

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de la formulación liposómica de daunorubicina y citarabina con relación molar 1:5 (Vyxeos®) en pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda relacionada con el tratamiento o con cambios relacionados con mielodisplasia

IPT, 10/2021. V2

Fecha de publicación: 05 de julio de 2021[†]

La leucemia mieloide aguda (LMA) es la leucemia aguda más frecuente del adulto (25% del total en países occidentales) con una incidencia anual de 3,5 casos por cada 100.000 habitantes. Cada año se diagnostican en Europa unos 20.000 casos nuevos, con una prevalencia de 13,6 casos por cada 100.000 habitantes. En España el número de casos nuevos se estima en torno a 2.000 por año, con una prevalencia estimada en 2008 de alrededor de 6.500 casos en todo el país (1). La mediana de edad al diagnóstico es de 67 años y su incidencia aumenta con la edad. Por otro lado, también se ha apreciado un aumento en la incidencia de la enfermedad a lo largo del tiempo. En Europa, la incidencia ha pasado de 2,5 casos por cada 100.000 habitantes y año en el período 1995-1998 a 2,9 casos en el período 2003-2007 (1). La supervivencia relativa a los 5 años del diagnóstico de LMA se estima en Europa alrededor del 18% una vez excluida un subtipo específico de mejor pronóstico (leucemia promielocítica aguda) (1). En España, la supervivencia relativa a los 5 años se ha estimado en 21% (sin estandarizar) y 19% (estandarizada por edad) (2). Dicha supervivencia depende en gran medida de la edad del paciente (3-8% en mayores de 60 años, comparado con 50% en jóvenes), sin que haya habido una mejoría notable entre 1999 y 2007 (1).

La LMA es una enfermedad biológicamente heterogénea que se puede clasificar, según su ontogenia en: (1) LMA *de novo*, que aparece en ausencia de antecedentes médicos relevantes; (2) LMA secundaria (LMAs) en pacientes con antecedente de síndrome mielodisplásico o mieloproliferativo; y (3) LMA relacionada con el tratamiento (LMAt) en pacientes que han recibido fármacos leucemógenos. Desde el punto de vista clínico, factores asociados a una mala evolución de la enfermedad son edad superior a 60 años, LMAs y LMAt, así como determinadas alteraciones citogenéticas (p.e. cariotipo complejo) o moleculares (p.e. anomalías del gen *FLT3* o *TP53*).

La LMA se caracteriza por la infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por unas células hematopoyéticas neoplásicas pobremente diferenciadas y de linaje mieloide. Dichas células sustituyen a las células hematopoyéticas normales, lo que provoca anemia, neutropenia y trombocitopenia. Dejada a su libre evolución, la LMA provoca la muerte del paciente en pocas semanas o meses. El diagnóstico se basa en la presencia de más de un 20% de blastos

mieloides o mieloblastos en la médula ósea, determinado mediante aspirado de médula ósea. Según la clasificación actual de la OMS es preciso el análisis morfológico, citoquímico, inmunofenotípico, citogenético y molecular de las células neoplásicas para un correcto diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la LMA (3).

El tratamiento de la LMA debería plantearse con intención curativa siempre que sea posible (4). La quimioterapia intensiva se divide en una fase de inducción seguida de uno o varios ciclos de consolidación. La quimioterapia se basa en la combinación de citarabina junto con una antraciclina (daunorubicina o idarubicina), que habitualmente se administra durante 7 días (citarabina) y 3 días (daunorubicina) en lo que se conoce como esquema 7+3 (5). Dicho tratamiento comporta una toxicidad considerable y por ese motivo es impracticable en los pacientes de edad avanzada o con enfermedades asociadas relevantes. En los pacientes de alto riesgo se recomienda una consolidación final de la respuesta mediante trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH), aunque dicho procedimiento tampoco se puede ofrecer a aquellos pacientes de edad avanzada, enfermedades asociadas o toxicidad grave secundaria al tratamiento quimioterápico previo (4).

Además de los citostáticos clásicos mencionados arriba, en la UE tenemos los siguientes fármacos aprobados:

1. Decitabina para pacientes adultos con LMA recién diagnosticada (*de novo* o LMAs) no candidatos a quimioterapia convencional (6).
2. Azacitidina para pacientes adultos con 20-30% de mieloblastos en médula ósea y displasia multilineal, o más de 30% de mieloblastos en médula ósea, y no candidatos a aloTPH (7).
3. Midostaurina en combinación con daunorubicina y citarabina (inducción) y altas dosis de citarabina (consolidación), seguido de mantenimiento en monoterapia para pacientes adultos con LMA recién diagnosticada y mutaciones/duplicaciones de *FLT3* (8).
4. Gemtuzumab ozogamicina en combinación con daunorubicina y citarabina para pacientes mayores de 15 años con LMA CD33 positiva, *de novo*, no tratados previamente (excepto leucemia promielocítica aguda) (9,10).

De todos ellos, los únicos que se podrían considerar comparadores idóneos de Vyxeos® son los citostáticos convencionales (esquema 7+3) pues los agentes hipometilantes (decitabina o azacitidina) solo estarían indicados en pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva y/o aloTPH.

En el momento de elaboración de este informe, midostaurina en mantenimiento no se encuentra financiado por el Sistema Nacional de Salud para la indicación de LMA, y gemtuzumab ozogamicina no dispone de decisión de financiación.

