



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINAȚII (DAUNORUBICINUM+CYTARABINUM)

INDICAȚIE: tratamentul adulților cu leucemie mieloidă acută asociată cu terapia (t-LMA) nou-diagnosticată sau cu LMA cu modificări asociate mielodisplaziei (LMA-MAM)

Data depunerii dosarului

21.03.2024

Numărul dosarului

9521

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: COMBINAȚII (DAUNORUBICINUM+CYTARABINUM)
1.2. DC: Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1.3 Cod ATC: L01XY01
1.4 Data eliberării APP: 23 august 2018
1.5. Deținătorul de APP: Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, Irlanda
1.6. Tip DCI: DCI nou (orfan)
1.7. Forma farmaceutică: emulsie în ambalaj

Forma farmaceutică	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	44 mg+100 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon din sticlă care conține 44 mg daunorubicina și 100 mg citarabina

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 508/31.05.2024:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon din sticlă care conține 44 mg daunorubicina și 100 mg citarabina
Concentrație	44 mg+100 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	25.874,60
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	25.874,60

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicație terapeutică:

Vyxeos liposomal este indicat pentru tratamentul adulților cu leucemie mieloidă acută asociată cu terapia (t-LMA) nou-diagnosticată sau cu LMA cu modificări asociate mielodisplaziei (LMA-MAM).

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Vyxeos liposomal trebuie să fie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapeutice. Vyxeos liposomal are o posologie diferită de cea a daunorubicinei injectabile și a citarabinei injectabile, și nu trebuie să fie utilizat ca alternativă la alte medicamente care conțin daunorubicină și/sau citarabină.

Doze

Doza de Vyxeos liposomal se stabilește în funcție de aria suprafeței corporale a pacientului, conform următoarei scheme:

Tabelul 1: Doze și schemă terapeutică pentru Vyxeos liposomal

Terapia	Schema terapeutică
Prima inducție	daunorubicină 44 mg/m ² și citarabină 100 mg/m ² în zilele 1, 3 și 5
A doua inducție	daunorubicină 44 mg/m ² și citarabină 100 mg/m ² în zilele 1 și 3
Consolidare	daunorubicină 29 mg/m ² și citarabină 65 mg/m ² în zilele 1 și 3

Schema terapeutică recomandată pentru inducția remisiei

Schema terapeutică recomandată este Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg/m², administrat intravenos pe o durată de 90 de minute:

- în zilele 1, 3 și 5, ca primă terapie de inducție;
- în zilele 1 și 3, ca terapie de inducție ulterioară, dacă este necesară.

O terapie de inducție ulterioară poate fi administrată la pacienții care nu prezintă progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă. Pentru obținerea unui aspect normal al măduvei osoase pot fi necesare mai multe terapii de inducție. Evaluarea măduvei osoase după recuperarea de după terapia de inducție anterioară va determina dacă este necesară o terapie de inducție suplimentară. Tratamentul trebuie să continue atâta timp cât pacientul continuă să prezinte beneficiu terapeutic sau până la progresia bolii, până la maximum 2 terapii de inducție.

Schema terapeutică recomandată pentru consolidare

Primul ciclu de consolidare trebuie administrat la 5-8 săptămâni după începerea ultimei terapii de inducție. Schema terapeutică recomandată este Vyxeos liposomal 29 mg/65 mg/m², administrat intravenos pe o durată de 90 de minute:

- în zilele 1 și 3, ca terapii de consolidare ulterioare, dacă sunt necesare.

Terapia de consolidare este recomandată pentru pacienții care obțin remisia, care s-au recuperat până la o valoare a numărului absolut de neutrofile (NAN) > 500/μl și la care valoarea trombocitelor s-a restabilit până la o valoare mai mare de 50.000/μl, în absența toxicității inacceptabile. O terapie de consolidare ulterioară poate fi administrată la pacienții care nu prezintă progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă în intervalul de 5-8 săptămâni după începerea primei consolidări. Tratamentul trebuie să continue atâta timp cât pacientul continuă să prezinte beneficiu terapeutic sau până la progresia bolii, până la maximum 2 terapii de consolidare.

Modificări ale dozei recomandate pe durata tratamentului

Pacienții trebuie să fie monitorizați pentru decelarea răspunsului hematologic și a toxicităților. Administrarea dozelor trebuie să fie amânată sau întreruptă definitiv, dacă este necesar, conform descrierii de mai jos. Pacienților li



se poate administra medicație antiemetică și împotriva greței. Trebuie să fie luată în considerare o terapie antihiperuricemică (de exemplu, alopurinol) înainte de instituirea tratamentului cu Vyxeos liposomal.

Hipersensibilitate

În cazul simptomelor de hipersensibilitate ușoare (de exemplu, eritem facial ușor, erupție cutanată ușoară, prurit ușor), tratamentul trebuie oprit, iar pacientul trebuie supravegheat, inclusiv prin monitorizarea semnelor vitale. După dispariția simptomelor, tratamentul trebuie să fie reînceput lent, la un debit al perfuziei înjumătățit, și trebuie să se administreze difenhidramină (20-25 mg) intravenos și dexametazonă (10 mg) intravenos.

În cazul simptomelor de hipersensibilitate moderate (de exemplu, erupție cutanată moderată, eritem facial, dispnee ușoară, disconfort toracic), tratamentul trebuie oprit. Trebuie să se administreze difenhidramină (20-25 mg sau echivalent) intravenos și dexametazonă (10 mg) intravenos. Perfuzia nu trebuie reluată. Atunci când pacientul este tratat din nou, Vyxeos liposomal trebuie să fie administrat în aceeași doză, la același debit, cu premedicație.

În cazul simptomelor de hipersensibilitate severe/care pun viața în pericol (de exemplu, hipotensiune arterială care necesită terapie cu vasopresoare, angioedem, detresă respiratorie care necesită terapie bronhodilatatoare, urticarie generalizată), tratamentul trebuie oprit. Trebuie să se administreze difenhidramină (20-25 mg) intravenos și dexametazonă (10 mg) intravenos, iar dacă este indicat, trebuie să se adauge epinefrină (adrenalină) sau bronhodilatatoare. A nu relua perfuzia și nu se reîncepe tratamentul. Tratamentul cu Vyxeos liposomal trebuie oprit definitiv. Pacienții trebuie să fie monitorizați până când simptomele se remit.

Cardiotoxicitate

Se recomandă evaluarea funcției cardiace înainte de începerea tratamentului, în special la pacienții cu risc crescut de toxicitate cardiacă. Tratamentul cu Vyxeos liposomal trebuie să fie întrerupt la pacienții care dezvoltă semne sau simptome de cardiomiopatie, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile.

Doză omisă

Dacă este omisă, doza planificată trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema terapeutică trebuie ajustată corespunzător, menținând intervalul dintre administrări.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară [clearance-ul creatininei (ClCr) între 60 ml/min și 89 ml/min conform formulei Cockcroft-Gault (C-G)], moderată (ClCr între 30 ml/min și 59 ml/min) sau severă (ClCr < 30 ml/min). Nu există experiență cu Vyxeos liposomal la pacienți cu boală renală în stadiu terminal abordată terapeutic prin dializă.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu o valoare a bilirubinemiei mai mică sau egală cu 50 μmol/l. Nu există experiență cu Vyxeos liposomal la pacienți cu insuficiență hepatică ce determină o valoare a bilirubinemiei mai mare de 50 μmol/l. Vyxeos liposomal trebuie să fie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă numai dacă beneficiile depășesc riscurile.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).



Copii și adolescenți

În afara indicațiilor autorizate, Vyxeos liposomal a fost studiat la pacienții copii, adolescenți și tineri adulți, cu vârsta între 1 și 21 de ani cu LMA recidivantă. Din cauza dimensiunii limitate a acestor studii, nu este posibil să se concluzioneze că beneficiile utilizării depășesc riscurile. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Vyxeos liposomal este exclusiv pentru administrare intravenoasă. A nu se administra pe cale intramusculară, intratecală sau subcutanată.

