REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. 079 DEL 04 AGO. 2020

OGGETTO: Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento della Raccomandazione *evidence-based* n. 17 su nuovi farmaci ematologici.

NOTE PER LA TRASPARENZA:
Si recepisce la Raccomandazione *evidence-based* n. 17, licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci nella seduta del 16 luglio 2020, relativa ai medicinali per il trattamento della leucemia mieloide acuta: daunorubicina/citarabina (Vyxeos - Registered) e decitabina (Dacogen - Registered).

IL DIRETTORE GENERALE
AREA SANITÀ E SOCIALE

VISTA la D.G.R. 21.1.2019, n. 36 "Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei farmaci. Rinnovo della Commissione Tecnica Regionale Farmaci per il triennio 2019-2021. Aggiornamento delle funzioni delle Commissioni Terapeutiche Aziendali" laddove attribuisce alla CTRF, tra gli altri, il compito di licenziare raccomandazioni o linee di indirizzo per il corretto uso di singoli farmaci o categorie terapeutiche utilizzando la metodologia che analizza le prove di evidenza scientifiche e l'*Health Technology Assessment*, stabilendo che, per l'adozione dei provvedimenti, le determinazioni della CTRF siano inoltrate all'Area Sanità e Sociale per il controllo sulla coerenza con le attività di programmazione regionale, nonché per le ricadute economiche ed organizzative degli stessi;

VISTI i propri decreti n. del 21.7.2016, n. 44 del 13.4.2017, n. 19.01.2018 e n. 147 del 18.12.2018, relativi al "Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi" istituito a supporto della Commissione Tecnica Regionale Farmaci, incaricato dell'elaborazione di raccomandazioni *evidence-based* sui nuovi farmaci ematologici al fine di definire il ruolo in terapia di tali farmaci e adottare strategie finalizzate a governare l'appropriatezza prescrittiva e l'utilizzo più razionale delle risorse;

ESAMINATA la Raccomandazione *evidence-based* n.17, elaborata dal citato gruppo di lavoro, come licenziata dalla CTRF nella seduta del 16.7.2020;

DATO ATTO che con proprio decreto n. 36 del 9 aprile 2020 "Delega di funzioni al Vicedirettore dell'Area Sanità e Sociale, individuato con Deliberazione di Giunta regionale n. 407 del 31/3/2020, ai sensi dell'art. 9, c. 5 bis, della L.R. 31 dicembre 2012, n. 54 e s.m.i., e precisazioni in ordine all'esercizio di proprie funzioni" si è precisato che *al Vicedirettore dell'Area, ai sensi dell'art. 24, c. 2, della L.R. 54/2012, spettano in quanto tale le generali funzioni vicarie, in caso di assenza o temporaneo impedimento del Direttore Generale dell'Area.*

DECRETA

1. di recepire la Raccomandazione *evidence-based* n. 17, relativa ai farmaci ematologici daunorubicina/citarabina (Vyxeos - Registered) e decitabina (Dacogen - Registered) - della leucemia mieloide acuta - licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, **Allegato A,** parte integrante del presente provvedimento;

2. di incaricare le Direzioni Sanitarie dei Centri prescrittori dei medicinali oggetto della suddetta raccomandazione, in collaborazione con i Direttori delle U.O. prescrittrici e i Direttori delle U.O. Farmacia Ospedaliera, di mettere in atto un programma di audit, anche tramite controlli a campione, al fine di verificare il monitoraggio dell'applicazione della raccomandazione stessa;

3. di incaricare Azienda Zero - UOC HTA di mantenere aggiornate le tabelle di confronto-costi - contenute nella suddetta raccomandazione di cui all'**Allegato A** del presente atto - da pubblicarsi nel sito della Regione del Veneto http://www.regione.veneto.it/web/sanita/raccomandazioni-evidence-based a cura della Direzione Farmaceutico Protesica Dispositivi medici;

4. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;

5. di comunicare il presente provvedimento ad Azienda Zero, Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;

6. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale AREA SANITA' E SOCIALE

F.to Dr. Domenico Mantoan

Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI

Leucemia mieloide acuta

DAUNORUBICINA/CITARABINA (VYXEOS®)

Trattamento di adulti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (LMA) correlata a terapia (t-LMA) o LMA con alterazioni correlate a mielodisplasia.

DECITABINA (DACOGEN®)

Trattamento di pazienti adulti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (LMA) «de novo» o secondaria in base alla classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), e che non siano candidabili alla chemioterapia di induzione standard.

Raccomandazione n. 17
Aggiornamento: luglio 2020

A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi
Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 36/2019, nella seduta del 16.7.2020

Gruppo di Lavoro sui Farmaci Onco-ematologici

Membri (votanti)
Giovanna Scroccaro, Direttore Direzione Farmaceutico – Protesica - Dispositivi Medici Regionale - Regione del Veneto (coordinatore);
Chiara Alberti, Farmacista esperta di Health Technology Assessment (HTA) - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona;
Renato Bassan, Direttore U.O.C. Ematologia – Azienda ULSS 3 Serenissima;
Cristiano Chiamulera, Farmacologia – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona;
Biancamaria Fraccaro, Medico di Medicina Generale - SIMG;
Teresa Gasparetto– Consorzio per la Ricerca Sanitaria - CORIS
Filippo Gherlinzoni, U.O.C. Ematologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana;
Mauro Krampera, U.O.C. Ematologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona;
Daniel Lovato, Presidente Associazione Italiana contro le Leucemie, linfomi e mieloma Verona ONLUS - Verona;
Elisabetta Minesso, Farmacista esperta di Health Technology Assessment (HTA) - Azienda ULSS 3 Serenissima;
Vincenzo Rebba, Professore ordinario di Scienza delle Finanze presso il Dipartimento di Scienze Economiche e Aziendali dell'Università di Padova;
Marco Ruggeri, U.O.C. Ematologia – Azienda ULSS 8 Berica;
Roberto Sartori, U.O.C. Ematologia Ospedale di Castelfranco Veneto - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana;
Gianpietro Semenzato, U.O.C. Ematologia - Azienda Ospedaliera Padova;
Francesca Venturini, U.O.C. Farmacia Ospedaliera – Azienda Ospedaliera di Padova
dr. Manuel Zorzi, UOC Sistema Epidemiologico Regionale e Registri - Azienda Zero;

Segreteria Tecnico-Scientifica
RAMPAZZO Roberta - Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regionale - Regione Veneto

Supporto Metodologico
ANDRETTA Margherita – UOC HTA, Azienda Zero
POGGIANI Chiara – UOC HTA, Azienda Zero
BECCHETTI Antonella Giorgia – UOC HTA, Azienda Zero

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi con il supporto metodologico dell'UOC HTA dell'Azienda Zero ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti
Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto
http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf email: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it

UOC HTA Azienda Zero - Regione Veneto
email: hta@azero.veneto.it

REGIONE DEL VENETO Giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

INTRODUZIONE

I documenti di indirizzo regionali per l'impiego dei farmaci sono elaborati da gruppi di lavoro multidisciplinari (medici, farmacologi, farmacisti, economisti, esperti di organizzazione sanitaria e rappresentanti delle associazioni dei pazienti) sulla base di una metodologia condivisa ed hanno lo scopo, in presenza di diverse strategie terapeutiche disponibili sul mercato, di offrirne la sintesi aggiornata dei relativi benefici, rischi e costi al fine di ottimizzare l'assistenza a tutti i pazienti, nel rispetto della normativa nazionale sui livelli essenziali di assistenza e delle prerogative delle agenzie regolatorie nazionale ed europea.

Le raccomandazioni cliniche contenute nei documenti di indirizzo rappresentano, dunque, uno strumento fondamentale di informazione e supporto per i professionisti sanitari, proponendo loro l'analisi di evidenze e costi delle diverse strategie terapeutiche, fermi restando i limiti di utilizzabilità e rimborsabilità definiti da AIFA e la libertà prescrittiva del singolo medico che ne valuta – anche con il coinvolgimento del paziente– la pertinenza e l'applicabilità al caso concreto, anch'egli consapevole peraltro di dover contribuire all'utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario.

Per le Regioni, tenute per legge a garantire ed erogare in modo uniforme i livelli essenziali di assistenza, i documenti di indirizzo sull'impiego dei farmaci costituiscono uno strumento indispensabile per programmare in modo appropriato l'allocazione delle risorse e l'accesso ai migliori trattamenti disponibili. Secondo la giurisprudenza della Corte Costituzionale l'ordinamento deve garantire prescrizioni funzionali alla necessità terapeutica, senza che il sistema sanitario sia gravato da oneri aggiuntivi conseguenti alle dinamiche del mercato (cfr. sul punto Consiglio di Stato, Sez. III, 14.11.2017 n. 5251). Il ruolo delle Regioni è richiamato anche nella recente determina AIFA n. 818 del 23 maggio 2018 "Equivalenza terapeutica - Procedura di applicazione dell'articolo 15, comma 11-ter, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135" nella quale si ribadisce che la possibilità di fornire raccomandazioni di appropriatezza terapeutica e prescrittiva (….) rimane prerogativa delle regioni o loro delegati, in qualità di responsabili dei livelli assistenziali.

