

## VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

**Medicinale: Vyxeos (formulazione liposomiale di daunorubicina e citarabina in rapporto molare 1:5)**

**Indicazione:** Vyxeos è indicato per il trattamento di adulti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta correlata a terapia (t-AML) o AML con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-MRC).

<b>BISOGNO TERAPEUTICO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
<b>MODERATO</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
<b>SCARSO</b>	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<b>ASSENTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<p><b>Commento:</b>  <i>La scelta della terapia nella AML è basata sulle caratteristiche biologiche della malattia e sulla capacità del paziente di tollerare protocolli chemioterapici intensivi di induzione (seguiti o meno da trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche [HSCT]). I pazienti fit sono trattati con combinazioni chemioterapiche ad elevato potenziale mielotossico, l'unico approccio potenzialmente curativo. La percentuale di questi pazienti che ottiene una remissione a lungo termine di malattia con questi trattamenti è compresa tra il 40 e il 60%, a seconda delle comorbidità e dei fattori di rischio presenti alla diagnosi, al prezzo di un'elevata tossicità e mortalità correlata al trattamento. Le attuali opzioni terapeutiche si applicano anche alla popolazione affetta da leucemia mieloide acuta correlata a terapia (t-AML) o AML con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-MRC) di nuova diagnosi, per quanto il loro impatto sull'OS sia limitato. Il bisogno terapeutico nell'indicazione in esame è pertanto considerato <b>moderato</b>.</i></p>		
<b>VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
<b>MODERATO</b>	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per	O

	condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
<b>SCARSO</b>	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>Commento:</b> Vyxeos si è dimostrato superiore al trattamento standard 3+7 in termini di OS (mOS con Vyxeos 9,56 mesi [95% CI: 6.60, 11.86] vs. 5,95 mesi [95% CI: 4.99, 7.75] con 3+7 standard, HR 0.69; P=0.003), CRR (37.3% vs. 25.6%, P=0.04), CR+CRi (47.7% vs. 33.3%, P=0.016), EFS (mEFS 2.53 mesi vs. 1.31, HR 0.74, P=0.021) e % HSCT (34% vs. 25%, con mOS post-HSCT NR vs. 10.25 mesi, HR 0.46, P=0.009). In particolare, le curve di OS mostrano un iniziale plateau dopo 24 mesi, e la % di pazienti vivi a due anni è 27.6% con Vyxeos vs. 12.3% con 3+7 standard. Il periodo di mielosoppressione è però più lungo con Vyxeos, in primis a causa delle caratteristiche farmacocinetiche della formulazione liposomiale e, per quanto la frequenza di eventi infettivi sia risultata simile nei due bracci, con Vyxeos è stata osservata una maggiore frequenza di infezioni gravi. Il valore terapeutico aggiunto è considerato <b>importante</b> .		
<b>QUALITA' DELLE PROVE</b> (Vedi tabella allegata GRADE)		
<b>ALTA</b>		O
<b>MODERATA</b>		X
<b>BASSA</b>		O
<b>MOLTO BASSA</b>		O
<b>Commento:</b> Evidenza da un singolo studio pivotal randomizzato in aperto con singolo downgrading di validità esterna (indirectness) (inclusi pazienti di età compresa tra 60-75 anni con indicazione più ampia). Per tale motivo la qualità delle prove è considerata <b>moderata</b> .		
<b>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</b>		
In considerazione della presenza di un bisogno clinico moderato, di un valore terapeutico aggiunto importante e di una qualità delle prove moderata si può riconoscere a Vyxeos nell'indicazione in esame l' <b>innovatività</b> .		

**Domanda:** Vyxeos rispetto a regime standard di induzione 3+7 per t-AML e AML-MRC

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Vyxeos	regime standard di induzione 3+7	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall Survival (follow up: mediana 20.7 mesi; valutato con: mesi)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante		OS mediana con Vyxeos: 9,56 mesi [95% CI: 6.60, 11.86]; OS mediana con 3+7 standard: 5,95 mesi [95% CI: 4.99, 7.75]; HR 0.69; P=0.003)		-			CRITICO

CI: Confidence interval

## Explanations

a. Lo studio ha arruolato unicamente pazienti di età compresa tra 60 e 75 anni, mentre l'indicazione comprende tutti i pazienti adulti.