

Vyxeos[®] liposomal e Leucemia Acuta Mieloide

Health Technology Assessment
e Valutazioni di Costo/Efficacia

A CURA DI

Valinotti Giulia, Varese Alessandra, Scaldaferri Matilde,
Mosso Barbara, Cattel Francesco

*S.C. Farmacia Azienda Ospedaliero-Universitaria
Città della Salute e della Scienza di Torino*

OxysTM Publishing
Reg. trib. MI n. 342/7-09
Copyright © 2020
Printed in Italy
All rights reserved
www.oxyspace.eu

ISBN 978-88-98334-36-0

Vyxeos® liposomal e Leucemia Acuta Mieloide

Health Technology Assessment e Valutazioni di Costo/Efficacia

Valinotti Giulia, Varese Alessandra, Scaldaferri Matilde, Mosso Barbara, Cattel Francesco

S.C. Farmacia Azienda Ospedaliero-Universitaria Città' della Salute e della Scienza di Torino

INTRODUZIONE

La Leucemia Acuta Mieloide (AML) è una proliferazione clonale di cellule staminali emopoietiche, caratterizzata da un progressivo accumulo di blasti a vari stadi di maturazione¹. La malattia può insorgere a qualsiasi età, ma il tasso di incidenza maggiore si presenta ad un'età media di circa 60-65 anni. Le Leucemie Acute secondarie (sAML) costituiscono un sottotipo di AML e possono insorgere da un disordine ematologico antecedente (AHD), come le sindromi mielodisplastiche (MDS) o le neoplasie mieloproliferative (MPN), o per una documentata esposizione ad agenti mutageni quali chemio e/o radioterapia, come nel caso delle Therapy-related AML (t-AML), ed hanno una prognosi meno favorevole.

La AML con alterazioni correlate alla mielodisplasia (AML-MRC) è un sottogruppo della AML, introdotta nel 2008 dalla classificazione Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Il trattamento della AML è rimasto relativamente invariato dagli anni '70. Il regime 7+3, considerato lo standard of care (SoC), consiste di un'infusione continua di 7 giorni di citarabina più un'antraciclina (daunorubicina, mitoxantrone o idarubicina) nei giorni 1-3. L'unico trattamento curativo per i pazienti affetti da sAML è il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).

A giugno 2019, l'agente liposomiale CPX-351, denominato Vyxeos® è stato approvato da AIFA con indicazione per il trattamento di pazienti adulti con t-AML o AML-MRC. Vyxeos® liposomal è una formulazione liposomiale incapsulata di citarabina e daunorubicina con un rapporto molare fisso e sinergico 5:1, creata con l'uso della piattaforma CombiPlex^{®2}, in grado di garantire la massima attività antileucemica e di mantenere l'attività sinergica fino a 24 ore dopo iniezione intravenosa³. I liposomi di Vyxeos® liposomal si accumulano nel midollo osseo e vengono inglobati in via preferenziale dalle cellule leucemiche⁴.

La daunorubicina esplica un'attività antimitotica e citotossica inibendo l'attività della topoisomerasi II e delle DNA polimerasi, mentre la citarabina agisce attraverso l'inibizione della sintesi del DNA⁵.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo dell'analisi è di stimare l'impatto, in termini di costi e conseguenze (esprese come anni di vita guadagnati [LYG] e anni di vita aggiustati per la qualità [QALY]), di Vyxeos® liposomal sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN), rispetto alla SoC, regime 7+3, nel trattamento di prima linea di pazienti AML ad alto rischio (AML-MRC e tAML).