METODOLOGIA

Il Gruppo di Lavoro (GdL) valuta i farmaci in relazione alla specifica indicazione e nel rispetto dei criteri di rimborsabilità, definendo:

A. una raccomandazione che terrà conto di:
- **A.1.** criteri prescrittivi dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);
- **A.2.** valore clinico del farmaco, definito sulla base delle tre dimensioni di valutazione previste dalla metodologia adottata da AIFA per l'attribuzione del requisito di innovatività [1];
- **A.3.** *place in therapy*;

B. la stima del numero dei pazienti

A. RACCOMANDAZIONE

La raccomandazione è espressa in accordo a quanto definito dal metodo GRADE [2,3], ovvero definendo:
(i) direzione della raccomandazione: POSITIVA (gli effetti desiderati superano quelli indesiderati) o NEGATIVA (gli effetti indesiderati superano quelli desiderati);
(ii) forza della raccomandazione (FORTE o DEBOLE), che riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specificatamente considerata, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderabili, in caso di direzione POSITIVA, o viceversa in caso di direzione NEGATIVA.
Al termine del processo descritto, saranno formulate le raccomandazioni, che si articoleranno su quattro livelli, di seguito indicati, secondo quanto previsto dal metodo GRADE e per le quali si è concordato di usare le espressioni standard indicate all'interno del "Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica" dell'Istituto Superiore di Sanità [2]:

- POSITIVA FORTE: si raccomanda di utilizzare;
- POSITIVA DEBOLE si suggerisce di utilizzare;
- NEGATIVA DEBOLE si suggerisce di non utilizzare;
- NEGATIVA FORTE si raccomanda di non utilizzare.

La raccomandazione non deriva da applicazioni di algoritmi ma è il risultato ponderato della valutazione di molteplici aspetti, in particolare del *place in therapy* che prende in considerazione l'analisi delle evidenze e dei costi delle terapie ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano.
I parametri considerati sono di seguito illustrati.

A.1 Criteri prescrittivi AIFA

Saranno analizzati i criteri prescrittivi stabiliti nei Registri AIFA, evidenziando le eventuali restrizioni

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

apportate da AIFA rispetto all'indicazione approvata EMA.

A.2 Valore clinico del farmaco

Il valore clinico del farmaco è definito sulla base delle valutazioni prodotte da AIFA nel processo di attribuzione del requisito di innovatività, ai sensi della determina 1535/2017 [1].

La metodologia adottata da AIFA prevede la valutazione di un farmaco per la specifica indicazione sulla base delle seguenti tre dimensioni: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove. La valutazione può esitare, sulla base dei tre parametri succitati, in uno dei seguenti giudizi: innovatività (accesso al Fondo dei farmaci innovativi oncologici e inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici); innovatività condizionata o potenziale (inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici); non innovatività [1].

Al termine del processo, AIFA pubblica sul sito i report delle singole valutazioni.

In sintesi, le dimensioni di valutazione, e i rispettivi livelli di valutazione, previsti dalla metodologia di AIFA sono i seguenti:

A.2.1. bisogno terapeutico, condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto ed indica quanto l'introduzione di una nuova terapia sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti.
Possibili esiti: massimo; importante; moderato; scarso; assente;

A.2.2. valore terapeutico aggiunto, determinato dall'entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili, se esistenti, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.
Possibili esiti: massimo; importante; moderato; scarso; assente;

A.2.3. qualità delle evidenze, valutata secondo il metodo GRADE [3,4], che prevede di considerare i seguenti elementi di *downgrading*: (i) validità interna (*risk of bias*); (ii) coerenza tra studi (*inconsistency*); (iii) trasferibilità nella pratica clinica (*directness*); (iv) imprecisione delle stime; (v) possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (*publication/reporting bias*). Agli studi randomizzati è attribuito per definizione il livello di qualità più alto che, sulla base degli eventuali limiti riscontrati tra quelli sopra citati, può essere ridotta su una scala a quattro livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa). Nel caso di studi osservazionali, il livello teorico di qualità iniziale è bassa.
Possono essere infine valutati anche elementi di *upgrading* della qualità, ovvero: (i) associazione intervento-outcome (dimensione dell'effetto); (ii) gradiente dose-risposta; (iii) effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e *bias*.
Possibili esiti: alta; moderata; bassa; molto bassa.

AIFA valuta, ai fini dell'innovatività, tutti i farmaci per cui le rispettive Ditte produttrici ne facciano specifica richiesta, riservandosi la possibilità di valutare i farmaci anche a prescindere da tali richieste.

Qualora sia disponibile il Report di valutazione dell'innovatività prodotto da AIFA, il GdL prende atto delle valutazioni espresse, tenendone in considerazione nel definire il livello di raccomandazione. Qualora un farmaco non sia stato valutato ai fini dell'innovatività da parte di AIFA, e pertanto il report di valutazione non sia stato prodotto, il GdL produce le proprie valutazioni per ciascuna delle tre dimensioni di valutazione previste dalla metodologia AIFA.

A.3 *Place in therapy*

Il *place in therapy* del farmaco è definito considerando:

- gli eventuali criteri limitativi riportati nei Registri AIFA, che permettono di delineare la popolazione target e le modalità di utilizzo;
- le altre strategie farmacologiche e non farmacologiche di trattamento che i Clinici ritengono utilizzabili nei pazienti rispondenti all'indicazione in valutazione.

L'analisi delle opzioni terapeutiche individuate terrà conto delle evidenze disponibili e dei costi.

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Le evidenze considerate sono gli studi clinici di riferimento per ciascuna delle strategie di trattamento individuate. Gli studi sono reperiti mediante revisione sistematica della letteratura e, in presenza di più studi su una stessa opzione di trattamento, sarà/saranno considerato/i quello/i di più alta qualità.

L'analisi delle evidenze è presentata attraverso tabelle di benchmark in cui, per ogni strategia di trattamento, compresa quella oggetto di raccomandazione, sono illustrate sinteticamente le informazioni relative a:

-indicazione rimborsata AIFA;

-tipologia di studio/i clinico/i di riferimento;

-principali risultati dello/gli studio/i clinico/i di riferimento.

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Per la valutazione dei costi dei farmaci, sono considerati i prezzi *ex factory* al netto delle eventuali riduzioni di legge e di eventuali sconti negoziati, ma al lordo di IVA al 10%.

In presenza di accordi negoziali specifici (*Managed Entry Agreements* – MEA), i costi sono presentati sia al lordo che al netto dello sconto derivante dall'applicazione dei MEA.

Sconti e MEA, qualora confidenziali, non sono dichiarati, ma se ne tiene conto nel calcolo dei costi.

Sono calcolati principalmente i seguenti parametri:

- costo/terapia, calcolato considerando la durata mediana di trattamento riscontrata nello studio clinico di riferimento (per terapie somministrate fino a progressione) oppure il numero massimo di cicli (per terapie a schema fisso e finito). In caso di terapie che prevedono una posologia aggiustata per peso corporeo o per unità di superficie corporea, il costo/terapia è calcolato considerando pazienti adulti di peso corporeo pari a 70 kg (65 kg per sole donne) e superficie corporea pari a 1,8 m^2 (1,7 m^2 per sole donne). In caso di popolazioni particolari, sarà valutato di caso in caso come valorizzare i parametri, considerando le evidenze e il parere dei Clinici esperti;
- costo per mese di trattamento;
- costo per mese di sopravvivenza globale (costo/OS);
- costo per mese di sopravvivenza libera da progressione (costo/PFS);
- rapporto incrementale di costo/efficacia (ICER) rispetto al controllo da studio se disponibile, calcolato come rapporto tra differenza dei costi e differenza di efficacia dimostrata

Costo/OS, costo/PFS e ICER sono calcolati a partire dai costi di terapia al netto di tutti i possibili sconti, inclusi quelle derivanti dai MEA.

I parametri così definiti sono presentati in tabelle comparative che includono il nuovo farmaco e tutte le altre strategie di trattamento identificate dai Clinici esperti.

Le tabelle dei costi saranno aggiornate se necessario e gli aggiornamenti saranno pubblicati sui seguenti siti: http://www.regione.veneto.it/web/sanita/raccomandazioni-evidence-based

Il GdL potrà completare il *place in therapy* definendo il percorso terapeutico più adeguato, esplicitando le corrette modalità di utilizzo del nuovo farmaco rispetto alle strategie esistenti.

Monitoraggio: La raccomandazione sarà monitorata dalle singole Aziende Sanitarie/ospedaliere/IRCCS attraverso audit per valutare il grado di adesione alla raccomandazione e il rispetto dei criteri prescrittivi stabiliti nei registri AIFA.

Gli audit rappresentano un momento importante per interpretare e discutere collegialmente i comportamenti prescrittivi.

Le risultanze degli audit saranno oggetto di valutazione da parte della Regione.

B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

La stima dei pazienti è effettuata tenendo in considerazione i dati epidemiologici regionali e/o di letteratura, le previsioni fornite dai Clinici esperti, le stime eventualmente fornite dalle Ditte all'UOC HTA di Azienda Zero, nonché la raccomandazione formulata.

Monitoraggio: la Regione, nell'anno successivo alla pubblicazione del documento, monitorerà il numero di pazienti trattati con il nuovo farmaco, confrontandolo con la stima prodotta.