FORMULACIÓN LIPOSÓMICA DE DAUNORUBICINA Y CITARABINA CON RELACIÓN MOLAR 1:5 (VYXEOS®)

Vyxeos® (CPX-351) es una formulación liposómica de una combinación fija de daunorubicina y citarabina con relación molar 1:5, que es la relación que ha demostrado una máxima sinergia antitumoral *in vitro* e *in vivo*. Vyxeos® fue designado como medicamento huérfano por la EMA el 11 de enero de 2012 para el tratamiento de la LMA y autorizado por la misma EMA el 27 de agosto de 2018.

Vyxeos® está indicado como monoterapia de pacientes adultos recientemente diagnosticados de LMA de alto riesgo, definida como LMAt o LMA con cambios relacionados con mielodisplasia (LMA-CRM) (3).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 5 de marzo de 2019.

Cada vial de 50 ml de Vyxeos® contiene 44 mg de daunorubicina y 100 mg de citarabina a una concentración de 100 U por cada vial, donde 1 U contiene 0,44 mg de daunorubicina y 1 mg de citarabina. El fármaco se reconstituye con 19 ml de agua estéril para inyección hasta formar una dispersión coloidal de color púrpura y se administra por vía endovenosa durante 90 minutos (11).

La dosis dependerá de la fase del tratamiento:

1. Primera fase de inducción: daunorubicina 44 mg/m² + citarabina 100 mg/m² los días 1, 3 y 5.
2. Segunda fase de inducción: daunorubicina 44 mg/m² + citarabina 100 mg/m² los días 1 y 3.
3. Consolidación: daunorubicina 29 mg/m² y citarabina 65 mg/m² los días 1 y 3.

El tratamiento de consolidación se recomienda en los pacientes que han conseguido la remisión y han recuperado un recuento de neutrófilos superior a 0,5 x10⁹/l y de plaquetas superior a 50 x10⁹/l en ausencia de toxicidad inaceptable. Se puede administrar un segundo ciclo de consolidación, en aquellos pacientes sin toxicidad inaceptable y cuya enfermedad no ha progresado, a las 5-8 semanas del inicio de la primera consolidación. No se recomiendan más de dos ciclos de consolidación.

Farmacología

Vyxeos® es una formulación liposómica de una combinación fija de daunorubicina y citarabina en una relación molar 1:5, que es aquella que ha demostrado maximizar la actividad antitumoral sinérgica *in vitro* e *in vivo* en LMA (12). La daunorubicina tiene actividad antimetabólica y citotóxica, que se consigue mediante la formación de complejos con el ADN, inhibiendo la actividad de la topoisomerasa II, inhibiendo la actividad de la polimerasa del ADN, afectando la expresión génica y produciendo radicales libres tóxicos para el ADN. La citarabina es un antineoplásico dependiente de fase, afectando solamente a las células en fase S del ciclo celular. La citarabina se convierte en ara-CTP, el metabolito activo, que inhibe la síntesis del ADN. Estudios preclínicos demuestran que las células leucémicas incorporan los liposomas preferentemente sobre las células hematopoyéticas normales. Una vez incorporados, los liposomas se degradan dentro de la célula, donde se liberan los fármacos (11).

Se evaluó la farmacocinética tras la dosis de daunorubicina de 44 mg/m² y citarabina 100 mg/m² en perfusión de 90 minutos los días 1, 3 y 5. Se evaluaron las concentraciones plasmáticas totales (medicamento encapsulado y no encapsulado). Tras la dosis del día 5 la media de la concentración máxima (C_{max}) fue 26,0 µg/ml para la daunorubicina y 62,2 µg/ml para la citarabina. La media del área bajo la curva (ABC) fue 637 µg.h/ml para la daunorubicina y 1900 µg.h/ml para la citarabina. Por otro lado, normalmente la daunorubicina y la citarabina tienen un aclaramiento, volumen de distribución y semivida totalmente diferentes, pero cuando éstos se administran como componentes de Vyxeos®, los liposomas hacen que estos parámetros farmacocinéticos converjan.

Al igual que las formulaciones convencionales, la daunorubicina liposomal es metabolizada por la aldo-ceto reductasa y carbonil reductasa hepáticas y no hepáticas, mientras que la citarabina liposomal es metabolizada por la citidina deaminasa. Sin embargo, dichos procesos tienen lugar a una velocidad mucho más lenta en Vyxeos®, con unos porcentajes del cociente metabolito/sustancia original mucho más bajos, lo que indica que la mayor parte de la daunorubicina y citarabina totales en la circulación es retenida dentro de los liposomas de Vyxeos®, donde son inaccesibles para las enzimas metabolizadoras de fármacos.

La semivida de Vyxeos® es prolongada (31,5 h para daunorubicina y 40,4 h para citarabina), con más del 99% de los

fármacos encapsulado en los liposomas. La excreción urinaria representa el 9% de la dosis administrada para la daunorubicina y sus metabolitos, y el 71% de la dosis administrada para la citarabina y sus metabolitos.

En cuanto a poblaciones especiales, la edad, sexo, raza, peso, índice de masa corporal y recuento leucocitario del paciente no tienen ningún efecto sobre la exposición al fármaco. No hay datos suficientes en población pediátrica ni en pacientes mayores de 85 años. El fármaco es seguro en casos de insuficiencia hepática con bilirrubina inferior a 50 µM (2,9 mg/dl), pero no existen datos en casos de insuficiencia hepática más grave. Tampoco se observó una diferencia significativa en cuanto a su aclaramiento en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min), desconociéndose los efectos potenciales en pacientes con insuficiencia renal grave (11).