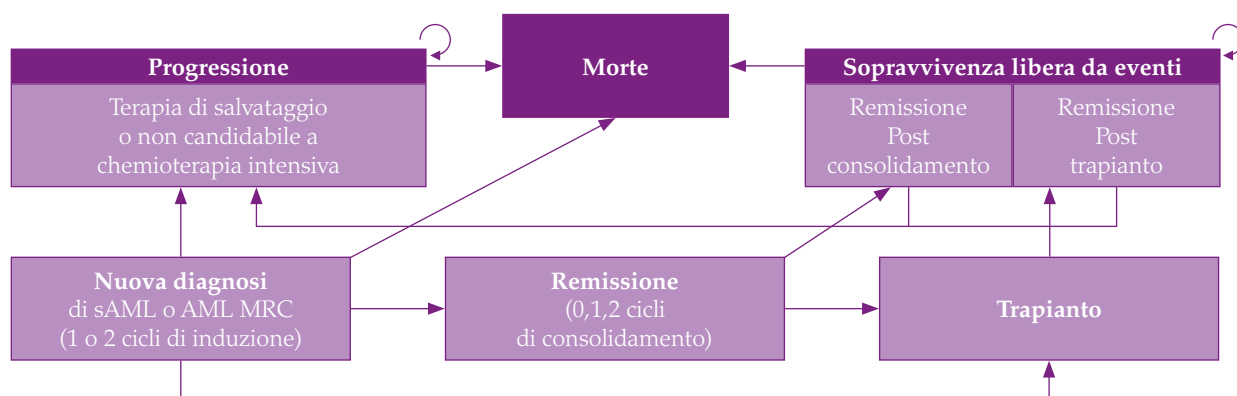
MATERIALI E METODI

Valutazione dell'efficacia di Vyxeos® liposomal: studio CLTR0310-301, NCT01696084 (Lancet, 2018)

Per l'analisi di costo efficacia è stato sviluppato un modello in MS Excel che ricostruisce il percorso di una coorte di pazienti affetta da AML, proiettando, nell'orizzonte temporale di 30 anni, la progressione della malattia nonché i benefici (LYG e QALY) e i costi associati ai trattamenti confrontati.

Il modello include i pazienti con AML di nuova diagnosi che ricevono 1-2 cicli di induzione, al termine dei quali possono raggiungere o meno la remissione della malattia. Se viene raggiunta la remissione, i pazienti possono essere sottoposti a cicli di consolidamento (fino ad un massimo di due) per poi accedere al trapianto (HSCT). Se la remissione non viene raggiunta, i pazienti possono essere trattati con terapia di salvataggio o con terapia di supporto (BSC), oppure essere sottoposti direttamente a trapianto. Anche per i pazienti che raggiungono la remissione della malattia è possibile una ricaduta dopo il trattamento di consolidamento o dopo HSCT. Il decesso viene preso in considerazione per ogni stato di salute. Il diagramma del modello è illustrato in *Figura 1*.

Figura 1: Schema del modello



I dati di efficacia per popolare il modello Markow provengono dallo studio registrativo di Vyxeos® liposomal. Lo studio di fase III, di superiorità, multicentrico, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di Vyxeos® liposomal rispetto al regime 7+3, nella terapia di induzione e consolidamento⁶. Lo studio prevedeva una prima fase con la somministrazione di un massimo di 2 cicli di induzione e 2 cicli di consolidamento, seguita da una fase di follow-up dopo 30 giorni, fino a un massimo di 5 anni dalla randomizzazione.

Per i pazienti che dopo due induzioni non raggiungevano una risposta completa (CR) o una risposta completa con recupero incompleto (CRi), era prevista la sospensione della fase di trattamento e l'inizio della fase di follow up. Solo i pazienti con CR o CRi erano eleggibili per il consolidamento. Non erano permessi schemi di consolidamento diversi da quelli esplicitati nel protocollo, ad eccezione del trapianto HSCT.

Nel primo ciclo di induzione Vyxeos® liposomal è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 100 mg/m²/die nell'arco di 90 minuti nei giorni 1, 3 e 5. Una seconda induzione, allo stesso dosaggio, è stata raccomandata per i pazienti che non presentavano ipoplasia midollare al giorno +14. Per i cicli di consolidamento la dose di Vyxeos® liposomal è stata ridotta a 65 mg/m²/die.

Il regime 7+3 è stato somministrato in induzione a dosaggi di 100 mg/m²/die di citarabina in infusione continua nei giorni 1-7, e di 60 mg/m²/die di daunorubicina, nei giorni 1, 2 e 3. Nella seconda induzione e nel consolidamento è stato usato lo schema (5+2): citarabina è stata somministrata nei giorni 1-5 e daunorubicina nei giorni 1 e 2.

Valutazione del rapporto costo-efficacia di Vyxeos® liposomal

L'analisi è stata condotta nella prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale pertanto sono stati considerati i soli costi sanitari diretti.