Vyxeos liposomal se administrează prin perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 90 de minute. Este necesară precauție pentru a se asigura că nu se produce extravazarea, pentru a preveni riscul de necroză tisulară.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea sau diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: alte antineoplazice, combinații de antineoplazice, citarabină și daunorubicină.

Vyxeos liposomal este un preparat lipozomal care constă într-o combinație fixă de daunorubicină și citarabină într-un raport molar de 1:5. Studiile in vitro și in vivo au arătat că raportul molar de 1:5 maximizează activitatea antitumorală sinergică în LMA.

Daunorubicina are acțiune antimitotică și citotoxică, obținută prin formarea de complexe cu ADN-ul, inhibarea activității topoizomerazei II, inhibarea activității ADN-polimerazei, afectarea reglării expresiei genetice și producerea de radicali liberi cu efect de deteriorare a ADN-ului.

Citarabina este un antineoplazic specific pe faza ciclului celular, care poate afecta celulele numai în cursul fazei S a diviziunii celulare. Este convertită intracelular în citarabină-5-trifosfat (ara-CTP), care este metabolitul activ. Mecanismul de acțiune nu este complet înțeles, dar se pare că ara-CTP acționează în principal prin inhibarea sintezei ADN. Este posibil ca încorporarea în ADN și ARN să contribuie la citotoxicitatea citarabinei. Citarabina este citotoxică pentru culturile celulare proliferante de mamifere.

Lipozomii de Vyxeos liposomal au un timp de înjumătățire plasmatică prelungit după perfuzia intravenoasă, iar daunorubicina și citarabina din plasmă rămân încapsulate în lipozomi în proporție de peste 99 %. Vyxeos liposomal asigură administrarea unei combinații cu efect sinergic de daunorubicină și citarabină în celulele leucemice, pe o perioadă îndelungată. Pe baza datelor din studiile la animale, lipozomii de Vyxeos liposomal se acumulează și persistă în concentrații mari în măduva osoasă, unde sunt încorporați preferențial în stare intactă de celulele leucemice printr-un proces de înglobare activă. La șoarecii purtători de leucemie, lipozomii sunt încorporați de celulele leucemice într-o măsură mai mare decât de celulele medulare normale. După ce sunt internalizați, lipozomii de Vyxeos liposomal se degradează, eliberând daunorubicina și citarabina în mediul intracelular, ceea ce permite medicamentelor să își exercite sinergic activitatea antineoplazică.

Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Swixx Biopharma S.R.L., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI COMBINAȚII (DAUNORUBICINUM+CYTARABINUM) și DC Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică: „*Vyxeos liposomal este indicat pentru tratamentul adulților cu leucemie mieloidă acută asociată cu terapia (t-LMA) nou-diagnosticată sau cu LMA cu modificări asociate mielodisplaziei (LMA-MAM)*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată*”.

Leucemia mieloidă acută (LMA) - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Leucemia mieloidă acută (LMA) este un tip de cancer care își are originea în măduva osoasă, regiunea profundă a unor oase, responsabilă de formarea globulelor albe și roșii din sânge. Această boală este caracterizată de o evoluție rapidă, la care se referă termenul „acută” din denumirea sa. De obicei, se prezintă cu o creștere rapidă a numărului de globule albe anormale produse de măduva osoasă și care, ulterior, intră în fluxul sanguin, putând să se cantoneze în alte părți ale corpului, cum ar fi ganglionii limfatici, ficatul, splina, sistemul nervos central și testiculele.

Leucemia mieloidă acută este o boală biologic heterogenă care poate fi clasificată în 3 categorii distincte în funcție de ontogenia clinică: LMA de novo, care apare în absența unei expuneri identificate sau a unei tulburări prodromice ale celulelor stem (cum ar fi în MDS). LMA secundară (s-LMA) reprezintă transformarea unui diagnostic anterior de sindrom mielodisplazic (LMA-MRC) sau neoplasm mieloproliferativ (MPN). LMA indusă de terapie (t-LMA) se dezvoltă ca o complicație tardivă la pacienții cu expunere anterioară la terapii leucemogene. Recent, s-a descoperit că prezența mai multor mutații (în SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2, ASXL1, EZH2, BCOR sau STAG2) este specifică pentru diagnosticul de s-LMA.

În LMA, blasturile leucemice înlocuiesc celulele sanguine normale în măduva osoasă și în sângele periferic, ceea ce duce la anemie, neutropenie și trombocitopenie. Aceasta este asociată cu simptome de oboseală, dificultăți de respirație, vindecare perturbată a rănilor, infecții și sângerări. Dacă nu este tratată, LMA duce la deces în câteva săptămâni până la câteva luni.

Epidemiologie

Leucemia mieloidă acută (LMA) este cea mai frecventă formă de leucemie, reprezentând aproximativ 25% din toate leucemiile la adulți în lumea occidentală. Incidența brută anuală a LMA este de aproximativ 3,7 cazuri la 100.000 de persoane, iar numărul de cazuri noi pe an în Uniunea Europeană este estimat la 18.400. În 2008, numărul estimat de cazuri de LMA a fost de 53.486, iar prevalența după 5 ani de la diagnosticare a fost de 4,1 la 100.000.



Incidența LMA crește semnificativ odată cu vârsta, variind de la 1,8 cazuri la 100.000 de persoane sub 65 de ani la 17,6 cazuri la 100.000 de persoane peste 65 de ani. Mai mult de jumătate dintre persoanele cu LMA nou diagnosticată în țările dezvoltate au peste 65 de ani, cu o vârstă mediană la diagnostic de 67 de ani. LMA este mai frecventă la bărbați decât la femei.

Rata generală de supraviețuire la 5 ani pentru LMA este de 19%. Rata mortalității este puternic corelată cu vârsta: ratele de supraviețuire la 5 ani sunt între 3% și 8% pentru pacienții de 60 de ani și mai mari, comparativ cu rate de supraviețuire de până la 50% pentru pacienții mai tineri.

Management și tratament

Tratamentul ar trebui planificat cu intenție curativă ori de câte ori este posibil. Chimioterapia intensivă este împărțită într-o fază de inducție și una de consolidare. Candidații potențiali pentru transplantul alogen de celule stem (TACS) trebuie diagnosticați din timp sau în timpul inducției. De peste patru decenii, asocierea citarabinei (100 până la 200 mg/m²/zi) prin perfuzie continuă în zilele 1 până la 7 împreună cu daunorubicina (45 până la 60 mg/m² în zilele 1 până la 3 (cunoscută sub denumirea de regimul 7 + 3) a constituit coloana vertebrală a terapiei de inducție. Pentru pacienții care răspund la terapia de inducție, opțiunile post-remisie includ transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau terapia de consolidare (în UE, adesea cu citarabină în doze mari). Deși pacienții cu LMA care primesc TCSH prezintă în general un rezultat mai bun, puțini pacienți primesc acest tratament potențial curativ datorită factorilor precum vârsta înaintată, comorbiditățile și toxicitatea terapiei anterioare care împiedică continuarea tratamentului.

În UE (Uniunea Europeană), medicamentele aprobate includ decitabina (Dacogen), care este autorizată pentru tratamentul pacienților adulți cu LMA de novo sau secundară nou diagnosticată, conform clasificării OMS, care nu sunt candidați pentru chimioterapie standard de inducție. Azacitidina (Vidaza) este, de asemenea, autorizată pentru tratamentul pacienților adulți care nu sunt eligibili pentru HSCT cu LMA cu 20-30% blaști și displazie multilinie și cu LMA cu >30% blaști medulari, conform clasificării OMS.