Eficacia

El estudio pivotal para valorar la eficacia de Vyxeos® es el *CLTR0310-301*, un ensayo clínico fase III, abierto, multicéntrico, aleatorizado que comparaba Vyxeos® con daunorubicina + citarabina convencionales en pacientes de 60-75 años con LMA no previamente tratada de alto riesgo (secundaria) (13,14). Entre los criterios de inclusión merece la pena destacar el alto riesgo de la LMA determinada por una de las siguientes características:

- LMA_t: tratamiento citotóxico o radioterápico previo por motivo de otra enfermedad no relacionada.
- Diagnóstico previo de síndrome mielodisplásico (SMD).
- Diagnóstico previo de leucemia mielomonocítica crónica.
- LMA *de novo* con alteraciones citogenéticas sugestivas de mielodisplasia según los criterios de la OMS de 2008.

Entre los criterios de exclusión es importante destacar el antecedente de un síndrome mieloproliferativo crónico (SMPC) tipo trombocitemia esencial, policitemia vera o mielofibrosis idiopática; o el diagnóstico concomitante de SMD / SMPC. Tampoco se podían incluir pacientes con leucemia promielocítica aguda con t(15;17), pacientes con LMA y citogenética favorable como t(8;21) o inv(16), pacientes con afectación del sistema nervioso central o cualquier tratamiento previo para la LMA. Sí se permitía el tratamiento previo con hidoxicarbamida (hidroxiurea) o con agentes hipometilantes (para el SMD) siempre y cuando no se cambiara la dosis o el esquema de tratamiento en el momento del diagnóstico de la LMA. Otro criterio de exclusión era una dosis acumulada de antraciclinas superior a 368 mg/m² de daunorubicina (o equivalente).

Los pacientes incluidos en el estudio fueron asignados aleatoriamente a recibir un máximo de 2 ciclos de inducción y un máximo de 2 ciclos de consolidación con Vyxeos® o daunorubicina + citarabina convencionales según el esquema 7+3. El número de ciclos dependía de la respuesta obtenida. La fase de seguimiento comenzó 30 días después de finalizar el último ciclo de inducción o consolidación y continuó hasta el fallecimiento o 5 años tras la asignación aleatoria. Dicha asignación aleatoria se estratificó en función de la edad de los pacientes (60-69 vs. 70-75) y el tipo de LMA (LMA_t vs. LMA con CRM).

La dosis de Vyxeos® fue:

- Inducción 1: 100 U/m² en perfusión de 90 minutos los días 1, 3 y 5.
- Inducción 2: 100 U/m² en perfusión de 90 minutos los días 1 y 3.

- Consolidaciones: 65 U/m² en perfusión de 90 minutos los días 1 y 3.

La dosis del tratamiento estándar 7+3 fue:

- Inducción 1: citarabina 100 mg/m²/día en perfusión continua los días 1-7 + daunorubicina 60 mg/m²/día los días 1, 2 y 3.
- Inducción 2: citarabina 100 mg/m²/día en perfusión continua los días 1-5 + daunorubicina 60 mg/m²/día los días 1 y 2.
- Consolidaciones: citarabina 100 mg/m²/día en perfusión continua los días 1-5 + daunorubicina 60 mg/m²/día los días 1 y 2.

En ambas ramas se permitía el retraso del tratamiento en caso de toxicidad o reacción de hipersensibilidad. También se permitían las siguientes medicaciones durante el estudio:

- Medicación antiemética según el protocolo del centro.
- Premedicación en caso de reacciones de hipersensibilidad.
- Antibióticos profilácticos en caso de neutropenia grado 4 según el protocolo del centro.
- Factores de crecimiento según el protocolo del centro.

El objetivo primario del estudio era la supervivencia global desde el momento de la asignación aleatoria.

Los objetivos secundarios del estudio fueron:

- Supervivencia libre de eventos (SLE), considerando como eventos: refractariedad, recaída o muerte.
- Tasa de respuesta durante la fase de tratamiento.
- Mejor respuesta (pacientes cuya respuesta mejoró tras la consolidación).
- Duración de la remisión para aquellos que alcanzaron una respuesta completa.
- Estado libre de leucemia (morfológicamente hablando): porcentaje de mieloblastos <5% con ausencia de bastones de Auer y/o enfermedad extramedular.
- Número de pacientes remitidos para aloTPH.
- Recursos médicos empleados.

La respuesta al tratamiento se evaluó siguiendo los siguientes criterios:

- Respuesta completa (RC): porcentaje de mieloblastos <5%; ausencia de mieloblastos con bastones de Auer; ausencia de enfermedad extramedular; recuento de neutrófilos >1,0 x10⁹/l; recuento de plaquetas >100 x10⁹/l; independencia transfusional (hematíes).
- Respuesta completa con recuperación hematológica incompleta (RCi): todos los criterios previos excepto la recuperación de neutrófilos o plaquetas.

Dicha respuesta se evaluó localmente y por un comité independiente en el primer día en el que se cumplían todos los criterios de RC o de fracaso al tratamiento.

