancer Epidemiol*, 42, 186-198. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.03.011>
- Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018;131(12):1275-1291. doi:10.1182/blood-2017-09-801498
- Stone, R. M., Mazzola, E., Neuberg, D., Allen, S. L., Pigneux, A., Stuart, R. K., . . . Powell, B. (2015). Phase III open-label randomized study of cytarabine in combination with amonafide L-malate or daunorubicin as induction therapy for patients with secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 33(11), 1252-1257. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.57.0952>
- Tardi P, Johnstone S, Harasym N, et al. In vivo maintenance of synergistic cytarabine:daunorubicin ratios greatly enhances therapeutic efficacy. *Leuk Res. Jan 2009;33(1):129-39*. doi:10.1016/j.leukres.2008.06.028
- Tay, J., Daly, A., Jamani, K., Labelle, L., Savoie, L., Stewart, D., . . . Beattie, S. (2019). Patient eligibility for hematopoietic stem cell transplantation: a review of patient-associated variables. *Bone Marrow Transplant*, 54(3), 368-382. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0265-7>
- Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. PK30: Pahaloomuliste kasvajate haigestumuse vanuskordajad 100 000 elaniku kohta paikme ja soo järgi.

https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK30.px/table/tableViewLayout2/

- Tomaszewski EL, Fickley CE, Maddux L, et al. The Patient Perspective on Living with Acute Myeloid Leukemia. *Oncol Ther.* 2016;4(2):225-238. doi:10.1007/s40487-016-0029-8
- Ziogas DC, Voulgarelis M, Zintzaras E. A network meta-analysis of randomized controlled trials of induction treatments in acute myeloid leukemia in the elderly. *Clin Ther.* Mar 2011;33(3):254-79. doi:10.1016/j.clinthera.2011.04.004
- Vakiti A, Mewawalla P. Acute Myeloid Leukemia. StatPearls. StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
- Vardiman, J. W., Thiele, J., Arber, D. A., Brunning, R. D., Borowitz, M. J., Porwit, A., . . . Bloomfield, C. D. (2009). The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 114(5), 937-951. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-209262>
- Visser O, Trama A, Maynadié M, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer.* Nov 2012;48(17):3257-66. doi:10.1016/j.ejca.2012.05.024
- Walter RB, Gyurkocza B, Storer BE, et al. Comparison of minimal residual disease as outcome predictor for AML patients in first complete remission undergoing myeloablative or nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia.* Jan 2015;29(1):137-44. doi:10.1038/leu.2014.173
- Wiernik PH, Banks PL, Case DC, Jr., et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* Jan 15 1992;79(2):313-9.
- Østgård, L. S., Medeiros, B. C., Sengeløv, H., Nørgaard, M., Andersen, M. K., Dufva, I. H., . . . Nørgaard, J. M. (2015). Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*, 33(31), 3641-3649. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.60.0890>

Taotluse esitamise kuupäev	29.11.2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Nelli Ponomarjova</i> <i>allkirjastatud digitaalselt</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Mariken Ross</i> <i>allkirjastatud digitaalselt</i>