În plus, diclorhidratul de histamină (Ceplene) este autorizat pentru pacienții adulți cu LMA în prima remisie tratați concomitent cu interleukină-2 (IL-2). Midostaurin (Rydapt) este autorizat în asociere cu terapie de inducție standard cu daunorubicină și citarabină și chimioterapie de consolidare cu citarabină în doze mari, urmată de terapie de întreținere cu agent unic de midostaurină pentru pacienții adulți cu LMA nou diagnosticată și care sunt pozitivi la mutația FLT3.

În cele din urmă, Mylotarg este autorizat în terapia combinată cu daunorubicină (DNR) și citarabină (AraC) pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 15 ani și mai mult care prezintă LMA de novo CD33 pozitivă netratată anterior, cu excepția leucemiei acute promielocitare (APL).

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Vyxeos liposomal în tratamentul adulților cu LMA nou diagnosticată a fost evaluată în cadrul unui singur studiu clinic controlat (Studiul 301), iar eficacitatea Vyxeos liposomal la pacienții copii și adolescenți pentru tratamentul LMA recidivantă a fost evaluată în cadrul unui singur studiu clinic AAML 1421.

Studiul 301 la pacienți cu LMA cu risc crescut netratată

Studiul 301 a fost un studiu de superioritate de fază 3, randomizat, multicentric, deschis, cu grupuri paralele, pentru evaluarea Vyxeos liposomal în comparație cu o combinație standard de citarabină și daunorubicină (7+3) la 309 pacienți cu vârsta cuprinsă între 60 și 75 de ani cu LMA cu risc crescut netratată. În studiu au fost incluși pacienți cu următoarele sub-tipuri de LMA: LMA asociată cu terapia (t-ALMA), LMA cu sindrom mielodisplazic (LMA SMD) și LMA cu leucemie mielomonocitară cronică (LMA LMMoC LMA) cu istoric documentat de sindrom mielodisplazic sau leucemie mielomonocitară cronică înainte de transformarea în LMA, și cu LMA *de novo* cu modificări cariotipice caracteristice mielodisplaziei (conform criteriilor OMS 2008).

Studiul a inclus 2 faze, 1) Faza de tratament, pe durata căreia pacienților li s-au administrat maximum 2 tratamente de inducție și 2 tratamente de consolidare și 2) o Fază de urmărire, care a început la 30 de zile după ultimul tratament de inducție sau consolidare și a continuat timp de 5 ani de la randomizare. Numărul de induceri și consolidări administrate fiecărui pacient a fost stabilit în funcție de răspunsul complet [complete response (CR)] sau răspunsul complet cu recuperare incompletă [complete response with incomplete recovery (CRi)], care au fost confirmate prin evaluarea măduvei osoase. Exclusiv în studiile clinice, Vyxeos liposomal 100 unități/m²/zi (echivalent cu 44 mg/100 mg/m²) a fost administrat intravenos timp de 90 de minute în zilele 1, 3 și 5 pentru primul tratament de inducție și în zilele 1 și 3 pentru pacienții care au avut nevoie de a doua inducție. A doua inducție a fost recomandată în cazul pacienților care nu au obținut CR sau CRi în primul tratament de inducție și a fost obligatorie în cazul pacienților care au obținut o reducere de peste 50 % a procentului de blaști. Terapia post-remisie cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) a fost permisă fie ca substitut al chimioterapiei de consolidare, fie după chimioterapia de consolidare. Pentru tratamentele de consolidare, exclusiv în studiile clinice, doza de Vyxeos liposomal a fost redusă la 65 unități/m²/zi (echivalent cu 29 mg/65 mg/m²) în zilele 1 și 3. În grupul 7+3, prima inducție a constat în administrarea de citarabină 100 mg/m²/zi în zilele 1-7 prin perfuzie continuă și administrarea de daunorubicină 60 mg/m²/zi în zilele 1, 2 și 3, în timp ce în a doua inducție și în consolidare citarabina a fost administrată în zilele 1-5, iar daunorubicina în zilele 1 și 2.

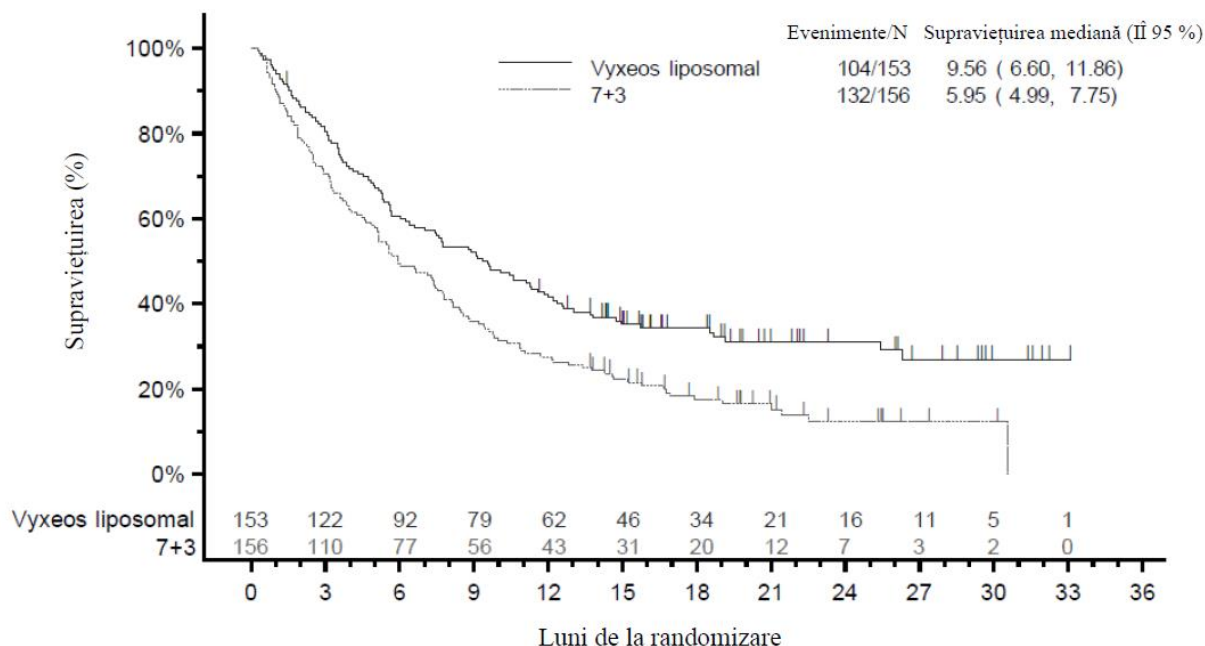
Aproximativ 153 de pacienți au fost randomizați în grupul cu Vyxeos liposomal, iar 156 de pacienți au fost randomizați în grupul de control 7+3. Pacienții randomizați au avut vârsta mediană de 68 de ani (interval de 60-75 de ani), 61 % au fost bărbați, iar 88 % au avut un status de performanță ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] de 0-1. La intrarea în studiu, 20 % aveau t-LAM, 54 % aveau LMA cu tulburare hematologică în antecedente, iar 25 % aveau LMA *de novo* cu anomalii citogenetice asociate cu mielodisplazia; 34 % fuseseră tratați anterior cu un agent de

hipometilare pentru sindromul mielodisplazic; 54 % aveau cariotip advers. Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la intrarea în studiu au fost în general echilibrate între grupurile de studiu. Mutația FLT3 a fost identificată la 15 % (43/279) dintre pacienții testați, iar mutația NPM1 a fost identificată la 9 % (25/283) dintre pacienții testați.

Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea globală măsurată de la data randomizării până la decesul din orice cauză. Vyxeos liposomal a demonstrat superioritate în ceea ce privește supraviețuirea globală în populația cu intenție de tratament (ITT), în comparație cu schema de tratament cu medicamentul comparator 7+3 (Figura 1). Supraviețuirea mediană în grupul de tratament cu Vyxeos liposomal a fost de 9,56 luni, față de 5,95 luni în grupul de tratament cu schema 7+3 (raportul de risc = 0,69, ÎI 95 % = 0,52, 0,90, test de rang logaritmic bilateral cu valoarea p = 0,005).

Rata globală a TCSH a fost de 34 % (52/153) în grupul de tratament cu Vyxeos liposomal, respectiv de 25 % (39/156) în grupul de control.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (overall survival) la populația cu intenție de tratament (ITT)



Tabelul 2: Rezultatele privind eficacitatea din studiul 301

	Vyxeos liposomal N=153	7+3 N=156
Supraviețuirea globală		
Supraviețuirea mediană, în luni (ÎI 95 %)	9,56 (6,60, 11,86)	5,95 (4,99, 7,75)
Raportul de risc (ÎI 95 %)	0,69 (0,52, 0,90)	
Valoarea p (bilaterală) ^a	0,005	
Supraviețuirea fără evenimente		
Supraviețuirea mediană, în luni (ÎI 95 %)	2,53 (2,07, 4,99)	1,31 (1,08, 1,64)



Raportul de risc (ÎI 95 %)	0,74 (0,58, 0,96)	
Valoarea p (bilaterală) ^a	0,021	
Rata de răspuns complet		
CR, n (%)	57 (37)	40 (26)
Raportul cotelor (ÎI 95 %)	1,69 (1,03, 2,78)	
Valoarea p (bilaterală) ^b	0,040	
CR + CRi, n (%)	73 (48)	52 (33)
Raportul cotelor (ÎI 95 %)	1,77 (1,11, 2,81)	
Valoarea p (bilaterală) ^b	0,016	

Abrevieri: ÎI = interval de încredere; CR = răspuns complet (Complete response); CRi= răspuns complet cu recuperare incompletă (Complete response with incomplete recovery).

a - Valoarea p din testul de rang logaritmizat stratificat după vârstă și subtipul de LMA.

b - Valoarea p din testul Cochran-Mantel-Haenszel stratificat după vârstă și subtipul de LMA.

Urmărire la 60 de luni

Rata de supraviețuire globală la 60 de luni a fost mai mare pentru grupul de tratament cu Vyxeos liposomal (18 %) față de grupul de tratament 7+3 (8 %); raportul de risc a fost 0,70, ÎI 95 % = 0,55; 0,91.

Copii și adolescenți

LMA recidivantă

Eficacitatea Vyxeos liposomal, în monoterapie, a fost evaluată în cadrul unui studiu monofazic 1/2, cu un singur braț (AAML 1421), pentru evaluarea siguranței și eficacității Vyxeos liposomal la 38 de pacienți copii, adolescenți și tineri adulți, cu vârste cuprinse între 1 și 21 de ani, cu LMA la prima recidivă. Tratamentul studiului a constat într-un ciclu de inducție de Vyxeos liposomal 59 mg/135 mg/m², administrat intravenos, pe durata a 90 de minute, în zilele 1, 3 și 5, urmat de administrarea de fludarabină, citarabină și G-CSF (FLAG) pentru ciclul 2. Vârsta medie a pacienților a fost de 11 ani (intervalul 1-21 de ani). Opt (21 %) pacienți au avut între 18 și 21 de ani; Pacienții la care s-a administrat echivalent al daunorubicinei în doză > 450 mg/m² au fost excluși din studiu.

Criteriul final principal a fost rata de răspuns generală (definită ca RC sau RCp) după administrarea de Vyxeos liposomal (ciclul 1), urmată de utilizarea FLAG (ciclul 2). Rata de răspuns generală a fost de 68 % (ÎI Clopper-Pearson 90 %, între 53 % și 80 %). După ciclul 1, 16 (43 %) pacienți au avut un răspuns la tratament RC + RCp, inclusiv 14 (38 %) pacienți care au atins RC și, pe baza celor 7 subiecți cu date disponibile privind recidiva, durata medie a RC a fost de 284 de zile.

Profilul de siguranță

Reacțiile adverse (RAM) care au apărut cel mai frecvent au fost hipersensibilitate, inclusiv erupție cutanată tranzitorie (66,9 %), neutropenie febrilă (63,5 %), edem (52,3 %), diaree/colită (49,9 %), mucozită (49,9 %), fatigabilitate (46,4 %), dureri musculoscheletice (44,5 %), durere abdominală (36,3 %), scădere a poftei de mâncare (33,9 %), tuse (33,9 %), cefalee (32,3 %), frisoane (31,2 %), aritmie (30,4 %), pirexie (29,6 %), tulburări de somn (25,1 %) și hipotensiune arterială (23,7 %).

RAM cele mai grave și mai frecvente au fost infecția (58,7 %), cardiotoxicitatea (18,7 %) și hemoragia (13,1 %).

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

RAM au fost incluse în categoria corespunzătoare în tabelul de mai jos în funcție de cea mai mare frecvență observată în oricare dintre principalele studii clinice.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente: $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1.000$ și $< 1/100$; rare: $\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$; cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Pentru clasificarea RAM care apar la gradele 3-5, lista completă este disponibilă de la Institutul Național al Cancerului din S.U.A. în Criteriile de terminologie comună pentru evenimente adverse ale Institutului Național al Cancerului (NCI CTCAE). Toxicitatea este clasificată ca fiind ușoară (gradul 1), moderată (gradul 2), severă (gradul 3) sau care pune viața în pericol (gradul 4), cu parametri specifici în funcție de aparatul, sistemul sau organul implicat. Decesul (gradul 5) este utilizat pentru unele criterii pentru a indica rezultatul letal.

Tabelul 3: RAM raportate în studiile clinice la pacienții tratați cu Vyxeos liposomal (n=375)

Aparate, organe și sisteme	RAM/frecvența (%)	RAM de gradul 3-5/frecvența (%)
Infecții și infestări	Foarte frecvente Infecție (78,1)	Foarte frecvente Infecție (58,7)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente Neutropenie febrilă (63,5) Frecvente Trombocitopenie (4,5) Neutropenie (3,7) Anemie (3,2)	Foarte frecvente Neutropenie febrilă (62,4) Frecvente Trombocitopenie (3,7) Neutropenie (3,5) Anemie (2,1)
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte frecvente Hipersensibilitate (inclusiv erupție cutanată tranzitorie) (66,9)	Frecvente Hipersensibilitate (inclusiv erupție cutanată tranzitorie) (9,1)
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente Sindrom de liză tumorală (7,5)	Frecvente Sindrom de liză tumorală (2,7)
Tulburări psihice	Foarte frecvente Tulburări de somn (25,1) Anxietate (17,3) Delir (15,5)	Frecvente Delir (2,4) Mai puțin frecvente Tulburări de somn (0,5)
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente Cefalee (32,3) Amețeală (23,2)	Frecvente Cefalee (1,1) Mai puțin frecvente Amețeală (0,8)
Tulburări oculare	Foarte frecvente Tulburări de vedere (10,4)	Mai puțin frecvente Tulburări de vedere (0,3)
Tulburări cardiace	Foarte frecvente Cardiotoxicitate (72) Aritmie ^a (30,4) Durere toracică (17,6)	Foarte frecvente Cardiotoxicitate (18,7) Frecvente Aritmie ^a (4,3) Durere toracică (1,9)
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Foarte frecvente