El tamaño predefinido de la muestra fue 300 pacientes, con el objetivo de tener 270 pacientes evaluables (y contando con un 10% de abandonos). Asumiendo una mediana de supervivencia de 0,5 años en el brazo control, eran necesarios 236 eventos para detectar como significativa un cociente de riesgos (“hazard ratio”) del 0,63 con una potencia del 94% y un error alfa del 0,025 (análisis de una sola cola). La potencia estadística era tan alta para permitir la censura de los pacientes posteriormente sometidos a aloTPH. La

evaluación de la eficacia se realizó “por intención de tratar” (todos los pacientes con asignación aleatoria, n = 309), pero también se evaluó en la población “por protocolo” (un subgrupo de la anterior que recibió al menos una dosis de tratamiento, cumplía los criterios de inclusión/exclusión y se confirmó el diagnóstico de LMA por el comité independiente, n = 280).

Cumplimiento del protocolo: un total de 9 pacientes incumplieron algún criterio de inclusión y 17 incumplieron al menos algún criterio de exclusión. También se detectaron 9 desviaciones mayores.

Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1: Características de los pacientes incluidos en el estudio

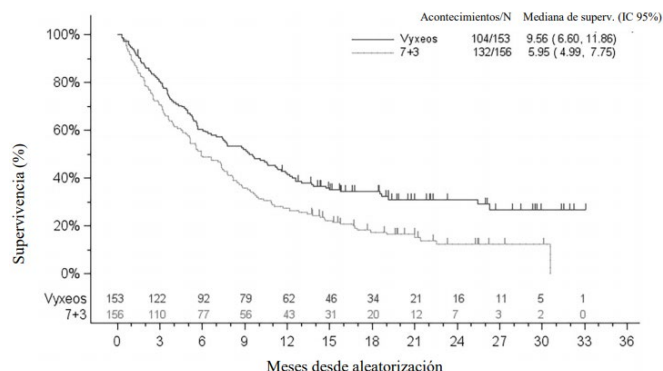
	Vyxeos® (n = 153)	7+3 (n = 156)
Edad en años, mediana (extremos)	68 (60-75)	68 (60-75)
Sexo femenino, n (%)	59 (39)	60 (38)
Estado general ECOG 1-2, n (%)	116 (76)	111 (71)
LMAt, n (%)	30 (20)	33 (21)
Alteraciones de FLT3, n (%)	22 (14)	21 (14)
Citogenética adversa, n (%)	72 (50)	83 (57)

Los resultados obtenidos en cuanto al objetivo primario del estudio se muestran en la Tabla 2. En la figura 1, se muestra la curva de Kaplan-Meier para SG para la población ITT.

Tabla 2: Objetivo primario del estudio: SG, población ITT

	Vyxeos® (n = 153)	7+3 (n = 156)
Mediana de supervivencia en meses, mediana (IC del 95%)	9,56 (6,6-11,86)	5,95 (5-7,75)
Cociente de riesgos (IC del 95%)	0,69 (0,52-0,90)	
P valor (una sola cola)	0,003	

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para SG, población ITT



En el análisis de sensibilidad censurando los pacientes de la población por intención de tratar que procedieron a un aloTPH, el cociente de riesgos fue 0,81 (mediana de 7,75 vs. 5,55; p valor = 0,082).

Al evaluar el objetivo primario en función de las variables de estratificación se observó que Vyxeos® fue superior a 7+3 en ambos grupos de edad y también en el subgrupo de pacientes con LMA, en aquellos cuya LMA provenía de un SMD pero que no habían recibido agentes hipometilantes y también en aquellos pacientes cuya LMA procedía de una LMMC.

La Tabla 3 muestra los resultados más importantes de entre los objetivos secundarios del estudio.

Tabla 3: Objetivos secundarios del estudio

	Vyxeos® (n = 153)	7+3 (n = 156)	P valor
RC + RCi, n (%)	73 (48)	52 (33)	0,008 (CP 1,77)
SLE (meses), mediana (IC del 95%)	2,53 (2,07-5)	1,31 (1,08-1,6)	0,011 (CR 0,74)
Duración de la respuesta (meses), mediana	6,93	6,11	0,147
Estado libre de leucemia por morfología, n (%)	87 (69)	66 (56)	0,017 (CP 1,78)
Pacientes remitidos a aloTPH, n (%)	52 (34)	39 (25)	0,049 (CP 1,54)

RC, respuesta completa; RCi, respuesta completa con recuperación hematológica incompleta; SLE, supervivencia libre de eventos; CP, cociente de probabilidades (“odds ratio”); CR, cociente de riesgos (“hazard ratio”)

Estudio de apoyo 204

Se trata de un estudio fase II multicéntrico, abierto y aleatorio (asignación 2:1) para pacientes entre 60 y 75 años con LMA recién diagnosticada, ya sea *de novo* o secundaria. El objetivo primario era estimar la tasa de respuestas (sin tener en cuenta los casos con recuperación hematológica incompleta) y confirmar la seguridad de Vyxeos® comparado con 7+3. La dosis de Vyxeos® fue idéntica como tratamiento de inducción y más alta (comparada con el estudio 301) como tratamiento de consolidación. Se incluyeron 127 pacientes, 86 asignados a Vyxeos® y 41 a 7+3. En este estudio se

observó una tasa de respuestas similar (48,8% vs. 48,8%, P = 0,5745), aunque había más casos de RCi en los pacientes tratados con Vyxeos®. La SLE mediana fue de 161 y 55 días para Vyxeos® y 7+3, respectivamente (CR 0,7; P = 0,0971) (15).