Referenze

[1]. Criteri per la valutazione dell'innovatività. Determina AIFA 1535/2017 (GU n. 218 del 18/09/2017)

[2]. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. CNEC - Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità - V. 1.2 luglio 2018

[3].GRADE Series; http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series

[4]. De Palma R, Liberati A, Papini D et al. La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici. ISSN 1591-223X Dossier 172-2009

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

INDICE

ABBREVIAZIONI 7

SCHEDA DEI FARMACI 8

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI E STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI 9

Farmaco: DAUNORUBICINA/CITARABINA (VYXEOS) 9

Farmaco: DECITABINA (DACOGEN®) 11

1. ANALISI DELLE EVIDENZE 13

1.1 Inquadramento della patologia 13

1.2 Evidenze disponibili sui farmaci 13

Daunorubicina/citarabina 13

Decitabina 15

2. PLACE IN THERAPY 15

2.1 Analisi delle evidenze dei farmaci in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 1) 16

2.1.1 LMA secondaria di nuova diagnosi in pazienti fit (Tabella 1a) 16

2.1.2 LMA di nuova diagnosi in pazienti non-fit (Tabella 1b) 16

2.2 Analisi dei costi dei farmaci in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano 19

2.2.1 LMA secondaria di nuova diagnosi in pazienti fit (Tabella 2a) 19

2.2.2 LMA di nuova diagnosi in pazienti non-fit (Tabella 2b) 19

3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI 20

METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI 21

BIBLIOGRAFIA 23

ABBREVIAZIONI

CIRS	Cumulative Illness Rating Scale (indice di comorbidità)
CR	remissione completa morfologica
CRi	remissione completa morfologica con recupero ematologico incompleto
PR	remissione parziale
CRp	remissione completa morfologica con parziale recupero piastrinico
ev	endovena
HR	hazard ratio
ICER	rapporto incrementale costo/efficacia
LMA	leucemia mieloide acuta
NR	non raggiunto
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
OS	sopravvivenza globale
os	somministrazione orale
PS	performance status
sc	sottocute
SMD	Sindrome mielodisplastica
t-LMA	LMA correlata a terapia

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

SCHEDA DEI FARMACI

Principio Attivo	DAUNORUBICINA/CITARABINA	DECITABINA
Nome Commerciale	VYXEOS® [1]	DACOGEN® [2]
Ditta Produttrice	Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited	Janssen-Cilag
ATC	L01XY01	L01BC08
Formulazione	Polvere per concentrato per soluzione per infusione	Polvere per concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	44+100 mg	50 mg
Categoria Terapeutica	Farmaci antineoplastici – antimetaboliti	Farmaci antineoplastici – antimetaboliti
Indicazioni oggetto di valutazione	Trattamento di adulti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (LMA) correlata a terapia (t-LMA) o LMA con alterazioni correlate a mielodisplasia	Trattamento di pazienti adulti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (LMA) «de novo» o secondaria in base alla classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), e che non siano candidabili alla chemioterapia di induzione standard
Posologia	• ***Induzione (max 2 cicli):*** daunorubicina/citarabina: 44/100 mg/m² ev, nei giorni 1, 3 e 5 (I ciclo) e nei giorni 1 e 3 (II ciclo). Il secondo ciclo di induzione può essere somministrato a pazienti in presenza di CR, CRi o PR. • ***Consolidamento (max 2 cicli):*** solo se raggiunta CR o CRi durante l'induzione, con conta neutrofili > 500 e conta piastrinica> 50.000; almeno 5 settimane dopo l'ultima induzione ed entro 8 settimane; massimo 2 cicli a distanza di 5-8 settimane, con il seguente schema: daunorubicina/citarabina 29/65 mg/m² ev, nei giorni 1 e 3 di ogni ciclo	20 mg/m²/die x5 giorni, ev (totale di 5 dosi per ciclo di trattamento). Si raccomanda di trattare i pazienti per un minimo di 4 cicli, anche se, per ottenere una remissione completa o parziale, potrebbero essere necessari più di 4 cicli. Il trattamento può essere continuato finché si mantiene una risposta, il paziente continua a trarre benefici dal trattamento o la malattia si mantiene stabile, cioè non vi è evidenza di progressione
Farmaco orfano	Si	Si
Innovazione terapeutica	Si (nel Fondo fino al 18/06/2022)	Non valutata da AIFA
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H	H
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)
Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10%	44+100 mg, 1 fl - € 5.200,00	50 mg, 1 fl - € € 1.230,00
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN	Sconto SSN
Registro AIFA	**Criteri di eleggibilità:** -età ≥18 anni; -LMA di nuova diagnosi, correlata a terapia (t-AML) o con alterazioni correlate a mielodisplasia; -% blasti: ≥20%; -nessun precedente trattamento per LMA, ad eccezione di eventuale idrossiurea; -ECOG PS: 0-2; **Criteri di esclusione:** -precedenti trattamenti per LMA -leucemia promielocitica acuta M3; -coinvolgimento attivo del sistema nervoso centrale; -esposizione cumulativa ad antracicline >368 mg/m²; -anomalie gravi della funzione cardiaca (frazione di eiezione <50%, scompenso classe NYHA III-IV)	**Criteri di eleggibilità:** - età ≥18; -LMA di nuova diagnosi *de novo* o secondaria; -paziente non candidabile a chemioterapia di induzione standard; **Criteri di esclusione:** -classificazione FAB M3 (leucemia promielocitica acuta); -precedenti trattamenti per LMA

[1]. GU n.141 del 18-06-2019 **[2].** GU n.199 del 28-08-2018

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI E STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

Farmaco	Indicazione	Raccomandazione	Note	Stima pazienti/anno attesi in Veneto, n (Figura 1)
Daunorubicina / Citarabina (Vyxeos®)	LMA correlata a terapia o LMA con alterazioni correlate a mielodisplasia	**POSITIVO DEBOLE**	Per pazienti fit*	22
Decitabina (Dacoge®)	LMA *de novo* o secondaria in pazienti non candidabili alla chemioterapia di induzione standard	**POSITIVO DEBOLE**	Per pazienti non-fit* Si segnala che, per la maggior parte, decitabina sarà utilizzata in aggiunta a venetoclax (L. 648)	27 (la stima tiene conto dei pazienti che riceveranno decitabina in monoterapia o in associazione a venetoclax)

L'associazione fissa liposomiale daunorubicina/citarabina ha dimostrato un vantaggio di OS (endpoint primario) vs la chemioterapia tradizionale e come quest'ultima è destinata a pazienti *fit**, ovvero in grado di tollerare regimi intensivi. La nuova specialità sarà destinata ai pazienti privi di mutazione FLT3, perché per quelli con mutazione FLT3 esiste midostaurina associata alla chemioterapia tradizionale.
Decitabina è uno dei trattamenti destinati a pazienti *non fit**, ovvero non candidabili a trattamenti aggressivi. Il farmaco non ha dimostrato alcun vantaggio di OS (endpoint primario) e si affianca ad azacitidina e a venetoclax, quest'ultimo rimborsato ai sensi della L. 648 in associazione a decitabina o ad azacitidina.
La stima dell'utilizzo atteso di decitabina (endovena) e azacitidina (sottocute) ha tenuto conto del fatto che decitabina è un farmaco potenzialmente meno maneggevole di azacitidina. Inoltre, è atteso che decitabina sarà utilizzata più di frequente in associazione a venetoclax.

*In pratica clinica, la classificazione dei pazienti avviene sulla base dell'indice di comorbidità CIRS in pazienti *fit* (punteggio CIRS ≤7) e pazienti *non fit* (punteggio CIRS >7).

Farmaco: DAUNORUBICINA/CITARABINA (VYXEOS)

Indicazione oggetto di valutazione: trattamento di adulti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (LMA) correlata a terapia (t-LMA) o LMA con alterazioni correlate a mielodisplasia

Report sulla valutazione di innovatività pubblicato da AIFA ai sensi della Determina 1535/2017: PRESENTE

A. RACCOMANDAZIONE: <u>POSITIVO DEBOLE</u>

Commento
Vyxeos è l'associazione fissa liposomiale di due principi attivi, daunorubicina/citarabina, già utilizzati in combinazione come chemioterapia standard per la LMA. Rispetto a quest'ultima, Vyxeos ha dimostrato un vantaggio di OS (endpoint primario) in uno studio condotto su una popolazione limitata per età (60-75 anni). Vyxeos comporta un forte aggravio dei costi per i farmaci, rispetto alla tradizionale combinazione dei principi attivi daunorubicina+citarabina.

La Raccomandazione è stata formulata tenendo conto degli elementi riportati di seguito:

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

A.1. Criteri prescrittivi di AIFA

Possono essere trattati solo pazienti adulti (età ≥18 anni) con ECOG PS 0-2, rispondenti all'indicazione in oggetto, che non abbiano ricevuto altri trattamenti per LMA o al più dopo precedente trattamento con idrossiurea.

A.2 Valore clinico del farmaco

A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione AIFA contenuta nel Report sull'innovatività)

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 ***moderato.***

A.2.2 Valore terapeutico aggiunto (valutazione AIFA contenuta nel Report sull'innovatività)

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 ***importante****.*

A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione AIFA contenuta nel Report sull'innovatività)

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 ***moderata****.*

A.3. ***Place in therapy***

La nuova associazione fissa liposomiale daunorubicina/citarabina rappresenta una opzione di terapia per pazienti *fit*[i], affiancandosi alla tradizionale chemioterapia (daunorubicina+citarabina secondo regime 3+7). Nel sottogruppo di pazienti con mutazione FLT3, il trattamento standard è oggi midostaurina associato al regime 3+7.

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 1a)

Vyxeos ha dimostrato di aumentare la OS vs la terapia standard in uno studio condotto su una popolazione limitata per età. Le analisi per sottogruppo pre-pianificate mostrano assenza di significatività dell'effetto nei sottogruppi di pazienti con LMA de novo con anomalie citogenetiche correlate a SMD e in quelli con storia di SMD trattata con agenti ipometilanti. In quest'ultimo sottogruppo, la OS mediana è stata più lunga nel braccio di controllo.