I dati di costo considerati sono specifici del contesto sanitario italiano (tabella 1).

Tabella 1: Farmaci impiegati nel trattamento dell'AML

Farmaco	Prezzo della confezione (€)	Dosaggio	Composizione della confezione	Modalità di somministrazione
CPX-351	4.693	100 units	1 fiala	endovena
Azacitidina	319,49	100 mg	1 fiala	endovena
Citarabina	14,33	1000 mg	1 fiala	endovena
Daunorubicina	8,86	20 mg	1 fiala	endovena
Decitabina	1.110,08	50 mg	1 fiala	endovena
Etoposide	7,10	100 mg	1 fiala	endovena
Fludarabina	80,79	50 mg	1 fiala	endovena
GCSF (Pegfilgrastim)	902,51	6 mg	1 fiala	sottocutanea
Idarubicina	68,92	5 mg	1 fiala	endovena
Mitoxantrone	88,32	20 mg	1 fiala	endovena

Per l'analisi sono stati utilizzati i prezzi di cessione al SSN al netto degli sconti obbligatori per legge e al netto degli accordi negoziali tra Aziende Farmaceutiche e l'Agenzia Italiana del Farmaco⁷. Per motivi di confidenzialità degli accordi negoziali tra Aziende Farmaceutiche ed AIFA, si riportano in *tabella 1* i prezzi ex factory pubblicati in GU al netto degli sconti obbligatori per legge. Il consumo di risorse sanitarie è stato valorizzato con le tariffe ospedaliere attualmente vigenti in Italia standardizzate entro i limiti dei valori soglia (*tabella 2*):

Tabella 2: Costi di gestione dell'AML

Consumo di risorse	Tariffa (€)	Fonte (Tariffario naz. osp. 2012)
Somministrazione di chemioterapia	6.576	DRG 492
Trapianto di midollo osseo	59.806	DRG 481
Batteriemia	4.155	DRG 423
Diarrea	855	DRG 189
Diminuzione della frazione di eiezione	3.052	DRG 127
Spossatezza	652	DRG 467
Neutropenia febbrile	3.738	DRG 574
Ipertensione	963	DRG 134
Ipotensione	1.004	DRG 142
Ipossia	1.724	DRG 102
Polmonite	2.291	DRG 90
Insufficienza respiratoria	2.291	DRG 90
Sepsi	5.493	DRG 576

L'impatto economico di Vyxeos® liposomal sul budget sanitario nazionale è stato calcolato tramite Microsoft Excel, basandosi sul modello di costo-efficacia⁸. L'analisi è stata effettuata monetizzando secondo la prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale i soli costi diretti sanitari dei trattamenti messi a confronto⁹.

L'efficacia di Vyxeos® liposomal a lungo termine è stata stimata attraverso un'analisi post hoc dai dati dello studio clinico di fase III. Tali parametri sono stati utilizzati per calcolare i LYG, utilizzando i dati in forma aggregata. Al fine di calcolare l'aspettativa di vita dei pazienti aggiustata per la qualità (QALY), ad ogni stato di salute è stato assegnato un valore di utilità compreso tra 0 e 1, rappresentativo della qualità di vita (QoL) per il rispettivo stato di salute.

RISULTATI

Risultati sull'efficacia di Vyxeos® liposomal: studio CLTR0310-301, NCT01696084 (Lancet, 2018)

Lo studio registrativo (NCT01696084) ha evidenziato risultati di superiorità di Vyxeos® liposomal rispetto allo standard of care (7+3). Ad un follow-up mediano di 20,7 mesi, la mediana della overall survival (OS) è stata di 9,56 mesi per Vyxeos® liposomal contro i 5,95 mesi per il regime 7+3. Dopo un anno, i valori di OS erano 41,5% per Vyxeos® liposomal e 27,6% per il regime 7+3, mentre a 2 anni le percentuali scendevano rispettivamente a 31,1% e 12,3 %. La mediana dell'event free survival è risultata superiore nel farmaco in analisi (2,53 vs 1,31) e il tasso di risposta (CR+CRi) dopo induzione è stato del 47,7% (73 pazienti) per Vyxeos® liposomal rispetto al 33,3% (52 pazienti) nel braccio comparatore⁶.

Nei soggetti che hanno raggiunto CR o CRi, la percentuale di pazienti che ha ricevuto un trapianto era superiore nel braccio Vyxeos® liposomal (55%) rispetto a 7+3 (46%). A causa delle caratteristiche farmacocinetiche della formulazione liposomiale, il periodo di mielosoppressione risulta più lungo con l'impiego di Vyxeos® liposomal, con un tempo al recupero di neutrofili di 35 giorni e al recupero piastrinico di 36,5 giorni (rispetto a 29 giorni per entrambi i recuperi nel braccio 7+3); inoltre nonostante la frequenza di eventi infettivi risulti simile tra i due trattamenti, Vyxeos® liposomal ha un'incidenza maggiore di infezioni gravi tra cui polmonite, sepsi e batteriemia (7,2% vs 2,6%)¹⁰.

I risultati del caso base mostrano che il trattamento con Vyxeos® liposomal permette un guadagno sia nel numero di LY che di QALY rispetto allo SoC, rispettivamente di 2,97 vs 0,97 e di 1,32 vs 0,41. Il guadagno in LY e QALY è riportato nel dettaglio in *tabella 3*.

Tabella 3: Esiti del trattamento con Vyxeos® liposomal Vs SoC

Esiti (efficacia)	Vyxeos® liposomal	SoC
Anni di vita guadagnati (LY)	2,97	0,97
Anni di vita guadagnati post- progressione	2,15	0,59
Anni di vita guadagnati aggiustati per la qualità (QALY)	1,32	0,41
QALYs guadagnati post-progressione	1,36	0,28

Il costo per paziente delle fasi di induzione e consolidamento nel braccio Vyxeos® liposomal è 43.291 €, mentre nel braccio SoC è 15.660 €. Tali costi sono comprensivi del costo di acquisto dei farmaci, della somministrazione, del monitoraggio e della gestione degli eventi avversi. Il costo del trapianto HSCT è 17.397 € nel braccio Vyxeos® liposomal, 14.063 € nel braccio SoC, mentre il costo della chemioterapia non-intensiva (IC)/terapia di salvataggio/BSC è rispettivamente 6.146 € e 5.736 € per il braccio Vyxeos® liposomal e SoC. I costi totali sono quindi 66.834 € nel braccio Vyxeos® liposomal mentre nel braccio SoC sono 35.458 € (tabella 4). Tale differenza è imputabile principalmente al costo di acquisto più alto per Vyxeos® liposomal rispetto ai farmaci impiegati nella SoC.

Tabella 4: Costo per paziente per fase di trattamento

Outcome	Vyxeos® liposomal	SoC
Induzione e fase di consolidamento	€ 43.291	€ 15.660
Trapianto	€ 17.397	€ 14.063
Chemioterapia non-IC/terapia di salvataggio/ BSC	€ 6.146	€ 5.736
Costi totali	€ 66.834	€ 35.458

Vyxeos® liposomal risulta dunque più costoso ma anche più efficace rispetto alla SoC. Per tale motivo è stato calcolato il rapporto di costo efficacia incrementale (tabella 5)¹¹.

Tabella 5: Risultati incrementali del trattamento con Vyxeos® liposomal Vs Soc

Outcome	Vyxeos® liposomal vs SoC
Incremental LYs	2,00
Incremental QALYs	1,08
Incremental Costs	€ 31.375

Rapporti di Health Technology Assessment

• National Institute for Health and Care Excellence (NICE) TA552 - dicembre 2018

Vyxeos® liposomal è raccomandato, all'interno delle indicazioni approvate, come un'opzione per il trattamento in adulti con diagnosi di AML correlata alla terapia t-AML o con AML con alterazioni correlate a mielodisplasia, non precedentemente trattate. La Commissione ha rilevato che l'ICER per QALY (stimato utilizzando lo sconto commerciale confidenziale) era nel range ritenuto accettabile da NICE.¹²

• Scottish Medicines Consortium (SMC) – febbraio 2019

A seguito di una submission valutata nell'ambito dei farmaci ultra-orfani e di fine vita, Vyxeos® liposomal è accettato per l'uso nel NHS Scozzese. Questa raccomandazione tiene in considerazione i benefici del Patient Access Scheme (PAS) che migliorano la costo-efficacia di Vyxeos® liposomal ed è condizionata al mantenimento del PAS per il NHS Scotland o alla determinazione di un prezzo equivalente o più basso.¹³