	Hemoragie (69,1) Hipotensiune arterială (23,7) Hipertensiune arterială (17,3)	Hemoragie (13,1) Frecvente Hipertensiune arterială (6,9) Hipotensiune arterială (4,5)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente Dispnee (36,5) Tuse (33,9) Revărsat pleural (13,9)	Foarte frecvente Dispnee (13,1) Mai puțin frecvente Revărsat pleural (0,8)
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente Greață (51,7) Diaree/colită (49,9) Mucozită (49,9) Constipație (42,7) Durere abdominală (36,3) Scădere a poftei de mâncare (33,9) Vărsături (27,7) Frecvente Dispepsie (9,6)	Frecvente Diaree/colită (6,1) Durere abdominală (2,9) Mucozită (2,1) Scădere a poftei de mâncare (1,6) Constipație (1,1) Greață (1,1) Mai puțin frecvente Dispepsie (0,5) Vărsături (0,3)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente Prurit (17,3) Hiperhidroză (10,1) Frecvente Transpirații nocturne (8,3) Alopecie (3,2) Mai puțin frecvente Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară (0,8)	Mai puțin frecvente Hiperhidroză (0,3)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente Dureri musculoscheletice (44,5)	Frecvente Dureri musculoscheletice (5,1)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente Insuficiență renală (10,4)	Frecvente Insuficiență renală (6,4)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente Edem (52,3) Fatigabilitate (46,4) Frisoane (31,2) Febră cu valori mari (29,6)	Foarte frecvente Fatigabilitate (10,4) Frecvente Febră cu valori mari (3,2) Edem (2,7) Mai puțin frecvente Frisoane (0,3)

a - Grupa aritmiei include termenii: fibrilație atrială, bradicardie, iar aritmia raportată cel mai frecvent a fost tahicardia.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

Din cauza neutropeniei apărute la administrarea Vyxeos liposomal, infecțiile de diverse tipuri au fost RAM foarte frecvente. Pneumonia, sepsisul și bacteriemia au fost infecțiile grave apărute ca RAM observate cel mai frecvent la populația din studiile clinice. Incidența evenimentelor de infecție a fost de 78,1 %; incidența evenimentelor de infecție non-grave a fost de 73,1 %, incidența evenimentelor de infecție grave a fost de 28,5 %;

incidența infecțiilor care au determinat întreruperea tratamentului a fost de 0,5 %. Incidența infecțiilor letale a fost de 6,9 %. Infecțiile letale apărute au fost sepsisul și pneumonia.

Hemoragie

Din cauza trombocitopeniei apărute la administrarea Vyxeos liposomal, în studiile clinice au fost observate diverse evenimente hemoragice. Cel mai frecvent eveniment hemoragic a fost epistaxisul, iar majoritatea acestora au fost considerate ca nefiind grave (29,1 %). Incidența evenimentelor de hemoragie a fost de 69,1 %; incidența evenimentelor de hemoragie non-grave a fost de 67,2 %, incidența evenimentelor de hemoragie grave a fost de 5,6 %; incidența hemoragiilor care au determinat întreruperea tratamentului a fost 0. Incidența hemoragiilor letale a fost de 2,1 %. La pacienții tratați cu Vyxeos liposomal au fost observate evenimente hemoragice grave sau letale, inclusiv hemoragii la nivelul SNC.

Cardiotoxicitate

În studiile clinice cu Vyxeos liposomal au fost observate cardiotoxicități. RAM grave raportate cel mai frecvent au fost scăderea fracției de ejeție și insuficiența cardiacă congestivă. Cardiotoxicitatea este un risc cunoscut al tratamentului cu antraciline. Incidența tuturor evenimentelor de cardiotoxicitate a fost de 72,0 %; incidența evenimentelor de cardiotoxicitate non-grave a fost de 68,5 %; incidența evenimentelor de cardiotoxicitate grave a fost de 9,1 %; incidența cardiotoxicității care a determinat întreruperea tratamentului a fost de 0,5 %. Incidența evenimentelor de cardiotoxicitate letale a fost de 0,5 %. Stopul cardiac a fost raportat ca eveniment letal; pacientul a prezentat trombocitopenie și neutropenie care au contribuit la stopul cardiac.

Hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate au fost RAM foarte frecvente în studiile clinice cu Vyxeos liposomal. RAM de hipersensibilitate raportată cel mai frecvent a fost erupția cutanată tranzitorie, iar majoritatea acestor reacții nu au fost grave (38,9 %). Incidența tuturor evenimentelor de hipersensibilitate a fost de 66,9 %; incidența evenimentelor de hipersensibilitate non-grave a fost de 66,4 %, dintre care 38,9 % au fost erupții cutanate tranzitorii; incidența evenimentelor de hipersensibilitate grave a fost de 1,1 %; incidența hipersensibilității care a determinat întreruperea tratamentului a fost 0. Frecvența evenimentelor de hipersensibilitate letale a fost 0.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al Vyxeos liposomal la 38 de pacienți copii și adolescenți cu LMA recidivantă în studiul AAML 1421 a părut să fie, în general, similar cu cel observat în indicațiile aprobate pentru adulții cu LMA tratați recent cu Vyxeos liposomal. Cu toate acestea, în studiul AAML 1421, reacțiile adverse observate la pacienții copii și adolescenți și care au fost diferite de, sau mai grave decât cele observate la adulți (ținând cont de limitările comparațiilor între studii) au inclus erupție cutanată maculo-papulară (47,4 %), prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă (28,9 %), debut precoce al cardiotoxicității (definită ca o scădere > 10 % a LVEF până la LVEF final

< 50 % LVEF; 21,0 %), hipopotasemie gravă (13,2 %), hiperglicemie (7,9 %) și creștere a valorilor serice ale ALT (7,9%). Hipertensiunea arterială a fost observată la 18,2 % dintre acești pacienți copii și adolescenți.

Nu sunt disponibile date privind siguranța pe termen lung la copii și adolescenți, care să depășească durata studiului (26 de luni). Prin urmare, nu există date de siguranță pentru copii și adolescenți care să abordeze cardiotoxicitatea pe termen lung a Vyxeos liposomal, inclusiv cardiotoxicitatea pe termen lung atunci când este utilizat în doze mai mari decât doza maximă cumulativă de antracicline pe întreaga durată de viață. Nu există date cu privire la efectele tratamentului cu Vyxeos liposomal asupra creșterii și maturizării.

2. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DC VYXEOS LIPOSOMAL - DCI COMBINAȚII (DAUNORUBICINUM+CYTARABINUM)

Avizul inițial al Comitetului pentru Produse Medicamentoase Orfane (COMP) pentru DCI DAUNORUBICINUM+CYTARABINUM, care a stat la baza desemnării inițiale de produs medicamentos orfan în 2011 a avut următoarele justificări:

- leucemia mieloidă acută (denumită în continuare „afecțiunea”) s-a estimat că nu afectează mai mult de 1,2 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul depunerii cererii;
- afecțiunea este cronic debilitantă și pune viața în pericol din cauza mai multor complicații ale disfuncției măduvei osoase, precum episoade hemoragice intracraniene sau gastro-intestinale, coagulare intravasculară diseminată, și a riscului de infecții severe;
- deși în Uniunea Europeană au fost autorizate metode satisfăcătoare de tratament ale afecțiunii, s-a prezentat o justificare suficientă că asocierea lipozomală de citarabină și daunorubicină poate avea un beneficiu semnificativ pentru cei afectați. Acest lucru este justificat printr-un potențial avantaj relevant clinic bazat pe combinația de citarabină și daunorubicină, într-un raport de 1 la 5 în lipozomi, față de standardul de îngrijire. Aceasta se bazează pe date clinice preliminare.