---

[i] In pratica clinica, la classificazione dei pazienti avviene sulla base dell'indice di comorbidità CIRS (punteggio maggiore corrisponde a più alti livelli di comorbidità), in pazienti *fit* (punteggio CIRS ≤7) e pazienti *non fit* (punteggio CIRS >7).

Al confronto indiretto, nel sottogruppo di pazienti con mutazione FLT3, a prescindere dal tipo di LMA, il guadagno di OS è nettamente maggiore con midostaurina aggiunta a chemioterapia standard (evidenze disponibili per età 18-59 anni).

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 2a)

La nuova associazione fissa liposomiale ha un costo/terapia nettamente più alto rispetto alla chemioterapia standard. Entrambi i trattamenti sono somministrati endovena in regime di ricovero e gli schemi di trattamento sono analoghi. In presenza di drug day, il consumo dei farmaci sarebbe ottimizzato e il relativo costo sensibilmente più basso (per il nuovo farmaco circa 28% per paziente con area superficie corporea 1,7 m^2).

Nella sottopopolazione con mutazione FTL3 positiva, l'aggiunta di midostaurina alla chemioterapia di induzione comporta un incremento dei costi di circa 30.000 euro, a fronte di un rapporto incrementale costo-efficacia più favorevole.

Farmaco: DECITABINA (DACOGEN®)

Indicazione oggetto di valutazione: trattamento di pazienti adulti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (LMA) «de novo» o secondaria in base alla classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), e che non siano candidabili alla chemioterapia di induzione standard.

Report sulla valutazione di innovatività pubblicato da AIFA ai sensi della Determina 1535/2017: ASSENTE

A. RACCOMANDAZIONE: POSITIVO DEBOLE

Commento

Nell'RCT di confronto disponibile, decitabina non ha dimostrato vantaggio di OS (endpoint primario) vs terapie tradizionali (terapia di supporto o citarabina a basse dosi), ma è stata associata ad una più alta frequenza di remissione completa o remissione completa con parziale recupero piastrinico (CR+CRp).

Decitabina è un farmaco endovena, a differenza del competitor azacitidina, somministrato per via sottocutanea. La scelta dei tra i due farmaci dipende principalmente da criteri organizzativi, data la diversa via di somministrazione. L'utilizzo atteso di decitabina monoterapia è ridotto, in favore delle associazioni venetoclax+decitabina oppure venetoclax+azacitidina, la cui rimborsabilità è stata di recente autorizzata ai sensi della L.648.

La Raccomandazione è stata formulata tenendo conto degli elementi riportati di seguito:

A.1. Criteri prescrittivi di AIFA

Il Registro AIFA definisce i criteri per il rispetto dell'indicazione approvata EMA, prevedendo, come unica restrizione, l'esclusione di pazienti con leucemia promielocitica acuta.

A.2 Valore clinico del farmaco

A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione del Gruppo di Lavoro)

I pazienti con LMA *non fit*[ii] non sono candidabili a terapia standard intensiva e hanno a disposizione opzioni terapeutiche quali azacitidina, venetoclax (+azacitidina o +decitabina; L. 648), oltre alle terapie tradizionali (citarabina a basse dosi; terapia di supporto). Non ci sono studi in cui i nuovi farmaci abbiano dimostrato

[ii] In pratica clinica, la classificazione dei pazienti avviene sulla base dell'indice di comorbidità CIRS (punteggio maggiore corrisponde a più alti livelli di comorbidità), in pazienti *fit* (punteggio CIRS ≤7) e pazienti *non fit* (punteggio CIRS >7).

vantaggi di OS vs terapie tradizionali. Pertanto resta aperto il bisogno terapeutico derivante dalla necessità di trattamenti che aumentino la OS.

A.2.2 Valore terapeutico aggiunto (valutazione del Gruppo di Lavoro)

Gli unici dati di confronto su decitabina vs terapie tradizionali (terapia di supporto o citarabina a basse dosi) sono disponibili in pazienti di età ≥65 anni, con LMA *de novo* o secondaria, con citogenetica a rischio intermedio o alto e con livello mediano di blasti midollari pari a 46,0%. In tali pazienti, decitabina non ha aumentato in modo statisticamente significativo la OS (10,4 vs 6,5 mesi; p=ns) e ha aumentato il tasso di remissione completa o remissione completa con parziale recupero piastrinico. Inoltre, è stata associata ad una frequenza più alta di eventi avversi di grado 3/4 di natura ematologica (trombocitopenia, anemia, neutropenia, neutropenia febbrile, leucopenia) e di polmonite.

A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione del Gruppo di Lavoro)

Il principale limite è la trasferibilità del dato, che, considerando i criteri di inclusione, è riconducibile ai soli pazienti ultrasessantacinquenni e con citogenetica a rischio intermedio o alto.

A.3. *Place in therapy*:

Decitabina è una opzione di trattamento per pazienti con LMA di nuova diagnosi definiti *non fit*, ovvero con età e/o comorbidità tali da non renderli candidabili ai regimi chemioterapici più intensivi. In tale setting, decitabina si affianca ad azacitidina, indicata in pazienti non candidabili a trapianto, e a venetoclax, rimborsato ai sensi della L. 648 (GU n. 61 del 09.03.2020), in associazione a decitabina o ad azacitidina, in pazienti adulti non candidabili a chemioterapia intensiva e in pazienti ultrasettantacinquenni.

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 1b)

Decitabina non ha dimostrato superiorità in termini di OS e ha mostrato una maggiore percentuale di remissione (completa o a parziale recupero piastrinica).

Tra i farmaci utilizzati in pazienti *non fit,* azacitidina ha mostrato vantaggio di OS in una analisi per sottogruppo su pazienti di età 50-83 anni con LMA e bassi livelli di blasti midollari (mediana 23%) definiti non candidabili a trapianto di cellule staminali (lo studio primario era stato condotto su pazienti con sindrome mielodisplastica). La stessa azacitidina non ha prodotto vantaggio di OS in uno studio su pazienti ultrasessantacinquenni con alti livelli blasti midollari (>30%) e con citogenetica a rischio intermedio/alto.

Venetoclax (+azacitidina o +decitabina) è stato studiato solo in uno studio non controllato in pazienti ultrasessantacinquenni, con citogenetica a rischio intermedio/alto e non candidabili a chemioterapia standard per varie comorbidità (età >75 anni, malattie cardiache o precedente uso di antracicline, LMA secondaria o alta probabilità di mortalità correlata al trattamento), in cui ha prodotto tassi di remissione completa (CR+CRi) relativamente alti, al confronto indiretto, vs a quelli indotti da sola decitabina o da sola azacitidina nei rispettivi studi. Il dato di OS relativo all'associazione venetoclax+azacitidina è ancora immaturo.

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 2b)

Decitabina monoterapia ha un costo terapia simile a quello di azacitidina monoterapia. I costi relativi alle monoterapie sono ovviamente inferiori rispetto a quelli delle associazioni con venetoclax.

Sia per decitabina che per azacitidina, in caso di drug day il costo ciclo del farmaco sarebbe più basso (oltre 30% per paziente con area superficie corporea 1,7 m^2).

1. ANALISI DELLE EVIDENZE

1.1 Inquadramento della patologia

La LMA è caratterizzata dall'accumulo di mieloblasti nel midollo osseo ed è definita, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, in presenza di livelli di blasti midollari 20%.

Fattori prognostici negativi sono l'età avanzata e uno scarso performance status. Fino al 70% dei pazienti di età ≥65 anni muoiono entro un anno dalla diagnosi.

La LMA, nella maggior parte dei casi, insorge come neoplasia *de novo*, ma può anche presentarsi come patologia secondaria, ovvero correlata a terapie in atto oppure secondaria ad un disturbo ematologico già presente. I casi di LMA secondaria hanno prognosi peggiore[1,2].

In pratica clinica, la classificazione dei pazienti avviene sulla base dell'indice di comorbidità CIRS (punteggio maggiore corrisponde a più alti livelli di comorbidità), in pazienti fit (punteggio CIRS ≤7) e pazienti non fit (punteggio CIRS >7).

Le strategie di trattamento tradizionali includono la chemioterapia standard di induzione, a base di antracicline per 3 giorni e citarabina per 7 giorni (regime 3+7), seguita da una fase di induzione a base di citarabina e/o eventuale trapianto. Nei pazienti con mutazione FLT3, è indicata midostaurina in associazione alla chemioterapia standard.

I pazienti più anziani e/o con comorbidità significative sono considerati non idonei alla chemioterapia intensiva e per tali pazienti i trattamenti tradizionali, fino a qualche anno fa, erano principalmente citarabina a basse dosi o terapia di supporto[2].