• Haute Autorité de Santé (HAS) – Febbraio 2019

Place in therapy: Vyxeos® liposomal è un trattamento di prima linea esclusivamente per pazienti di 60-75 anni di età, con una t-AML o con AML-MRC, di nuova diagnosi e eleggibili ad una chemioterapia di induzione intensiva, in accordo ai criteri di inclusione nello studio, con l'eccezione delle AML con mutazione FLT3 eleggibili ad un trattamento con midostaurina, in assenza di dati comparativi rispetto a quest'ultima e in relazione al basso numero di pazienti inclusi nello studio pilota con mutazione FLT3 (circa 15%).¹⁴

• AIFA Valutazione innovatività – novembre 2018

Giudizio complessivo: In considerazione della presenza di un bisogno clinico moderato, di un valore terapeutico aggiunto importante e di una qualità delle prove moderata si può riconoscere a Vyxeos® liposomal nell'indicazione in esame l'innovatività.

Bisogno terapeutico: 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]). Le attuali opzioni terapeutiche si applicano anche alla popolazione affetta da t-AML o 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.

Valore terapeutico aggiunto: Vyxeos® liposomal si è dimostrato superiore al trattamento standard 7+3 in termini di OS, CRR, CR+CRi, EFS e % HSCT. In particolare, le curve di OS mostrano un iniziale plateau dopo 24 mesi, e la percentuale di pazienti vivi a due anni è 27,6% con Vyxeos® liposomal vs. 12,3% con 7+3 standard. Il periodo di mielosoppressione è più lungo con Vyxeos® liposomal, 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® liposomal è stata osservata una maggiore frequenza di infezioni gravi. Il valore terapeutico aggiunto è considerato importante.

Qualità delle prove: La qualità delle prove è considerata moderata.¹⁵

Risultati del rapporto costo-efficacia di Vyxeos® liposomal

I risultati mostrano che il trattamento con Vyxeos® liposomal permette un guadagno sia nel numero di LYG che di QALY in confronto a 7+3, rispettivamente di 2,97 vs 0,97 e di 1,32 vs 0,41. I costi totali stimati per il braccio Vyxeos® liposomal sono di 66.834 €, contro 35.458 € della terapia 7+3 (dati in dettaglio nella *tabella 6*). Tale differenza è imputabile principalmente al costo di acquisto più alto per Vyxeos® liposomal rispetto ai farmaci impiegati nella terapia 7+3.

Tabella 6: Costi incrementali di Vyxeos® liposomal Vs SOC

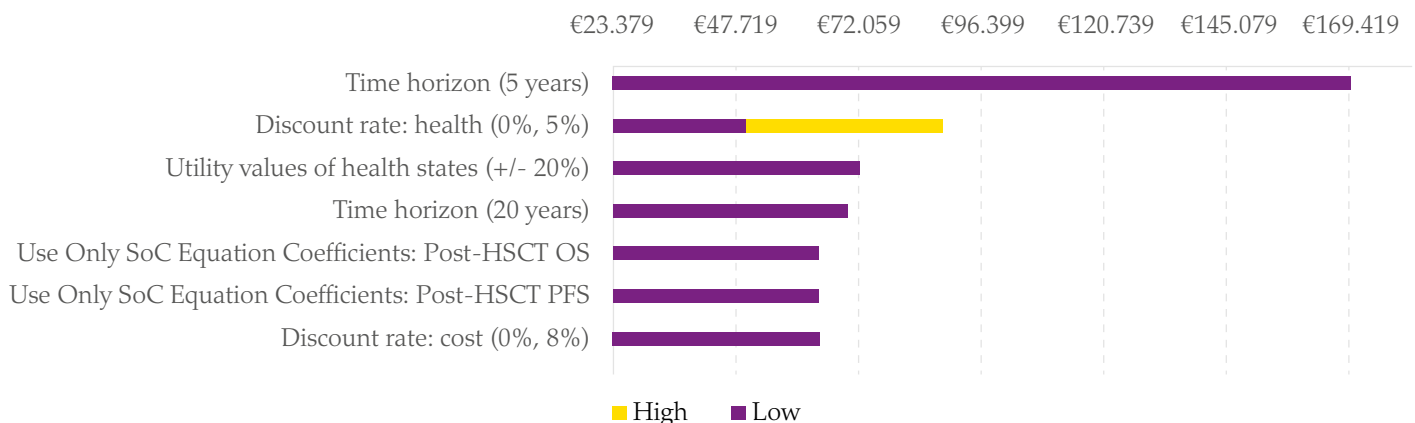
Outcome	Vyxeos® liposomal vs SoC
Incremental cost per LY gained	€ 15.688
Incremental cost per QALY gained	€ 29.051