Estudio de apoyo 205

Se trata de un estudio fase II multicéntrico, abierto y aleatorizado para pacientes entre 18 y 65 años con LMA en primera recaída. El objetivo primario del estudio era la supervivencia al año de los pacientes asignados a Vyxeos® en comparación con la quimioterapia estándar de rescate, aunque el estudio no tenía la potencia estadística suficiente para detectar diferencias estadísticamente significativas. La dosis de Vyxeos® era igual a la del estudio 204, mientras que la quimioterapia estándar quedaba a criterio del investigador. Se incluyeron 126 pacientes, 81 asignados a Vyxeos® y 45 a quimioterapia estándar. La supervivencia al año fue superior en el grupo tratado con Vyxeos® (35,8% vs. 27,3%) aunque la diferencia no fue significativa (P = 0,43).

Seguridad

Para el análisis de seguridad se evaluaron los 403 pacientes que recibieron al menos una dosis de Vyxeos® en los ensayos clínicos realizados hasta ahora (101, 204, 205, 206 y 301). Esta población incluye un amplio elenco de pacientes con LMA, entre 18 y 80 años, con diferentes subtipos de la enfermedad, en primera línea o en recaída (13).

Para la exposición al fármaco se evaluó únicamente el estudio pivotal (301), en el que todos los pacientes recibieron la primera inducción, 31% recibieron la segunda inducción, 32% recibieron la primera consolidación y 15% recibieron la segunda consolidación. Estas cifras son superiores a las del brazo comparador, lo que llevó a una exposición al tratamiento mayor en los pacientes tratados con Vyxeos® (19 vs. 10 días).

En el análisis agregado de pacientes se observó que 100% de los pacientes presentaron algún efecto adverso emergente tras el tratamiento (EAET). Estos efectos adversos fueron graves (EAG) en 59% y grado 3-4 en 72%. También se documentaron EAs que llevaron a la suspensión del fármaco en 2% de los pacientes, y fueron grado 5 en 20% de los pacientes. En cuanto a los EAs relacionados con el fármaco, éstos se observaron en 95% de los pacientes (18% de grado 5).

Los EAs más frecuentes fueron neutropenia febril (63,2%), náuseas (51,2%), diarrea (45,6%), estreñimiento (42,7%) y edema periférico (41,3%). En los grupos control de los diferentes ensayos los EAs más frecuentes fueron diarrea (65,7%), neutropenia febril (59,7%), náuseas (53,4%), edema periférico (43,2%) y estreñimiento (39,4%).

Si nos centramos en los EAs grado ≥ 3 , vemos que los más frecuentes son neutropenia febril (62,1%), neumonía (16%), bacteriemia (9,6%) e hipoxia (9,6%). Si nos fijamos específicamente en el estudio 301, los EAs grado ≥ 3 fueron similares entre Vyxeos® y la rama control (7+3): neutropenia febril (68 vs. 71%), neumonía (20 vs. 15%) e hipoxia (13 vs. 15%).

Entre los EAs relacionados con el tratamiento, los más frecuentes fueron neutropenia febril (48%), náuseas (41,1%), diarrea (34,4%), rash (32,3%) y fatiga (28%); mientras que en el grupo control fueron diarrea (48,7%), neutropenia febril (46,2%), náuseas (44,9%), disminución del apetito (33,1%) y fatiga (23,3%).

Entre los EAs de especial interés merece la pena mencionar las infecciones, las hemorragias, la cardiotoxicidad y las reacciones de hipersensibilidad. La incidencia de eventos infecciosos fue similar entre Vyxeos® y el tratamiento estándar, siendo la más frecuente la neutropenia febril (63,2 vs 59,7%). El resto de los eventos infecciosos también tuvieron una incidencia similar en ambos grupos

con la posible excepción de fiebre (29,1 vs. 22%), bacteriemia (10,7 vs. 4,2%) e infección por *Clostridium difficile* (5,3 vs. 1,7%). La incidencia de infecciones bacterianas o víricas fue similar entre ambos tratamientos. Las infecciones fúngicas fueron algo más frecuentes en los pacientes tratados con Vyxeos® (18,9 vs. 11,9%), si bien ninguna de estas infecciones fúngicas llevó a la suspensión del tratamiento o a la muerte. Casi todos los pacientes del estudio 301 tuvieron al menos una infección (92,8 vs 92,7%), y la mayoría fueron grado ≥ 3 (84 vs. 86%).

En cuanto a las hemorragias, la incidencia fue 69,1% aunque la mayoría (67,2%) fueron leves (epistaxis la más frecuente). Sin embargo, un 2,1% de pacientes presentaron una hemorragia fatal. En el estudio 301, la incidencia de EAs hemorrágicos fue superior en los pacientes tratados con Vyxeos® (74,5 vs. 59,6%), siendo grado ≥ 3 en 12 vs 8,6%. Las diferencias más notables entre Vyxeos® y 7+3 fueron epistaxis (35,9 vs 17,9%), hemorragia bucal (10,5 vs 5,3%) y vesículas hemorrágicas (9,2 vs 3,3%).