I criteri di risposta alla terapia sono di seguito illustrati:

• Remissione completa morfologica	CR[3],	blasti midollari ossei <5%; 200 cellule nucleate, conta assoluta neutrofili 1.000/μL, piastrine 100.000/μL e assenza di trasfusione
• Remissione completa morfologica con recupero ematologico incompleto	CRi[3]	Parametri della CR, ad eccezione di neutropenia residua (conta assoluta neutrofili <1.000/μL) e trombocitopenia residua (piastrine <100,000/μL).
• Remissione parziale	PR[3]	Parametri ematologici come nella CR, in presenza di diminuzione della % di blasti di almeno del 50% ad una % compresa tra 5% e 25%.
• Remissione completa morfologica con parziale recupero piastrinico	CRp[7]	Parametri della CR, ad eccezione di trombocitopenia residua (piastrine <100,000/μL)

1.2 Evidenze disponibili sui farmaci

Daunorubicina/citarabina

Il principio attivo di Vyxeos è l'associazione fissa di due principi attivi citotossici noti, daunorubicina (antimitotico) e citarabina (antimetabolita), in rapporto molare 1:5. Il rapporto molare 1:5 massimizza, sia *in vitro* che *in vivo*, l'attività antitumorale sinergica dei due farmaci nella LMA. Dopo l'infusione endovenosa, i liposomi di Vyxeos presentano un'emivita plasmatica prolungata, con oltre il 99% di daunorubicina e di citarabina presenti nel plasma che resta incapsulato nei liposomi. Vyxeos fornisce alle cellule leucemiche una associazione sinergica di daunorubicina e citarabina per un periodo prolungato. In base ai dati sugli animali, i liposomi di Vyxeos si accumulano e permangono in concentrazione elevata nel midollo osseo, dove vengono inglobati in via preferenziale dalle cellule leucemiche in un processo di fagocitosi attiva[4].

Efficacia. Nell'RCT di fase III[5] in aperto sono stati arruolati pazienti di età 60-75 anni con nuova diagnosi di t-LMA, LMA con precedente storia di SMD o di LMMC, oppure LMA con anomalie citogenetiche correlate

a SMD (classificazioni secondo OMS 2008). I pazienti potevano avere ricevuto in precedenza agenti ipometilanti, quali azacitidina o decitabina, per SMD o LMMC. Erano esclusi pazienti con leucemia promielocitica acuta, con coinvolgimento attivo del sistema nervoso centrale o precedentemente esposti a dosi cumulative di antracicline pari a >368 mg/m^2 di daunorubicina o equivalenti.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere daunorubicina e citarabina come associazione fissa in formulazione liposomiale, oppure mediante la combinazione dei due tradizionali principi attivi secondo il regime standard 3+7. I pazienti sono stati stratificati per età (60-69 vs 70-75) e per tipologia di LMA.

Endpoint primario dello studio era la OS (*intention to treat;* HR atteso 0,635). Endpoint secondari erano: CR/CRi, durata di remissione e sopravvivenza libera da evento (EFS: endpoint composito includente fallimento, recidiva dopo remissione e morte per tutte le cause).

Sono stati arruolati 309 pazienti (età mediana circa 68) con il 35% di blasti midollari (valore mediano). Circa il 20% aveva t-LMA. Solo il 7% circa dei pazienti aveva LMA con storia di LMMC.

L'associazione fissa liposomiale ha aumentato la OS mediana di 3,61 mesi in modo statisticamente significativo, con riduzione del rischio di morte del 31% (9,56 vs 5,95 mesi; HR 0,69; p=0,003 ad una coda). Il 29,4% dei pazienti ha poi subito trapianto allogenico di cellule staminali e in questi soggetti, il trattamento sperimentale è stato associato ad una riduzione del rischio di morte del 54% (analisi esploratoria). Da segnalare che una maggior quota di pazienti nel braccio sperimentale ha subito trapianto rispetto a quello di controllo (34,0% vs 25,0%).

Le analisi per sottogruppi predefiniti hanno mostrato coerenza con l'analisi principale, fatta eccezione per due sottogruppi in cui le stime di HR mostrano intervalli di confidenza ampi (stime imprecise) e non significative, ovvero pazienti con:

-LMA con storia di SMD trattata con agenti ipometilanti [HR 0,98 (IC95% 0,64-1,51)]: in tali pazienti, la OS mediana è stata minore nel braccio sperimentale (5,65 vs 7,43 mesi);

-LMA de novo con anomalie citogenetiche correlate a SMD [HR 0,71 (IC95% 0,42-1,20)], in cui la differenza di OS mediana è comunque stata a favore del trattamento sperimentale.

Sicurezza. Tutti i pazienti in ciascun braccio hanno sperimentato almeno un evento avverso. Gli eventi avversi di grado da 3 a 5 riportati più frequentemente (trattamento vs controllo) sono stati neutropenia febbrile (68,0% v 70,9%), polmonite (19,6% v 14,6%) e ipossia (13,1% v 15,2%). Cinque pazienti hanno manifestato eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento, di cui 3 nel braccio sperimentale (insufficienza cardiaca, cardiomiopatia e insufficienza renale acuta: un paziente ciascuno) e due pazienti nel braccio di controllo, ciascuno per riduzione della frazione di eiezione[5].

I tempi mediani di recupero della conta di neutrofili (≥500/μL) e di piastrine (≥50.000/μL) in pazienti con remissione (CR/CRi) dopo induzione sono stati più lunghi nel braccio sperimentale (rispettivamente, 35,0 e 36,5 giorni) vs quello di controllo (29 giorni per ciascuna conta)[5].

Gli eventi correlati ad infezioni di tutti i gradi hanno avuto frequenza simile tra i due bracci (92,8% vs 92,7%) e quelli di grado 5 sono stati più frequenti col trattamento sperimentale (7,2% vs 2,6%)[5].

I sanguinamenti di tutti i gradi sono stati più frequenti col nuovo trattamento (74,5% vs 59,6), così come quelli di grado 3-5 (11,8% vs 8,6%); quelli di grado 5 sono stati simili tra i due bracci (2,6%)[5].

Qualità delle evidenze. Lo studio ha un buon disegno ed è stato portato a termine. Essendo la OS endpoint primario, il disegno in aperto costituisce un limite minore. Il principale limite riguarda la trasferibilità, in quanto sono stati arruolati solo pazienti di età 60-75 anni, mentre l'indicazione include i pazienti adulti di tutte le età.

Decitabina
Decitabina è un antimetabolita[6].

Efficacia. Nell'RCT di fase III[7,8,9] in aperto sono stati arruolati pazienti di età ≥65 anni (ECOG PS 0-2) con nuova diagnosi di LMA (≥20% blasti) *de novo* o secondaria e citogenetica a rischio intermedio/alto. I pazienti non dovevano aver ricevuto precedente chemioterapia, ad eccezione di idrossiurea. Erano esclusi pazienti con: leucemia promielocitica; anomalie citogenetiche t(8;21) e inv(16); coinvolgimento del sistema nervoso centrale; angina instabile o insufficienza cardiaca (grado NYHA 3/4).
I pazienti sono stati randomizzati (1:1; stratificazione per età, rischio citogenetico e ECOG PS) a ricevere decitabina (20 mg/m^2/die, ev x5 giorni consecutivi, q4w) o trattamento a scelta del paziente (terapia di supporto o citarabina 20 mg/m2/die, sc x 10 giorni consecutivi ogni 4 settimane).
Endpoint primario era la OS (ITT: riduzione del rischio di morte attesa del 25%). Endpoint secondario era la risposta completa (CR).
Sono stati arruolati 485 pazienti di età mediana pari a 73 anni con nuova diagnosi di LMA *de novo* (64,3%) o secondaria (35,3%), con citogenetica a rischio intermedio (63,4%) o alto (36,0%) e con valore mediano di blasti midollari pari a 46,0%.
All'analisi primaria, lo studio non ha incontrato l'endpoint di OS (mediana: 7,7 vs 5,0 mesi; HR0,85; p=ns). Tra i due bracci è stata registrata differenza statisticamente significativa in termini di CR/CRp (17,8% vs 7,8%; p=0,001), ma non di sola CR (15,7% vs 7,4%; p=ns).
Sicurezza. La frequenza di eventi avversi (decitabina vs controllo) è stata ≥97% in ciascun braccio.
Gli eventi avversi seri durante il trattamento hanno avuto maggior incidenza con decitabina vs controllo (80% vs 68%) e più frequenti (≥20%) sono stati: neutropenia febbrile (24% vs 14%); polmonite (20% vs 15%).
Gli eventi avversi di grado 3/4 durante il trattamento hanno avuto maggior incidenza con decitabina vs controllo (93% vs 86%) e i più frequenti (≥20% nel braccio decitabina) sono stati: trombocitopenia (40% vs 32%); anemia (34% vs 25%); neutropenia (32% vs 18%); neutropenia febbrile (32% vs 22%); polmonite (21% vs 18%); leucopenia (20% vs 8%).
La percentuale di pazienti morti durante il trattamento (o entro 30 giorni dall'ultima dose) è stato pari a 32% vs 28% i decessi per eventi avversi sono stati pari a 24% vs 19%.
Qualità. Lo studio ha un buon disegno ed è stato portato a termine. Essendo la OS endpoint primario, il disegno in aperto costituisce un limite minore. Il principale limite è la trasferibilità del dato, che è riconducibile ai soli pazienti ultrasessantacinquenni. Non c'è evidenza a supporto dei pazienti più giovani, che tuttavia rientrano in indicazione.

2. PLACE IN THERAPY

I due farmaci in valutazione sono destinati a due tipologie di pazienti differenti (Figura 1):
-l'associazione fissa liposomiale daunorubicina/citarabina è destinata ai pazienti *fit* con LMA secondaria. Nei pazienti con mutazione FLT3, rimane standard di trattamento midostaurina, indicata in associazione alla chemioterapia intensiva tradizionale, a prescindere dal tipo di LMA (de novo o secondaria). Pertanto, la nuova associazione fissa liposomiale, seppure indicata a prescindere dalla presenza di specifiche mutazioni, è attesa essere utilizzata solo in pazienti negativi per mutazione FLT3, sostituendosi in tale gruppo alla chemioterapia intensiva tradizionale (antraciclina associata a citarabina);
-decitabina è destinata ai pazienti *non-fit*, affiancandosi ad azacitidina indicata in pazienti non candidabili a HSCT, e a venetoclax di recente rimborsato ai sensi della L. 648 in associazione ad azacitidina o a decitabina in pazienti adulti non candidabili a chemioterapia intensiva di induzione o in pazienti ultrasettantacinquenni[10].

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

2.1 Analisi delle evidenze dei farmaci in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 1)

2.1.1 LMA secondaria di nuova diagnosi in pazienti fit (Tabella 1a)

Le evidenze relative all'associazione fissa liposomiale daunorubicina/citarabina sono trasferibili a soli pazienti con LMA correlata a terapia o a SMD, a prescindere da eventuali mutazioni, di età 60-75 anni, popolazione inclusa nello studio comparativo in cui è stata dimostrata la superiorità in termini di OS vs chemioterapia standard, con riduzione del rischio di morte del 31%. Le analisi per sottogruppo pre-pianificate mostrano assenza di significatività dell'effetto (intervalli di confidenza di HR contenenti valore 1) nei sottogruppi di pazienti con LMA de novo con anomalie citogenetiche correlate a SMD e in quelli con storia di SMD trattata con agenti ipometilanti. In quest'ultimo sottogruppo, la OS registrata è stata più ampia nel braccio di controllo (5,65 vs 7,43 mesi).

Nei pazienti con mutazione FLT3, a prescindere dal tipo di LMA, midostaurina, associata a chemioterapia intensiva tradizionale, aveva mostrato un vantaggio di OS[11]. Il confronto indiretto tra le evidenze di midostaurina e quelle del farmaco in valutazione è difficile, date le diverse caratteristiche dei pazienti inclusi nei rispettivi studi clinici (principalmente per tipo di LMA, età e citogenetica). Tuttavia si riportano anche le evidenze di midostaurina, che di fatto sarà destinata ad una parte della popolazione che rientra anche nell'indicazione dell'associazione fissa liposomiale daunorubicina/citarabina.

2.1.2 LMA di nuova diagnosi in pazienti *non-fit* (Tabella 1b)

Decitabina non ha dimostrato alcun vantaggio di OS rispetto a terapia di supporto o citarabina a basse dosi ed è stata associata ad una frequenza più alta di remissione completa (CR+CRp) e di eventi avversi di grado 3/4 di natura ematologica (trombocitopenia, anemia, neutropenia, neutropenia febbrile, leucopenia) e di polmonite. Gli unici dati di confronto sono disponibili in pazienti di età ≥65 anni (livello mediano blasti midollari 46,0%)[7].

Azacitidina, in pazienti non candidabili a trapianto, ha aumentato in modo statisticamente significativo, vs terapie tradizionali (terapia di supporto o citarabina a basse dosi o chemioterapia intensiva), la OS (+8,5 mesi; riduzione del rischio di morte del 53%) in pazienti con LMA di età 50-83 anni e con bassi livelli di blasti midollari (mediana 23%)[12]. Tale risultato era riferito ad una analisi per sottogruppo di un RCT più ampio condotto su pazienti con sindrome mielodisplastica ad alto rischio[13]. Azacitidina non ha dimostrato alcun vantaggio di OS in un successivo RCT su pazienti di età ≥65, con alto livello di blasti midollari (>30%; mediana 70-72%) e con citogenetica a rischio intermedio o alto[14]. Tra i pazienti trattati con azacitidina in entrambi gli studi, la percentuale di pazienti che hanno cessato di essere trasfusione-dipendenti è stata più alta rispetto a quella nel braccio di controllo, anche se la significatività statistica è stata riportata solo nel primo studio per i pazienti sottoposti a trasfusioni di globuli rossi al basale (41% v 18%, rispettivamente; p=0,04).

Venetoclax[15], in associazione ad azacitidina o a decitabina, è stato testato solo in uno studio di fase 1/2, non controllato, su pazienti di età ≥65 anni non candidabili a chemioterapia standard per varie comorbidità (età >75 anni, malattie cardiache o precedente uso di antracicline, LMA secondaria o alta probabilità di mortalità correlata al trattamento). Al confronto indiretto tra gli studi su pazienti ultrasessantacinquenni, le terapie contenenti venetoclax sono state associate ad un più elevata incidenza di remissione completa (CR+CRi) rispetto a sola decitabina o sola azacitidina. I dati di OS di questo studio sono in parte ancora immaturi.

Tabella 1. Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

1a. LMA secondaria di nuova diagnosi in pazienti fit

Farmaco (F)	Indicazione AIFA	Innovatività	Registro AIFA	Evidenze						
				Studio	Popolazione (principali caratteristiche)	Endpoint primario	Controllo (C)	OS mediana, mesi			Note/Altri risultati
								Farmaco	Controllo	delta HR, p	
DAUNORUBICINA / CITARABINA LIPOSOMIALE	LMA correlata a terapia o a SMD (età ≥18 anni)	Sì, piena	Si (vedi pg. 7)	RCT fase III[5] in aperto	LMA secondaria **età 60-75 anni**	**OS**	**Regime standard 3+7**	9,56	5,95	+3,61 HR 0,69; p=0,003	Il 29,4% dei pazienti ha subito trapianto, mostrando riduzione del rischio di morte del 54% (HR 0,46) Profilo tossicità simile al controllo
MIDOSTAURINA + induzione con daunorubicina e citarabina e consolidamento con citarabina ad alte dosi	LMA di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva (età ≥18 anni)	Sì, piena	Si	RCT fase III[11] in aperto	LMA di nuova diagnosi **età 18-59 anni** mutazione FLT3+	**OS**	**Placebo** + induzione con daunorubicina e citarabina e consolidamento con citarabina ad alte dosi	74,7	25,6	+49,1 HR 0,78 p=0,009	Principale evento avverso di grado 3/4/5 è l'anemia

A°BSC o citarabina a basse dosi °°BSC, citarabina a basse dosi o daunorubicina+citarabina secondo regime 3+7 #DECI: 20 mg/m^2 giorni 1-5, q28d @Azacitidina 75 mg/m^2 giorni 1-7, q28d §VNTX 400 mg giorni 1-28 (100 mg d1, 200 mg d2 e 400 mg dal d3) q28d *Dato riferito all'intera popolazione in studio, che ha ricevuto diverse posologie oltre a quelle rimborsate. **BM:** blasti midollari; **CR:** remissione completa morfologica **CRp:** CR con parziale recupero piastrinico; **CRi:** CR con recupero ematologico incompleto; **HR:** hazard ratio; **ns:** non statisticamente significativo; **NR:** non raggiunto; **OS:** sopravvivenza globale; **RCT:** studio randomizzato e controllato

REGIONE DEL VENETO Giunta Regionale DIREZIONE FARMACEUTICO PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

1b. LMA di nuova diagnosi in pazienti non-fit

Farmaco (F)	Indicazione AIFA		Registro AIFA	Evidenze: Studio	Popolazione (principali caratteristiche)	Endpoint primario	Controllo (C)	OS mediana, mesi: Farmaco	Controllo	delta HR, p	Remissione, %pz	Farmaco	Controllo	delta HR, p	Note/Altri risultati
DECI#	LMA in pz non candidabili a chemioterapia di induzione standard (età ≥18 anni)		Sì (vedi pg. 7)	RCT fase III[7,8,9] in aperto (DACO-016)	**-età ≥65 anni (mediana 73);** -BM mediani: 46,0% -citogenetica a rischio intermedio/alto	**OS**	**Terapia tradizionale°**	7,7	5,0	HR 0,85 p=ns	CR+CRp:	17,8%	7,8%	p=0,001	Principali eventi avversi grado 3/4 con frequenza più alta sono eventi ematologici e polmonite.
											CR	15,7	7,4	ns	
											CRi	9,9	2,9	ns	
AZA@	LMA in pazienti non candidabili a HSCT	con 20-30% di blasti e displasia multilineare secondo OMS	No	RCT fase III[12] in aperto	**-età 50-83** - BM: mediana 23% (range 13,0%-34,0% tra i pazienti candidati a trattamenti non intensivi)` -citogenetica a rischio intermedio, alto o normale	**OS**	**Terapia tradizionale°°**	24,5	16,0	+8,5 HR 0,47; p=0,005	CR:	18%	16%	p=ns	Analisi per sottogruppo di uno studio condotto su pazienti con SMD ad alto rischio[13] Follow-up mediano: 20,1 mesi
		con blasti midollari >30% secondo OMS		RCT fase III[14] in aperto	**-età ≥65 (mediana 75)** -BM >30% (mediana 70-72%); -citogenetica a rischio intermedio/alto	**OS**	**Terapia tradizionale°°**	10,4	6,5	HR 0,85; p=ns	CR+CRi:	27,8%	25,1%	p=ns	Follow-up mediano: 24,4 mesi
VTX§ +DECI# [L. 648]	LMA in adulti non candidabili a chemioterapia intensiva di induzione o in pazienti di età ≥75 anni		No	Studio[15] fase 1/2 in aperto non randomizzato	**-età ≥65 alla diagnosi (mediana 74)** -pz non candidabili a chemioterapia standard per età >75 anni, malattie cardiache o precedente uso di antracicline, LMA secondaria o alta probabilità di mortalità correlata al trattamento; -BM: ≥30%; -citogenetica a rischio intermedio/alto	**Risposta**	**Assente**	14,2	/	/	CR+CRi:	71%	/	/	Follow-up mediano*: 15,1 mesi
VTX§ +AZA@ [L. 648]						**OS**		NR (95%IC 9,0-NR)	/	/	CR+CRi:	76%			

°BSC o citarabina a basse dosi °°BSC, citarabina a basse dosi o daunorubicina+citarabina secondo regime 3+7 #DECI: 20 mg/m^2 giorni 1-5, q28d @Azacitidina 75 mg/m^2 giorni 1-7, q28d §VTX 400 mg giorni 1-28 (100 mg d1, 200 mg d2 e 400 mg dal d3) q28d *Dato riferito all'intera popolazione in studio, che ha ricevuto diverse posologie oltre a quelle rimborsate. **AZA:** azacitidina; **BM:** blasti midollari; **CR:** remissione completa morfologica **CRp:** CR con parziale recupero piastrinico; **CRi:** CR con recupero ematologico incompleto; **DECI:** decitabina; **HR:** hazard ratio; **ns:** non statisticamente significativo; **NR:** non raggiunto; **OS:** sopravvivenza globale; **RCT:** studio randomizzato e controllato; **VTX:** venetoclax

REGIONE DEL VENETO Giunta Regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

REGIONE Giulia e Isontino DIREZIONE CENTRALE SALUTE DISPOSITIVI MEDICI FARMACEUTICO PROTESICA

2.2 Analisi dei costi dei farmaci in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

I costi delle terapie infusionali sono stati calcolati considerando pazienti con area di superficie corporea di 1,7 m^2, assumendo l'impossibilità di effettuare *drug day*.

2.2.1 LMA secondaria di nuova diagnosi in pazienti fit (Tabella 2a)

La nuova associazione fissa liposomiale ha un costo/terapia superiore rispetto alla chemioterapia standard di circa 60.000 euro. Qualora fosse possibile effettuare *drug day*, i costi associati alla terapia, a parità di area di superficie corporea, risulterebbero più bassi di circa 28%.

Nella sottopopolazione con mutazione FTL3+, l'aggiunta di midostaurina alla chemioterapia di induzione comporta un incremento dei costi di circa 30.000 euro, a fronte di un rapporto incrementale costo-efficacia più favorevole.

2.2.2 LMA di nuova diagnosi in pazienti *non-fit* (Tabella 2b)

Tra le monoterapie, decitabina ha costi di trattamento allineati a quelli di azacitidina.

Le associazioni venetoclax+decitabina e venetoclax+azacitidina hanno costi più alti in assoluto, ma tra loro simili.

In caso di drug day, il costo/ciclo dei farmaci sarebbe più basso (circa 36% per azacitidina e circa il 32% per decitabina).

Tabella 2. Analisi dei costi dei farmaci in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

2a. LMA secondaria di nuova diagnosi in pazienti fit

Terapia	Fondo Innovatività	Posologia			Costo* farmaco* €	ΔOS vs Regime 3+7 standard	ICER
Daunorubicina / citarabina associazione fissa liposomiale, ev	**Sì fino al 18/06/2022**	**Induzione**	I ciclo	44/100 mg/m2, ev nei gg 1,3,5	20.613		
			II ciclo	44/100 mg/m2, ev nei gg 1,3	13.742		
		Consolidamento	I ciclo	29/65 mg/m2, ev nei gg 1,3	13.742		
			II ciclo	29/65 mg/m2, ev nei gg 1,3	13.742		
				Totale massimo	**61.839**	**+3,61**	**17.130**
Daunorubicina +citarabina, regime 3+7standard, ev [posologia come da studio clinico su Vyxeos] [No Fondo]	**No**	**Induzione**	I ciclo	citarabina 100 mg/m^2/die, ev continua per 7 giorni + daunorubicina 60 mg/m^2, ev nei giorni da 1 a 3	226		
			II ciclo	citarabina 100 mg/m^2/die ev continua di 5 giorni +daunorubicina 60 mg/m^2, ev nei giorni 1 e 2	153		
		Consolidamento	I ciclo		153		
			II ciclo		153		
				Totale massimo	**684**	/	/
Midostaurina, os +chemioterapia ev [solo per i casi con mutazione FLT3+]	**Sì** fino al 16/08/2021	**Induzione°**	I ciclo	midostaurina 50 mg bid, d8-21, os +daunorubicina 60 mg/m2, ev nei giorni 1-3 +citarabina (200 mg/m2, ev nei giorni 1-7)	5.218		
			II ciclo		5.218		
		Consolidamento°	I ciclo	midostaurina 50 mg bid, d8-21, os +citarabina 3000 mg/m^2, ev q12h nei giorni 1, 3, 5	5.249		
			II ciclo		5.249		
			III ciclo		5.249		
			IV ciclo		5.249		
				Totale massimo	**31.433**	**+49,1**	**640**

*I costi dei farmaci sono calcolati a partire dai prezzi ex-factory, al netto di eventuali riduzioni di Legge, di eventuali sconti SSN negoziati e di eventuali sconti derivanti da accordi negoziali, ma al lordo IVA 10%. Sono stati considerati pazienti adulti con superficie corporea pari a 1,7 m^2.
Indicazione rimborsata con Registro AIFA: in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi per pazienti adulti con LMA di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva. °Una confezione di midostaurina copre due cicli di trattamento. **ICER: rapporto incrementale costo efficacia dei farmaci

REGIONE DEL VENETO Giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

2b. LMA di nuova diagnosi in pazienti non fit

Farmaco	Fondo innovatività	Posologia	Costo farmaci* per ciclo 28gg, €	n. mediano cicli#		Costo/efficacia	
						OS	Costo/OS
DECITABINA	No	20 mg/m^2 gg 1-5, ev, q28d	**4.274**		4	7,7	2.220
AZACITIDINA	No	75 mg/m2/ gg 1-7, sc, q28d	**4.281**	BM 20-30%	8	24,5	1.398
				BM >30%	6	10,4	2.470
VENETOCLAX +DECITABINA L. 648	No	Veneticlax 400 mg gg 1-28 (100 mg g1, 200 mg g2, 400 mg dal g3) q28d	**8.499**		5	14,2	2.992
VENETOCLAX +AZACITIDINA L.648	No	per DECI e AZA vedi rispettive posologie	**8.505**		5	NR (95%IC 9,0-NR)	NR

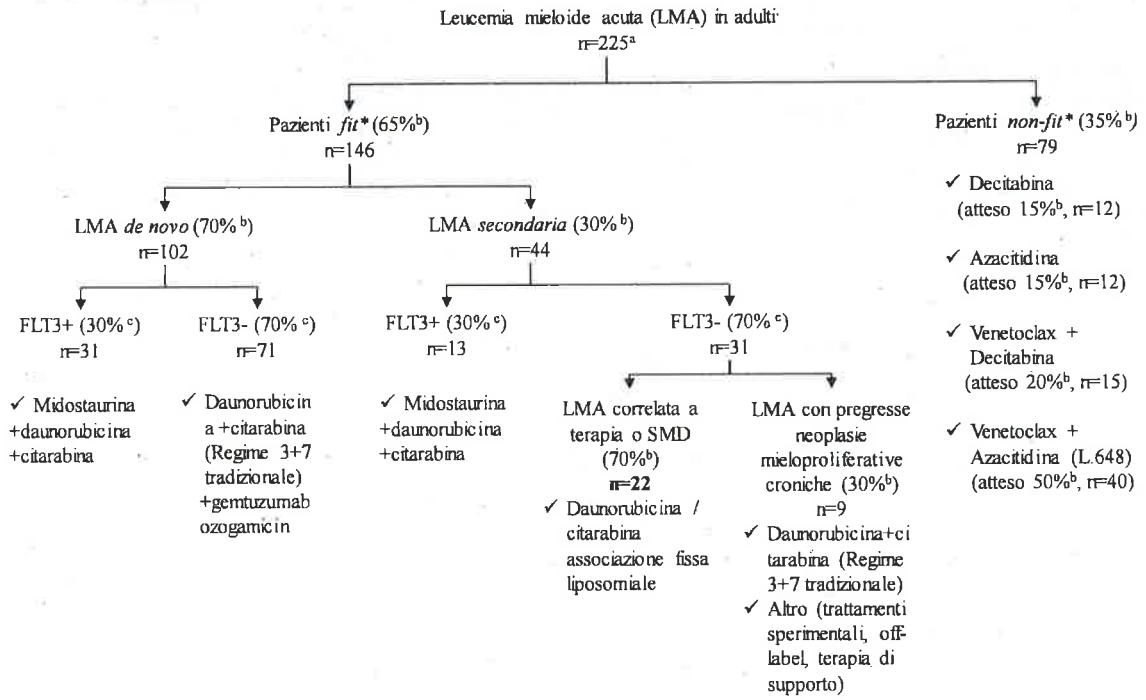
*I costi dei farmaci sono calcolati a partire dai prezzi ex-factory, al netto delle eventuali riduzioni di Legge, di eventuali sconti SSN negoziati e di eventuali sconti derivanti da accordi negoziali, ma al lordo IVA 10%. Sono stati considerati pazienti adulti con superficie corporea pari a 1,7 m^2. #N. mediano di cicli come da rispettivo studio clinico.

3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI

La stima del numero di pazienti potenzialmente candidabili ai nuovi farmaci è illustrata in Figura 1, unitamente al *place in therapy* dei farmaci.

La stima dei Clinici dell'utilizzo atteso di decitabina e azacitidina ha tenuto conto del fatto che decitabina è un farmaco endovena e potenzialmente meno maneggevole di azacitidina, farmaco sottocute.