Nonostante i costi più alti, i risultati dell'analisi mostrano che Vyxeos® liposomal è una terapia costo efficace rispetto alla 7+3 (LYGs 2,00; QALYs 1,08), con un costo incrementale per anno di vita guadagnato in rapporto a QALY (€ 29.051) entro la soglia suggerita come accettabile per una malattia rara, secondo le attuali raccomandazioni per le analisi economiche in ambito italiano e internazionale (valore soglia = € 60.000).¹¹

Analisi di sensibilità

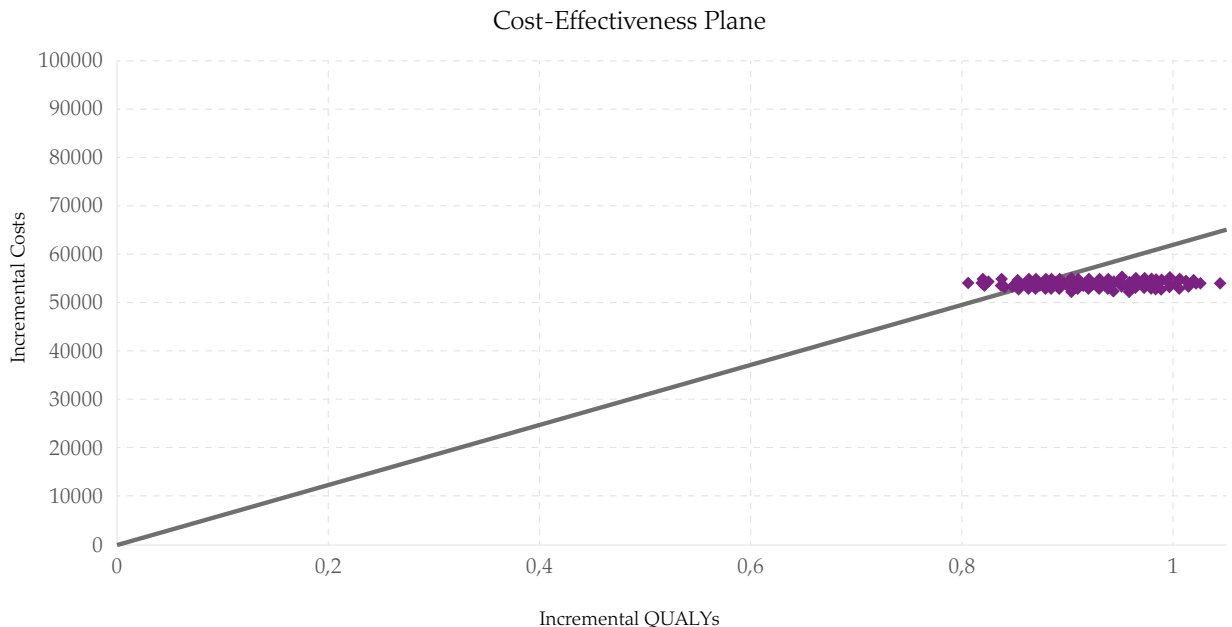
La robustezza dei risultati del caso base è stata verificata con due analisi di sensibilità: deterministica univariata (DSA) e probabilistica (PSA). L'analisi DSA non ha prodotto variazioni significative sui risultati e conferma la costo-efficacia di Vyxeos® liposomal nei confronti di 7+3 (*figura 2*).