La cardiotoxicidad también fue más frecuente en el grupo Vyxeos® que en el grupo control (50,1 vs 41,9%), aunque fue similar al considerar únicamente los EAs cardíacos grado ≥ 3 (10,7 vs 13,6%). En el estudio 301, en el que el 96,7% no habían recibido antraciclinas previamente, la incidencia de EAs cardíacos fue similar (49 vs 47,7%), siendo la mayoría grado 1-2.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo rash cutáneo fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Vyxeos® comparado con el grupo control (58,4 vs 36,9%), siendo todos de grado 1-2.

Los EAs graves (EAGs) fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Vyxeos® que en los controles (50,4 vs 38,6%), lo que se pudo observar en el estudio 301 (59 vs 43%), siendo los más frecuentes la neutropenia febril (7,8%), sepsis (7,8%) e insuficiencia respiratoria (7,2%).

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, es importante destacar que en los pacientes tratados con Vyxeos® la duración de la neutropenia fue una mediana de 7 días más prolongada. Al comparar a los pacientes que recibieron 65 U/m² en la consolidación con los que recibieron 100 U/m², no se apreciaron diferencias significativas. En el estudio 301 todos los pacientes presentaron mielosupresión sin grandes diferencias entre los grupos.

En todos los estudios con Vyxeos® ha habido un único caso de extravasación, aunque sin necrosis tisular, lo que era esperable pues el fármaco contiene una antraciclina.

Seguridad en poblaciones especiales: La incidencia de EAs en función de la edad de los pacientes no halló diferencias relevantes. Tampoco se observaron diferencias en función de la raza y el sexo de los pacientes. Tampoco parece que la función renal (hasta un aclaramiento de 30 ml/min) o la hepática (hasta una bilirrubina máxima de 3 mg/dl) tengan impacto en la actividad y/o toxicidad del fármaco. Tampoco se observaron EAs atribuibles a interacciones con otros fármacos.

DISCUSIÓN

Los pacientes adultos recién diagnosticados de LMA o LMA-CRM tienen muy mal pronóstico y por lo tanto representan una necesidad médica no cubierta.

La aprobación de Vyxeos® está apoyada por un estudio fase III (301) cuyo diseño se considera adecuado. La población de pacientes refleja fehacientemente las características de los pacientes con LMA de alto riesgo así definidos en la indicación solicitada. Por otro lado, se solicitó la aprobación en pacientes mayores de 60 años no previamente tratados. El brazo comparador (esquema 7+3) es adecuado porque incluye los mismos fármacos que Vyxeos® solo que en su formulación convencional. El objetivo primario del estudio, supervivencia global, también es adecuado teniendo en

cuenta el mal pronóstico de la LMA de alto riesgo en la población de edad avanzada. El seguimiento es suficiente y el desarrollo del ensayo no tuvo incidencias destacables. Como estudios de soporte se aportan datos de dos ensayos fase II que también se consideran adecuados. La dosis propuesta de Vyxeos® está adecuadamente justificada.

En el estudio 301 ambos grupos de tratamiento estaban equilibrados en cuanto a las características demográficas más importantes (Tabla 1). Se observó un aumento significativo de la supervivencia global de 3,6 meses (9,56 vs. 5,95 meses, CR = 0,69 (IC del 95% = 0,52-0,9), P = 0,003). Esta mejoría se considera clínicamente relevante dado que el tratamiento 7+3 ha sido el estándar durante más de 40 años. Además, dicho efecto positivo se observó en los diferentes grupos de edad (60-69 y 70-75) y grupos de riesgo con la única excepción de aquellos pacientes cuya LMA provenía de un SMD y habían recibido agentes hipometilantes con anterioridad como tratamiento del SMD. Este efecto positivo se ve reforzado por mejorías en objetivos secundarios tales como la tasa de respuesta y SLE. También se constató que más pacientes del grupo tratado con Vyxeos® pudo consolidar la respuesta mediante aloTPH y que los que lo lograron lo hicieron en mejores condiciones (RC) que en los pacientes tratados de manera convencional. Por otro lado, la significación estadística se pierde al censurar a los pacientes que hubieran recibido aloTPH posterior. En las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global, parece que se ve un aumento de la supervivencia a largo plazo, si bien las curvas no son lo suficientemente maduras para confirmarlo.

Globalmente, los resultados del ensayo 301 apoyan la indicación de Vyxeos® en pacientes mayores de 60 años con LMA, no previamente tratados, y de alto riesgo, definiendo como tal a los pacientes con LMA o con cambios relacionados con SMD. También se aportan datos de un estudio fase II en pacientes menores con LMA en recaída que muestran una tendencia no significativa hacia una mejor evolución de los pacientes tratados con Vyxeos® frente a la quimioterapia de rescate convencional. Por otro lado, no hay ningún motivo aparente por el cual el beneficio no se pueda hacer extensible a los pacientes menores de 60 años, aunque también es cierto que los pacientes jóvenes a menudo reciben un tercer fármaco, además de citarabina + daunorubicina, como tratamiento de primera línea (p.e. midostaurina en pacientes con alteraciones de *FLT3* o gemtuzumab ozogamicina en pacientes cuyas células tumorales expresan CD33). Por otro lado, cabe la pena mencionar que la administración de Vyxeos® (perfusión de 90 minutos en tres días alternos) es más conveniente que la habitual del 7+3, que incluye 7 días de infusión continua.