După examinarea cererii, Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane (COMP) la data de 02 iulie 2018 a concluzionat că:

- indicația terapeutică propusă se încadrează în întregime în domeniul de aplicare al indicației orfane a produsului medicamentos orfan desemnat;
- prevalența leucemiei mioeloide acute (denumită în continuare „afecțiunea”) a fost estimată a rămâne sub 5 la 10.000 și s-a ajuns la concluzia că este de aproximativ 1 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul revizuirii criteriilor de desemnare;

- afecțiunea pune viața în pericol și este cronic debilită datorită complicațiilor disfuncției măduvei osoase, precum episoadele hemoragice intracraniene sau gastro-intestinale, coagularea intravasculară diseminată și riscul de infecții severe. Afecțiunea progresează rapid și este fatală în câteva zile până la săptămâni sau câteva luni, dacă este netratată. Supraviețuirea relativă globală de 5 ani cu tratamentele disponibile în prezent este de aproximativ 22%;
- deși în Uniunea Europeană au fost autorizate metode satisfăcătoare de tratament ale afecțiunii, Vyxeos prezintă un beneficiu semnificativ pentru adulții cu leucemie mieloidă acută cu risc ridicat, definită ca leucemie mieloidă acută asociată cu terapia (t-LMA) nou-diagnosticată sau LMA cu modificări asociate mielodisplaziei (LMA-MAM). S-a demonstrat că tratamentul cu Vyxeos a condus la o supraviețuire globală îmbunătățită în comparație cu chimioterapia de inducție autorizată în prezent cu daunorubicină și citarabină, care este tratamentul standard de îngrijire la pacienții nou diagnosticați. De asemenea, a fost observată o rată crescută de transplant de celule stem hematopoietice, care au potențial curativ. Comitetul a concluzionat că acesta constituie un avantaj relevant din punct de vedere clinic.

Având în vedere informațiile prezentate de sponsor și pe baza articolului 5 alineatul (12) litera (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, COMP a concluzionat că:

- sunt îndeplinite criteriile de desemnare prevăzute la articolul 3 alineatul (1) litera (a) primul paragraf;
- sunt îndeplinite criteriile de desemnare prevăzute la articolul 3 alineatul (1) litera (b).

Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane a recomandat ca Vyxeos, combinația liposomală de citarabină și daunorubicină, daunorubicină/citarabină, EU/3/11/942 pentru tratamentul leucemiei mieloidă acute, să nu fie eliminată din registrul comunitar al medicamentelor orfane.

[Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ](#)

[HAS \(Haute Autorité de Santé\)](#)

Comisia de Transparență, la data de 27 februarie 2019, ca urmare a evaluării medicamentului cu DC Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă și DCI COMBINAȚII (DAUNORUBICINUM+CYTARABINUM) pentru indicația „*Vyxeos liposomal este indicat pentru tratamentul adulților cu leucemie mieloidă acută asociată cu terapia (t-LMA) nou-diagnosticată sau cu LMA cu modificări asociate mielodisplaziei (LMA-MAM)*”, a emis aviz favorabil pentru rambursarea medicamentului. Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat, a considerat că **beneficiul** terapeutic al tratamentului cu medicamentul cu DCI COMBINAȚII (DAUNORUBICINUM+CYTARABINUM) și DC Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația de mai sus, este **important doar pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 60 și 75 de ani**.



Luând în considerare următoarele aspecte :

- demonstrarea superiorității VYXEOS față de protocolul de chimioterapie incluzând daunorubicină și citarabina în asociere liberă („3+7” în inducție și „2+5” în consolidare) în ceea ce privește supraviețuirea globală cu un câștig de 3,6 luni, la pacienții cu vârsta cuprinsă între 60 și 75 de ani, și cu LMA secundară terapiei (t-LMA) sau LMA cu anomalii asociate cu mielodisplazie,
- incertitudini cu privire la cantitatea de efect adusă în mod specific de VYXEOS în ceea ce privește supraviețuirea globală în comparație cu un protocol conținând daunorubicină și citarabină în asociere liberă („3+7” în inducție și „2+5” în consolidare), în măsura în care pacienții au putut primi un transplant de celule stem alogen hematopoietic (HSC), ca tratament curativ, în ambele segmente populaționale, și în absența informațiilor privind condițiile de acces la transplant în fiecare grup și datele de morbiditate și mortalitate post-transplant (în special mortalitatea post-transplant care nu este urmată de recidivă),
- frecvența mai mare a evenimentelor adverse grave sub VYXEOS (59% față de 43% cu daunorubicină + citarabină în asociere liberă), incluzând infecții severe,
- absența datelor privind calitatea vieții colectate în timpul studiului,

Comisia consideră că VYXEOS aduce **o îmbunătățire minoră** serviciului medical furnizat (ASMR IV) comparativ cu un protocol de chimioterapie cuprinzând daunorubicină și citarabină în asociere liberă („3+7” la inducție și „2+5” la consolidare).

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Conform ghidului de evaluare, TA552 publicat la data de 19 decembrie 2018, combinația lipozomală daunorubicină–citarabină este *recomandată*, în cadrul autorizației sale de punere pe piață, ca opțiune *pentru leucemia mieloidă acută asociată cu terapie netratată sau leucemia mieloidă acută cu modificări legate de mielodisplazie la adulți*. Este recomandată numai dacă compania o furnizează conform aranjamentului comercial.

Tratamentul actual pentru leucemia mieloidă acută asociată cu terapie netratată și pentru leucemia mieloidă acută cu modificări legate de mielodisplazie este chimioterapia. Dovezi din studiile clinice arată că persoanele care primesc combinația lipozomală daunorubicină–citarabină trăiesc mai mult decât persoanele care primesc chimioterapie standard.

Combinația lipozomală daunorubicină–citarabină îndeplinește criteriile NICE pentru a fi un tratament care prelungește viața. Având în vedere dovezile clinice și reducerea prețului, estimările cost-eficacitate ale combinației lipozomale daunorubicină–citarabină comparativ cu chimioterapia standard se încadrează în intervalul pe care NICE îl consideră în mod normal o utilizare adecvată a resurselor NHS pentru tratamentele de ultimă instanță. **Prin urmare, combinația lipozomală daunorubicină–citarabină este recomandată.**



SMC (Scottish Medical Consortium)

Avizul SMC 2130 din 8 februarie 2019 prezintă următoarele concluzii: pentru indicația terapeutică „*pentru tratamentul adulților cu leucemie mieloidă acută (LMA) asociată cu terapia nou diagnosticată sau LMA cu modificări asociate mielodisplaziei*”, formularea lipozomală de daunorubicină/citarabină (Vyxeos®) este **acceptată pentru utilizare** în cadrul NHS Scotland.

Într-un studiu de fază III randomizat, la adulți (cu vârsta cuprinsă între 60 și 75 de ani) cu LMA cu risc crescut, combinația lipozomală de daunorubicină/citarabină a îmbunătățit supraviețuirea globală în comparație cu regimul standard de îngrijire.

Avizul SMC ia în considerare beneficiile Schemelor de Acces pentru Pacienți (PAS) care îmbunătățesc cost-eficacitatea tratamentului cu combinația lipozomală de daunorubicină/citarabină. Această recomandare depinde de disponibilitatea continuă a acestor PAS în NHS Scotland sau de prețurile de listă care sunt echivalente sau mai mici.

IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Conform raportului de evaluare G18-12, emis la data de 20 decembrie 2018, autoritățile de evaluare germane au concluzionat următoarele aspecte:

- Combinație lipozomală daunorubicină și citarabină este un medicament utilizat pentru a trata leucemia mieloidă acută (LMA). Acesta este un medicament orfan, fiind autorizat pentru tratarea unei afecțiuni rare.
- Pentru medicamente orfane, conform secțiunii 35a, alineat 1, fraza 11, din Legea Asigurărilor Sociale (SGB) V, beneficiul medical suplimentar este considerat deja dovedit prin autorizare.
- Nu trebuie prezentate dovezi ale beneficiului medical și ale beneficiului medical suplimentar în legătură cu terapia comparativă adecvată (secțiunea 35a paragraful 1 teza 11).
- Atâta timp cât veniturile medicamentului respectiv în cadrul asigurării de sănătate obligatorie (GKV) nu depășesc 50 de milioane de euro în 12 luni consecutive, pentru medicamentele orfane nu este necesară prezentarea dovezilor referitoare la beneficiul medical și beneficiul medical suplimentar în comparație cu terapia de referință adecvată.
- Extinderea beneficiului suplimentar este evaluată de către G-BA. Din acest motiv, evaluarea beneficiului suplimentar nu este obiectul raportului.
- Prin urmare, G-BA a delegat IQWIG, conform secțiunii 35a, alineat 1, fraza 11, SGB V, să evalueze dosarul producătorului de medicamente exclusiv în ceea ce privește informațiile despre numărul de pacienți din populația țintă și costurile terapiei.

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare germane în domeniul medicamentului, la data de 22 martie 2019 a fost publicat un raport de evaluare al beneficiilor al medicamentului cu DC VYXEOS și DCI COMBINAȚII (DAUNORUBICINUM+CYTARABINUM), formulare lipozomală, pentru indicația terapeutică: „*Vyxeos este indicat pentru tratamentul adulților cu leucemie mieloidă acută asociată cu terapia (t-LMA) nou diagnosticată sau LMA cu modificări asociate mielodisplaziei (LMA-MAM)*”, conform căruia este dovedită **existența unui beneficiu suplimentar considerabil** pentru combinația lipozomală daunorubicină-citarabină.

3. AVIZ DE DONAȚIE

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Swixx Biopharma S.R.L., a solicitat pentru evaluarea documentației din dosarul înregistrat cu numărul 9521/21.03.2024, aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Menționăm faptul că solicitantul a inclus în dosar următoarele documente:

- avizul de donație nr. 2177, eliberat de ANMDMR la data de 21.03.2024, și
- dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP, fiind reprezentată de procesele verbale de predare – primire semnate de către spitalele respective.

Conform RCP, *Vyxeos liposomal este indicat pentru tratamentul adulților cu leucemie mieloidă acută asociată cu terapia (t-LMA) nou-diagnosticată sau cu LMA cu modificări asociate mielodisplaziei (LMA-MAM).*

Doze

Tratamentul cu Vyxeos liposomal trebuie să fie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapeutice. Vyxeos liposomal are o posologie diferită de cea a daunorubicinei injectabile și a citarabinei injectabile, și nu trebuie să fie utilizat ca alternativă la alte medicamente care conțin daunorubicină și/sau citarabină.

Doza de Vyxeos liposomal se stabilește în funcție de aria suprafeței corporale a pacientului, conform următoarei scheme:

- **Tabelul 1: Doze și schemă terapeutică pentru Vyxeos liposomal**

Terapia	Schema terapeutică
Prima inducție	daunorubicină 44 mg/m ² și citarabină 100 mg/m ² în zilele 1, 3 și 5
A doua inducție	daunorubicină 44 mg/m ² și citarabină 100 mg/m ² în zilele 1 și 3
Consolidare	daunorubicină 29 mg/m ² și citarabină 65 mg/m ² în zilele 1 și 3

Schema terapeutică recomandată pentru inducția remisiei

Schema terapeutică recomandată este Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg/m², administrat intravenos pe o durată de 90 de minute:

- în zilele 1, 3 și 5, ca primă terapie de inducție;
- în zilele 1 și 3, ca terapie de inducție ulterioară, dacă este necesară.

O terapie de inducție ulterioară poate fi administrată la pacienții care nu prezintă progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă. Pentru obținerea unui aspect normal al măduvei osoase pot fi necesare mai multe terapii de inducție. Evaluarea măduvei osoase după recuperarea de după terapia de inducție anterioară va determina dacă este necesară o terapie de inducție suplimentară. Tratamentul trebuie să continue atâta timp cât pacientul continuă să prezinte beneficiu terapeutic sau până la progresia bolii, până la maximum 2 terapii de inducție.

Schema terapeutică recomandată pentru consolidare

Primul ciclu de consolidare trebuie administrat la 5-8 săptămâni după începerea ultimei terapii de inducție. Schema terapeutică recomandată este Vyxeos liposomal 29 mg/65 mg/m², administrat intravenos pe o durată de 90 de minute:

- în zilele 1 și 3, ca terapii de consolidare ulterioare, dacă sunt necesare.

Terapia de consolidare este recomandată pentru pacienții care obțin remisia, care s-au recuperat până la o valoare a numărului absolut de neutrofile (NAN) > 500/μl și la care valoarea trombocitelor s-a restabilit până la o valoare mai mare de 50.000/μl, în absența toxicității inacceptabile. O terapie de consolidare ulterioară poate fi administrată la pacienții care nu prezintă progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă în intervalul de 5-8 săptămâni după începerea primei consolidări. Tratamentul trebuie să continue atâta timp cât pacientul continuă să prezinte beneficiu terapeutic sau până la progresia bolii, până la maximum 2 terapii de consolidare.

Având în vedere că tratamentul este individualizat în funcție de răspunsul pacientului, pentru estimarea necesarului de fiole pentru un pacient pe o perioadă de 12 luni, solicitantul a luat în considerare datele din studiu 301 utilizat pentru autorizarea medicamentului și menționat în RCP, și o suprafață corporală medie de 1,8 m². Astfel, pentru estimarea necesarului s-au analizat datele lotului de pacienți cărora li s-a administrat medicamentul și s-a calculat valoarea medie de flacoane necesare unui pacient într-un an calendaristic, aceasta fiind de **10 flacoane/pacient/an** (vezi tabelul 4). Solicitantul a considerat necesare **11 flacoane/pacient/an** pentru o acoperire sigură a tuturor schemelor de tratament.

Conform Comisiei de Hematologie a Ministerului Sănătății, pe teritoriul României există 70 de pacienți eligibili pentru tratamentul cu medicamentul Vyxeos pentru indicație terapeutică din RCP. Astfel, solicitantul a donat **385 de flacoane** pentru a asigura necesarul a **35 de pacienți**, în următoarele spitale: *Spitalul Clinic Colentina București, Spitalul Clinic Colțea București, Institutul Clinic Fundeni, Spitalul Universitar de Urgență București, Institutul Oncologic "Prof.Dr.I.Chiricuță" Cluj-Napoca și Institutul Regional de Oncologie Iași.*

Tabelul 4: Necessar flacoane/pacient/an

	Terapia			
	Prima inducție	A doua inducție	Prima consolidare	A doua consolidare
Doza necesară	daunorubicină 79,2 mg și citarabină 180 mg	daunorubicină 79,2 mg și citarabină 180 mg	daunorubicină 52,2 mg și citarabină 117 mg	daunorubicină 52,2 mg și citarabină 117 mg
Nr. flacoane necesar /administrare	2 flacoane	2 flacoane	2 flacoane	2 flacoane
Nr. flacoane necesar/terapie	6 flacoane	4 flacoane	4 flacoane	4 flacoane
Nr. pacienti	153	48	49	23
Total flacoane/an /pacient	918	192	196	92
Nr. total flacoane	1398			
Flacoane /pacient /an	9,14 ~ 10			

Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE ȘI Marea Britanie - prezentat în scop informativ

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Swixx Biopharma S.R.L., a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI COMBINAȚII (DAUNORUBICINUM+CYTARABINUM) și DC Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică: „Vyxeos liposomal este indicat pentru tratamentul adulților cu leucemie mieloidă acută asociată cu terapia (t-LMA) nou-diagnosticată sau cu LMA cu modificări asociate mielodisplaziei (LMA-MAM)”, este rambursat în total în 20 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, respectiv: Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania și Marea Britanie.