Figura 1. Place in therapy e stima del numero dei pazienti



*In pratica clinica, la classificazione dei pazienti avviene, sulla base dell'indice di comorbidità CIRS, in pazienti *fit* (punteggio CIRS ≤7) e pazienti *non fit* (punteggio CIRS >7). [a]Registro Tumori Veneto (incidenza 2018 in adulti >20 anni). [b]Stima dei Clinici [c]Leukemia (2019) 33:299–312. **LMA:** leucemia mieloide acuta; **SMD:** sindrome mielodisplastica

REGIONE DEL VENETO Giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI

1. Criteri PICOD di ricerca:

	Daunorubicina/citarabina associazione fissa liposomialeb	Midostaurina	Decitabina	Azacitidina	Venetoclax
P (popolazione)	Adulti con nuova diagnosi di LMA correlata a terapia (t-LMA) o LMA con alterazioni correlate a mielodisplasia	Adulti con nuova diagnosi di LMA e mutazione FLT3+	Adulti con nuova diagnosi di LMA «de novo» o secondaria in base alla classificazione dell'OMS, e che non siano candidabili alla chemioterapia di induzione standard	Adulti non fit con leucemia mieloide acuta	Adulti non fit con leucemia mieloide acuta
I (intervento)	Associazione fissa aunorubicina/citarabina in formulazione liposomiale	Midostaurina +chemioterapia standard	Decitabina monoterapia	Azacitidina monoterapia	Venetoclax (+decitabina o +azacitidina)
C (controllo)	Chemioterapia standard intensiva (es. daunorubicina+citarabina secondo regime 3+7)	Chemioterapia standard intensiva (es. daunorubicina+citarabina secondo regime 3+7)	Azacitidina o altri trattamenti al di fuori della chemioterapia standard intensiva oppure best supportive care	Decitabina o altri trattamenti al di fuori della chemioterapia standard intensiva oppure best supportive care	Decitabina o azacitidina o altri trattamenti al di fuori della chemioterapia standard intensiva oppure best supportive care
O (outcome)	Efficacia (OS e PFS); Sicurezza; Qualità della vita				
D (disegno dello studio)	Studio randomizzato e controllato (RCT)				

2. Ulteriori criteri di selezione degli studi da includere:

Per ciascun farmaco, sono stati selezionati gli studi di cui fossero disponibili risultati pubblicati, ritenendo eleggibili solo pubblicazioni *in extenso* redatte in lingua inglese.

3. Banche dati interrogate:

- Per la revisione degli studi clinici registrati:
  ClinicalTrials.gov (https://clinicaltrials.gov/ct2/home);
  EU Clinical Trials Register - EudraCT (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search);
- Per la revisione della letteratura:
  MEDLINE via PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed);
  Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in The Cochrane Library (http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search/advanced);

4. Strategia di ricerca ed esiti:

La ricerca è stata condotta come ricerca libera, considerando, per i farmaci più nuovi oggetto dell'analisi, il nome del principio attivo e, in alternativa, tutti gli eventuali codici o sigle reperibili nell'elenco degli *entry terms* reperibili nel dizionario Medical Subject Headings (MeSH).
I dettagli delle strategie di ricerca sono illustrati nella Tabella 3.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

Tabella 3. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica degli studi clinici

	Banca dati	Strategia di ricerca	Record totali (n)	Pubblicazioni in extenso da Medline o Cochrane CENTRAL	Studi selezionati (n)	Note
Daunorubicina / citarabina (Vyxeos)	ClinicalTrials.gov	Condition or disease: (acute myeloid leukemia) OR (acute myeloid leukaemia) Intervention/Treatment: ((cytarabine AND daunorubicin) OR CPX-351 OR vyxeos) AND (liposomal OR liposome) Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	192	1	**RCT fse III**[5] (NCT01696084, CLTR0310-301)	
	EudraCT	((cytarabine AND daunorubicin) OR CPX-351 OR vyxeos) AND (liposomal) AND ((acute myeloid leukemia) OR (acute myeloid leukaemia))	10			
	PubMed	((cytarabine AND daunorubicin) OR CPX-351 OR vyxeos) AND (liposomal) AND ((acute myeloid leukemia) OR (acute myeloid leukaemia)) AND (study OR trial)	61			
	Embase via Cochrane CENTRAL		63			
Midostaurina	ClinicalTrials.gov	Condition or disease: (acute myeloid leukemia) OR (acute myeloid leukaemia) Intervention/Treatment: midostaurin OR PKC412 OR "PKC-412" OR "PKC 412" OR Rydapt OR "CGP 41251" OR "CGP 41 251" OR "CGP-41251" Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	39	1	**RCT fase III**[11] (NCT00651261, 2006-006852-37, CALGB-10603)	
	EudraCT	(midostaurin OR PKC412 OR "PKC-412" OR "PKC 412" OR Rydapt OR "CGP 41251" OR "CGP 41 251" OR "CGP-41251") AND ((acute myeloid leukemia) OR (acute myeloid leukaemia))	14			
	PubMed	(midostaurin OR PKC412 OR "PKC-412" OR "PKC 412" OR Rydapt OR "CGP 41251" OR "CGP 41 251" OR "CGP-41251") AND ((acute myeloid leukemia) OR (acute myeloid leukaemia)) AND (study OR trial)	191			
	Embase via Cochrane CENTRAL		39			
Decitabina	ClinicalTrials.gov	Condition or disease: (acute myeloid leukemia) OR (acute myeloid leukaemia) Intervention/Treatment: (decitabine OR Dacogen OR "NSC 127716" OR "NSC-127716") Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	194	3	**DACO-016**[7,8,9] (NCT00260832, 2005-004503-11)	
	EudraCT	(decitabine OR Dacogen OR "NSC 127716" OR "NSC-127716") AND ((acute myeloid leukemia) OR (acute myeloid leukaemia))	45			
	PubMed	(decitabine OR Dacogen OR "NSC 127716" OR "NSC-127716") AND ((acute myeloid leukemia) OR (acute myeloid leukaemia)) AND (study OR trial)	512			
	Embase via Cochrane CENTRAL		124			
Azacitidina	ClinicalTrials.gov	Condition or disease: (acute myeloid leukemia) OR (acute myeloid leukaemia) Intervention/Treatment: Azacitidine OR Vidaza OR NSC-102816 OR "NSC 102816" OR "NSC102816" Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	271	3	**RCT fase III**[12,13] **RCT fase III**[14]	
	EudraCT	(Azacitidine OR Vidaza OR NSC-102816 OR "NSC 102816" OR "NSC102816") AND ((acute myeloid leukemia) OR (acute myeloid leukaemia))	89			
	PubMed	(Azacitidine OR Vidaza OR NSC-102816 OR "NSC 102816" OR "NSC102816") AND ((acute myeloid leukemia) OR (acute myeloid leukaemia)) AND (study OR trial)	813			
	Embase via Cochrane CENTRAL		174			
Venetoclax	ClinicalTrials.gov	Condition or disease: (acute myeloid leukemia) OR (acute myeloid leukaemia) Intervention/Treatment: venetoclax OR GDC-0199 OR RG-7601 OR RG7601 OR ABT-199 OR venclyxto OR venclexta) AND (decitabine OR azacitidine Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	44	1	**Studio fase I/II**[15] (NCT02203773, 2014-000687-18)	
	EudraCT	(venetoclax OR GDC-0199 OR RG-7601 OR RG7601 OR ABT-199 OR venclyxto OR venclexta) AND (decitabine OR azacitidine) AND ((acute myeloid leukemia) OR (acute myeloid leukaemia))	9			
	PubMed	(venetoclax OR GDC-0199 OR RG-7601 OR RG7601 OR ABT-199 OR venclyxto OR venclexta) AND (decitabine OR azacitidine) AND ((acute myeloid leukemia) OR (acute myeloid leukaemia)) AND (study OR trial)	34			
	Embase via Cochrane CENTRAL		6			

REGIONE DEL VENETO
DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

BIBLIOGRAFIA

[1] Kouchkovsky IDe and Abdul-HayAcute M. mMyeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood Cancer Journal (2016) 6, e441; doi:10.1038/bcj.2016.50
[2] Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017; 129(4):424-447
[3] Cheson BD et al. Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 21:4642-4649
[4] Daunorubicina/citarabina (Vyxeos). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
[5] Lancet JE et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2018; 36:2684-2692
[6] Decitabina (Dacogen). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
[7] Kantarjian HM et al. Multicenter, randomized, open-label, phase iii trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2012; 30:2670-2677
[8] Mayer Jiří et al. Multivariate and subgroup analyses of a randomized, multinational, phase 3 trial of decitabine vs treatment choice of supportive care or cytarabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia and poor- or intermediate-risk cytogenetics. BMC Cancer 2014, 14:69
[9] Thomas XG et al. A post hoc sensitivity analysis of survival probabilities in a multinational phase III trial of decitabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 2014; 14(1):68-72
[10] Inserimento del medicinale «Venetoclax», in combinazione con «Azacitidina» o «Decitabina», nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi non candidabili a chemioterapia intensiva di induzione o con eta' ≥75 anni. (Determina n. 12137/2020). (20A01496) (GU Serie Generale n.61 del 09-03-2020)
[11] Stone RM et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med 2017;377:454-64
[12] Fenaux P et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2009; 28:562-569
[13] Fenaux P et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in higher-risk myelodysplastic syndromes: A randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol 2009; 10:223-232
[14] Dombret H et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. Blood. 2015; 126(3):291-299
[15] DiNardo CD et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2019;133(1):7-17