En cuanto a la seguridad, al menos 403 pacientes recibieron una dosis de Vyxeos®, si bien solo 153 de ellos cumplían con los requisitos de lo que será la indicación aprobada. Estos pacientes estuvieron expuestos a una dosis reducida de citarabina y daunorubicina, comparado con el 7+3 estándar, a pesar de que la duración del tratamiento fue más larga. El perfil de seguridad de Vyxeos® concuerda con lo esperado tras los estudios preclínicos y es similar a la administración estándar de ambos fármacos.

La incidencia de EAs fue mayor para los pacientes tratados con Vyxeos®, incluyendo los EAGs. Los EAs más frecuentes fueron neutropenia febril, náuseas, diarrea y estreñimiento, sin diferencias en los diferentes subgrupos de edad. Debido a sus propiedades farmacocinéticas, la mielosupresión observada en los pacientes que reciben Vyxeos® es más prolongada que en los que reciben 7+3, lo que lleva a una incidencia de eventos hemorrágicos leves algo elevada y a una incidencia de infecciones graves, también levemente elevada (32 vs 21%). Por otro lado, también ha habido casos de infecciones y hemorragias fatales en pacientes tratados con Vyxeos®, lo que refuerza la necesidad de un seguimiento hematológico muy

frecuente y de profilaxis antiinfecciosa mientras dure la neutropenia grave. No parece que el fármaco provoque una hepatotoxicidad o nefrotoxicidad significativas. Como en cualquier otro fármaco que incluya antraciclinas, existe el riesgo de extravasación y debe asegurarse que la administración sea endovenosa (nunca intramuscular, subcutánea ni intratecal).

También se han descrito reacciones de hipersensibilidad graves, recomendándose la administración endovenosa de dexclorfeniramina y dexametasona, valorando incluso la posibilidad de administrar adrenalina o broncodilatadores. El rash cutáneo, tan típico del tratamiento con citarabina se puede observar en pacientes tratados con Vyxeos[®], pero es habitualmente leve.

La cardiotoxicidad es un efecto bien conocido de las antraciclinas, incluyendo la daunorubicina. El riesgo de esta complicación se ve incrementado por el uso previo de las mismas (en casos de LMA_t), enfermedades cardíacas previas, radioterapia mediastínica previa y uso concomitante de fármacos cardiotoxicos. Es importante recordar que la dosis máxima recomendada de daunorubicina es de 550 mg/m², aunque dicho límite se suele reducir a 400 mg/m² cuando el paciente ha recibido radioterapia mediastínica. Este límite no se conoce bien para Vyxeos[®], pero en cualquier caso se recomienda una evaluación cardíaca previa a la administración de Vyxeos[®].

Debería evitarse la administración de vacunas con microorganismos vivos o atenuados en los pacientes que han recibido Vyxeos[®], al igual que tras cualquier otro citostático. Sí se pueden administrar vacunas basadas en microorganismos muertos o inactivados. La insuficiencia hepática o renal podrían aumentar la toxicidad de Vyxeos[®], si bien se ha administrado sin problemas graves a pacientes con insuficiencia renal o hepática moderadas (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min o bilirrubina sérica hasta 3 mg/dl). No existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal o hepáticas grave. No se objetivaron EAs atribuibles a interacciones de Vyxeos[®] con otros fármacos.

A lo largo del desarrollo del fármaco se ha reducido la dosis de Vyxeos[®] en la fase de consolidación (de 100 a 65 mg/m² de citarabina, de 44 a 29 mg/m² de daunorubicina), lo que se ha asociado a un perfil de seguridad más favorable y por lo tanto es la dosis recomendada en la fase de consolidación. La dosis y forma de administrar Vyxeos[®] son diferentes a la daunorubicina y citarabina convencionales, por lo que los fármacos no son intercambiables. Por lo tanto, el nombre y la dosis deben comprobarse en todos los casos para evitar errores.

Las mujeres en edad fértil no deberían quedarse embarazadas mientras reciben Vyxeos[®]. Las mujeres ya embarazadas no deberían recibir tratamiento con Vyxeos[®]. Aunque no hay datos en mujeres embarazadas, el fármaco no se recomienda en base a estudios preclínicos y al mecanismo de acción de los fármacos, a menos que la mujer requiera el tratamiento y se asuma el riesgo potencial para el feto. En este caso se recomienda la evaluación cardiológica y hematológica del recién nacido. No se conoce si Vyxeos[®] se excreta por la leche materna, pero no se recomienda la administración del fármaco en mujeres que estén lactando.

En relación a otros fármacos autorizados, los agentes hipometilantes están indicados en pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva (decitabina), y en pacientes no candidatos a aloTPH (azacitidina), por lo que están dirigidos a poblaciones diferentes a las autorizadas para Vyxeos[®].

Gemtuzumab ozogamicina y midostaurina, se administran añadidos a la quimioterapia convencional según el régimen 3+7 en pacientes con LMA.

La indicación de gemtuzumab ozogamicina se refiere a pacientes con LMA *de novo*, población diferente a la incluida en los ensayos de Vyxeos[®], y por tanto no se considera comparador.