Calculul costurilor terapiei - prezentat în scop informativ

Având în vedere prevederile OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă

terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”,
 calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **un an calendaristic**.

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 508/31.05.2024, prețul cu amănuntul pe ambalaj al medicamentului cu DC Vyxeos este **25.874,60 lei** iar mărimea ambalajului este reprezentată de o cutie cu 1 flacon din sticlă care conține 44 mg daunorubicina și 100 mg citarabina.

Pentru calculul costurilor terapiei, se va lua în considerare dozele și modul de administrare, conform RCP, pentru o suprafață corporală medie de 1,8 m².

Conform RCP, tratamentul cu Vyxeos liposomal trebuie să fie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapeutice. Doza de Vyxeos liposomal se stabilește în funcție de aria suprafeței corporale a pacientului, conform următoarei scheme:

Tabelul 1: Doze și schemă terapeutică pentru Vyxeos liposomal

Terapia	Schema terapeutică
Prima inducție	daunorubicină 44 mg/m ² și citarabină 100 mg/m ² în zilele 1, 3 și 5
A doua inducție	daunorubicină 44 mg/m ² și citarabină 100 mg/m ² în zilele 1 și 3
Consolidare	daunorubicină 29 mg/m ² și citarabină 65 mg/m ² în zilele 1 și 3
A doua consolidare	daunorubicină 29 mg/m ² și citarabină 65 mg/m ² în zilele 1 și 3

Luând în considerare cele de mai sus, costul maxim al terapiei per pacient pentru o perioadă de un an calendaristic este prezentat în tabelul 5.

Tabelul 5: Calculul costurilor terapiei

	Terapia			
	Prima inducție	A doua inducție	Prima consolidare	A doua consolidare
Doza necesară	daunorubicină 79,2 mg și citarabină 180 mg	daunorubicină 79,2 mg și citarabină 180 mg	daunorubicină 52,2 mg și citarabină 117 mg	daunorubicină 52,2 mg și citarabină 117 mg
Nr. flacoane necesar /administrare	2 flacoane	2 flacoane	2 flacoane	2 flacoane
Nr. flacoane necesar/terapie	6 flacoane	4 flacoane	4 flacoane	4 flacoane
Nr. total flacoane	18 flacoane			
Cost terapie /pacient/an	465.742,80 lei			

4. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 5 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criterii de evaluare	Punctaj
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:	
a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	10
TOTAL	80

NOTĂ: DAPP poate să depună la dosarul de evaluare o estimare a populației eligibile corespunzătoare indicației medicamentului orfan sau pentru terapie avansată, cu indicarea surselor datelor depuse.

5. CONCLUZII

- Leucemia mieloidă acută (LMA) este un tip de cancer care își are originea în măduva osoasă, regiunea profundă a unor oase, responsabilă de formarea globulelor albe și roșii din sânge. Această boală este caracterizată de o evoluție rapidă, la care se referă termenul „acută” din denumirea sa. De obicei, se prezintă cu o creștere rapidă a numărului de globule albe anormale produse de măduva osoasă și care, ulterior, intră în fluxul sanguin, putând să se cantoneze în alte părți ale corpului, cum ar fi ganglionii limfatici, ficatul, splina, sistemul nervos central și testiculele.
- În LMA, blasturile leucemice înlocuiesc celulele sanguine normale în măduva osoasă și în sângele periferic, ceea ce duce la anemie, neutropenie și trombocitopenie. Aceasta este asociată cu simptome de oboseală, dificultăți de respirație, vindecare perturbată a rănilor, infecții și sângerări. Dacă nu este tratată, LMA duce la deces în câteva săptămâni până la câteva luni.

- Leucemia mieloidă acută (denumită în continuare „afecțiunea”) s-a estimat că nu afectează mai mult de 1,2 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul depunerii cererii. Incidența LMA crește semnificativ odată cu vârsta, variind de la 1,8 cazuri la 100.000 de persoane sub 65 de ani la 17,6 cazuri la 100.000 de persoane peste 65 de ani. Mai mult de jumătate dintre persoanele cu LMA nou diagnosticată în țările dezvoltate au peste 65 de ani, cu o vârstă mediană la diagnostic de 67 de ani. LMA este mai frecventă la bărbați decât la femei.
- Afecțiunea este cronic debilitantă și pune viața în pericol din cauza mai multor complicații ale disfuncției măduvei osoase, precum episoade hemoragice intracraniene sau gastro-intestinale, coagulare intravasculară diseminată, și a riscului de infecții severe.
- Deși în Uniunea Europeană au fost autorizate metode satisfăcătoare de tratament ale afecțiunii, s-a prezentat o justificare suficientă că asocierea lipozomală de citarabină și daunorubicină poate avea un beneficiu semnificativ pentru cei afectați. Acest lucru este justificat printr-un potențial avantaj relevant clinic bazat pe combinația de citarabină și daunorubicină, într-un raport de 1 la 5 în lipozomi, față de standardul de îngrijire.
- VYXEOS LIPOSOMAL (COMBINAȚII DAUNORUBICINUM+CYTARABINUM) este un medicament orfan, indicat pentru tratamentul adulților cu leucemie mieloidă acută asociată cu terapia (t-LMA) nou-diagnosticată sau cu LMA cu modificări asociate mielodisplaziei (LMA-MAM).
- Eficacitatea Vyxeos liposomal în tratamentul adulților cu LMA nou diagnosticată a fost evaluată în cadrul unui singur studiu clinic controlat (Studiul 301), iar eficacitatea Vyxeos liposomal la pacienții copii și adolescenți pentru tratamentul LMA recidivantă a fost evaluată în cadrul unui singur studiu clinic AAML 1421.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI COMBINAȚII (DAUNORUBICINUM+CYTARABINUM) și DC Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică: „Vyxeos liposomal este indicat pentru tratamentul adulților cu leucemie mieloidă acută asociată cu terapia (t-LMA) nou-diagnosticată sau cu LMA cu modificări asociate mielodisplaziei (LMA-MAM)”, întrunește punctajul de **includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie.**

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI COMBINAȚII (DAUNORUBICINUM+CYTARABINUM) și DC Vyxeos liposomal 44 mg/100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică: „ Vyxeos liposomal este indicat pentru tratamentul adulților cu leucemie mieloidă acută asociată cu terapia (t-LMA) nou-diagnosticată sau cu LMA cu modificări asociate mielodisplaziei (LMA-MAM)”.

Referințe bibliografice:

- 1.RCP Combinații (Daunorubicinum + Cytarabinum) (Vyxeos, INN-daunorubicin. INN-cytarabine (europa.eu))
- 2.EPAR Combinații (Daunorubicinum + Cytarabinum) (Vyxeos, INN-Daunorubicin / Cytarabine (europa.eu))
- 3.DECIZIE COMP medicament orfan (Orphan Maintenance Assessment Report – Vyxeos (europa.eu))
- 4.Leucemie mieloidă acută (<https://www.orpha.net/en/disease/detail/519?name=Acute%20myeloid%20leukemia&mode=name>)
- 5.Leucemie mieloidă acută (<https://rarediseases.org/rare-diseases/acute-myeloid-leukemia/>)
- 6.Ghid ESMO (<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-haematological-malignancies/acute-myeloid-leukaemia>)
- 7.AVIZ HAS (Microsoft Word - VYXEOS PIC INS Avis3 CT17367 (has-sante.fr))
- 8.AVIZ NICE (Liposomal cytarabine–daunorubicin for untreated acute myeloid leukaemia (nice.org.uk))
- 9.AVIZ SMC (In Confidence (scottishmedicines.org.uk))
10. AVIZ IQWiG (G18-12 - Liposomales Daunorubicin und Cytarabin - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0 (iqwig.de))
11. AVIZ G-BA (Beschluss (g-ba.de))

Raport finalizat în data de: 17.06.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu