



Liposomal kombinasjonsformulering av daunorubicin og cytarabin (Vyxeos) for ny-diagnostisert høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML)

Type metode: Legemiddel

Område: Blod; Kreft

Virkestoffnavn: Daunorubicin liposomal/ cytarabin liposomal

Handelsnavn: Vyxeos

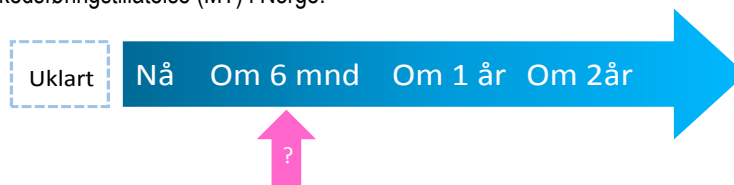
ATC-kode: L01

MT søker/innehaver: Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd.(1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden er en ny formulering av to eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). US Food and Drug Administration (FDA) har godkjent Vyxeos til behandling av ny-diagnostisert terapi-relatert AML (t-AML) og AML med myelodysplasi-relaterte endringer (AML-MRC). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2).

Beskrivelse av den nye metoden

Vyxeos (CPX-351) er et kombinasjonspreparat av daunorubicin 2,2 mg/ml og cytarabin 5 mg/ml fast kombinert i et liposomt bæresystem. Begge virkestoffene er kjemoterapeutika som hemmer DNA syntese; cytarabin inhiberer pyrimidinsyntese og daunorubicin inhiberer DNA topoisomerase. Begge virkestoffene har vært i bruk i Norge i mange år, det er det liposomale kombinasjonspreparatet som er nyutviklingen. Vyxeos er utviklet for å øke effekt og sikkerhet av eksisterende behandling med daunorubicin og cytarabin (3, 4, 5).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Akutt myelogen leukemi (AML) karakteriseres av uhemmet vekst og deling av umodne blodceller av typen myeloblaster. Opphopning av umodne blodceller i beinmargen hemmer blodstamceller (hematopoietiske stamceller) og gir beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Prognosen ved AML uten behandling er meget dårlig. De fleste pasienter vil dø innen 3-6 måneder selv med optimal symptomatisk behandling. Prognosen ved de novo AML er bedre enn ved sekundær AML (6). I perioden 2011-2015 var det i gjennomsnitt 129 personer i Norge som ble diagnostisert med AML per år (7).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2016 (6). Akutt myelogen leukemi behandles initialt med ulike kombinasjoner av kjemoterapi. Regimer med cytarabin kombinert med antracyclin (daunorubicin eller idarubicin) er vanlig, bla et såkalt «7+ 3 regime» med induksjon bestående av cytarabin 200 mg/m² i 7 dager kombinert med daunorubicin 90 mg/m² eller idarubicin 12 mg/m² i 3 dager. Doseintensitet og varighet av behandlingen avhenger av pasientens alder, komorbiditet og generelle allmenntilstand. Behandlingseffekten er svært varierende. Målet er komplett tilbakegang av sykdom (komplett remisjon), og deretter å holde pasienten i komplett remisjon ved hjelp av kjemoterapi. Behandling av eldre pasienter med AML er spesielt utfordrende grunnet økt forekomst av toksisitet. Alle yngre pasienter som oppnår komplett hematologisk remisjon må få konsoliderende behandling, ellers vil de nesten uten unntak få tilbakefall (residiv). Allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon av AML er aktuelt hos enkelte pasienter som ikke har lav risiko for tilbakefall (6, 8).

Status for dokumentasjon

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslere om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslere. For mer informasjon om metodevarslere, se [Om MedNytt](#).

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Tre andre virkestoff for indikasjonen AML er foreslått til Nye metoder [ID2016_074](#) , [ID2017_025](#) , [ID2017_087](#)

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (9)

Metodevarsler

Det foreligger minst et internasjonalt metodevarsel om metoden (1)

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Eldre pasienter (60-75 år) med ubehandlet høyrisiko (sekundær) akutt AML (N=309)	Vyxeos = cytarabin/ daunorubicin liposomal 44mg/100 mg per m ² på dag 1,3,5 ved 1. induksjon Ved behov: 2. induksjon cytarabin/ daunorubicin liposomal 44mg/100 mg per m ² på dag 1,3 1-2 konsoliderings- kurer med cytarabin/ daunorubicin liposomal 29mg/65 mg per m ² på dag 1,3	Kur «7+3» = cytarabin 100 mg/m ² i 7 dager/ daunorubicin 60 mg/m ² i 3 dager ved 1. induksjon Ved behov: 2. induksjon cytarabin 100 mg/m ² i 5 dager/ daunorubicin 60 mg/m ² i 2 dager 1-2 konsoliderings- kurer med cytarabin 100 mg/m ² i 5 dager/ daunorubicin 60 mg/m ² i 2 dager	OS, EFS, varighet remisjon, Andel som oppnår komplett respons og stamcelle-transplantasjon	NCT01696084 Fase III (10) (åpen, randomisert)	Primære resultater mars 2016 Forventet ferdig November 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativt til komparator
- Sikkerhet relativt til komparator
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etikk
- Juridiske konsekvenser
- Annet

Kommentar fra Folkehelseinstituttet: Tre andre metode for behandling av AML er nylig blitt foreslått til vurdering gjennom NyeMetoder, det er uklart om indikasjonene er overlappende

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering
- Fullstendig metodevurdering

Hovedkilder til informasjon

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemiddel på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

1. *Cytarabine + daunorubicin liposomal*. (07. mars 2018). NHS Specialist Pharmacy Service). Hentet 08. mars 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/cytarabine-daunorubicin-liposomal/>
2. Pressemelding Vyxeos FDA, hentet 23.04.2018, fra <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm569883.htm>
3. Produsentavhengig informasjonsside for Vyxeos, hentet 23.04.2018, fra <https://vyxeos.com/>
4. Preparatomtale Cytarabin, hentet 23.04.2018, fra <https://www.legemiddelsok.no/ layouts/15/Preparatomtaler/Spc/11-8190.pdf>
5. Preparatomtale Cerubidin, hentet 23.04.2018, fra <https://www.legemiddelsok.no/ layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-05871.pdf>
6. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (2016). (IS-2542). Helsedirektoratet. Hentet 23.04.2018 fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer>
7. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, et al. Trykker H, Storm HH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 (08.07.2016). Association of the Nordic Cancer Registries. Hentet 23.04.2018 fra <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/NO/frame.asp>
8. Akutte leukemier (oppdatert 06.03.2018). Norsk legemiddelhandbok. Hentet 23.04.2018 fra <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/4414?expand=1>
9. *Liposomal cytarabine and daunorubicin for untreated acute myeloid leukaemia ID1225*. (21. februar 2018). London: National Institute of Health and Care Excellence. Hentet 08. mars 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10230/documents>
10. Stein E, Tallman M. Emerging therapeutic drugs for AML, *Blood*, 2016 jan 7; 127(1): 71-78, hentet 23.04.2018 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4915807/>

Dato for første publisering	21.06.2018
Siste oppdatering	21.06.2018