En relación a midostaurina en combinación con daunorubicina y citarabina convencionales, está aprobado para pacientes con LMA de reciente diagnóstico y alteraciones *FLT3*. Sin embargo, en el ensayo pivotal de midostaurina, se excluyeron pacientes con LMA relacionada con el tratamiento, y aunque se permitió la entrada de pacientes con LMA relacionada con SMD, éstos solo representaron un 3,9% de la población incluida, y el 95,3% presentaban LMA *de novo*. Esto, unido a las diferentes características demográficas de los pacientes de midostaurina y daunorubicina/citarabina liposomal, como la edad, que es un factor pronóstico, hace difícil la comparación entre ambos fármacos pues se dirigen a poblaciones diferentes.

CONCLUSIÓN

Vyxeos[®] (formulación liposómica de daunorubicina y citarabina en relación molar 1:5) ha mostrado beneficio en pacientes con LMA de alto riesgo (LMA_t o LMA-CRD), no previamente tratados, con un aumento significativo de la mediana de supervivencia global de 3,6 meses respecto al tratamiento estándar 7+3. Si bien, la significación estadística se pierde al censurar a los pacientes que recibieron aloTPH posterior. Las curvas de Kaplan-Meier de SG parecen indicar un posible aumento de largos superviviente, aunque este aspecto debe confirmarse con datos más maduros.

Este beneficio se observa en los diferentes subgrupos analizados, a excepción de aquellos cuya enfermedad proviene de un SMD por la que el paciente recibió fármacos hipometilantes.

No existe evidencia en pacientes con diagnóstico concomitante de SMD/SMPC ni en pacientes con una dosis acumulada de antraciclinas superior a 368 mg/m² de daunorubicina (o equivalente).

La formulación liposomal supone una mejora posológica respecto al tratamiento estándar, al tratarse de una perfusión de 90 minutos a días alternos, y una simplificación al estar ambos fármacos ya mezclados en el vial.

Globalmente, el perfil de seguridad de Vyxeos[®] se considera aceptable, y no se detectaron problemas inesperados de seguridad en comparación con el tratamiento estándar 7+3. Los EAs más frecuentes son neutropenia febril, náuseas, diarrea y estreñimiento. Sin embargo, la mielosupresión provocada por Vyxeos[®] es más prolongada que con el tratamiento convencional, lo que lleva a una incidencia más elevada de algunos EA como infecciones graves, complicaciones hemorrágicas leves y cardíacas.

Con los datos actuales, Vyxeos[®] se considera una opción de tratamiento frente al esquema estándar de 7+3 en pacientes adultos recientemente diagnosticados de LMA de alto riesgo (LMA_t, LMA-CRM) y candidatos a quimioterapia y/o aloTPH.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento VYXEOS[®] (daunorubicina y citarabina) para el tratamiento en adultos de leucemia mieloide aguda(LMA) relacionada con el tratamiento (LMA-t) o LMA con cambios relacionados con mielodisplasia (LMA-CRMD), de diagnóstico reciente. La financiación se restringe al tratamiento de pacientes candidatos a una aproximación curativa con un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (alo-TPH) tras un tratamiento de quimioterapia intensiva (candidatos a quimioterapia intensiva y alo-TPH):

o Edad ≥ 60 años
o Buen estado general (ECOG 0-2)
o Disponer de potenciales donantes familiares HLA idéntico o donante alternativo
o Que al diagnóstico inicial el paciente disponga de potenciales donantes para la recolección de progenitores hematopoyéticos, mediante la identificación de familiares HLA compatibles (padre madre, hermanos) o un donante no emparentado o haploidéntico, incluyendo sangre de cordón umbilical, a través de los bancos de donantes nacionales/internacionales.
o No objetivar ninguna contraindicación potencial para la realización de un alo-TPH. Se excluirán aquellos pacientes con una disfunción orgánica importante reflejada mediante el índice de Sorror (≥ 5 puntos) (Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index, HCT-CI).
Se excluyen:
- pacientes con mutación FLT3
- pacientes con LMA-CRMD tratados previamente con fármacos hipometilantes

11. Ficha técnica de Vyxeos®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyxeos-epar-product-information_es.pdf
12. Tardi P, Johnstone S, Harasym N, et al. In vivo maintenance of synergistic cytarabine:daunorubicin ratios greatly enhances therapeutic efficacy. *Leuk Res.* 2009;33:129-39.
13. EPAR de Vyxeos®.
14. Lancet JE, Uy GL, Cortes 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;36:2684-92.
15. Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, et al. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older patients with untreated AML. *Blood.* 2014;123:3239-46.

REFERENCIAS

1. RARECARENET.eu (www.rarecarenet.eu/fact_sheets.php)
2. Supervivencia de cancer en España, 2000-2007. Red Española de Registros de Cancer (REDECAN). Marzo 2014.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127:2391-405.
4. Short NJ, Rytting ME & Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. *Lancet.* 2018;392:593-606.
5. Yates JW, Wallace HJ Jr, Ellison RR & Holland JF. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep.* 1973;57:485-88.
6. IPT de Decitabina. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-decitabina-GCPT.pdf>
7. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009;10:223-32.
8. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with FLT3 mutation. *N Engl J Med.* 2017;377:454-464.
9. Castaigne S, Pautas C, Terre C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2012;379:1508-16.
10. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30:3924-31.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Julio Delgado. Servicio de Hematología. Hospital Clínic de Barcelona

Servicio Aragonés de Salud

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, el Foro Español de Pacientes y la Asociación de pacientes de Linfoma, Mieloma, Leucemia y Síndromes Mieloproliferativos han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.