Figura 2: Analisi DSA- Diagramma tornado (ICER)



L'analisi PSA sul piano della costo-efficacia (riprodotto con 500 iterazioni) mostra nuvole di punti sufficientemente compatte intorno al valore centrale, dimostrando una buona stabilità dei dati. Infine, l'analisi della curva di accettabilità del rapporto di costo-efficacia (CEAC) mostra che Vyxeos® liposomal, ad una soglia di 60.000 €, ha più del 70% di probabilità di essere costo-efficace rispetto alla terapia 7+3 (figura3).

Figura 3: Analisi PSA



La stima dell'impatto economico sul budget sanitario nazionale di Vyxeos® liposomal mostra una spesa di circa € 10,4 milioni al primo anno e circa 23,6 milioni al terzo per un totale di circa € 52 milioni nei primi tre anni di rimborsabilità. L'incremento di budget sarà di circa € 4,9 milioni al primo anno e 11,1 milioni al terzo per un totale di € 24,6 milioni.

DISCUSSIONE

Vyxeos® liposomal ha ottenuto da AIFA il riconoscimento dello status di farmaco innovativo oncologico in virtù del bisogno terapeutico insoddisfatto nella cura dei pazienti con diagnosi di AML (leucemia mieloide acuta correlata a terapia o AML con alterazioni correlate a mielodisplasia) e del suo valore terapeutico. Dal punto di vista clinico e farmacocinetico Vyxeos® liposomal ha dimostrato superiorità rispetto alla terapia standard (7+3) nel trattamento della AML ad alto rischio (studio registrativo di superiorità di fase III), con un profilo di sicurezza comparabile.

Dall'analisi farmacoeconomica risulta che il costo per paziente delle fasi di induzione e consolidamento nel braccio Vyxeos® liposomal è 43.291 €, mentre nel braccio SoC è 15.660 €. Vyxeos® liposomal risulta dunque più costoso, ma è anche più efficace rispetto alla terapia 7+3, con un costo incrementale per anno di vita guadagnato in rapporto a QALY entro la soglia di accettabilità.

BIBLIOGRAFIA E DOCUMENTI

1. www.ematologiainprogress.it/leucemia-mieloide-acuta
2. Tolcher AW, Mayer LD: Improving combination cancer therapy: the CombiPlex® development platform. *Future Oncology* 2018 Jun;14(13): 1317-1332
3. Nikanjam M, Capparelli EV, Lancet JE, Louie A, Schiller G: Persistent cytarabine and daunorubicin exposure after administration of novel liposomal formulation CPX-351: population pharmacokinetic assessment. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2018 Jan;81(1):171-178
4. Lawrence D Mayer, Paul Tardi, Arthur C Louie: CPX-351: a nanoscale liposomal coformulation of daunorubicin and cytarabine with unique biodistribution and tumor cell uptake properties. *International Journal of Nanomedicine* 2019;14 3819-3830
5. Hannah A. Blair: Daunorubicin/Cytarabine Liposome: A Review in Acute Myeloid Leukemia. *ADIS Journal* 2018;78(18):1903-1910
6. Lancet JE, Uy G, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, al.: CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2018 Sept, 36:2684-2692
7. Prezzi di gara SCF Piemonte 2019_01_29_Allegato 1_Aggiudicazione_1-2-3-4_AS; gara SCR03CC08 luglio 2019
8. Jensen IS, Wu E, Sacks NC et al: Budget Impact Analysis of Using Daunorubicin Cytarabine Liposome in Patients with Newly Diagnosed Therapy- Related AML or AML and Myelodysplasia- Related Changes. *American Health & Drug Benefits* 2018 Oct;11(7):380-386
9. Gazzetta Ufficiale, supplemento ordinario n.8 (28-1-2013), Allegato 1 –Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, per tipo di ricovero (euro). https://www.gazzettaufficiale.it/do/atto/serie_generale/caricaPdf?cdim-g=13A0052800100010110001&dgu=2013-01-28&art.dataPubblicazioneGazzetta=2013-01-28&art.codiceRedazionale=13A00528&art.num=1&art.tiposerie=SG
10. Faderl S, Schiller GW, Ryan RJ, Chiarella M, Cortes JE: Phase 3 exploratory analysis of outcomes in older adults with newly diagnosed, high-risk/secondary AML who achieved remission with CPX-351 versus 7+3 induction. *EHA Library* 2019, PF293
11. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia
PharmacoEconomics - Italian Research Articles 11(2):83-93 · July 2013 DOI: 10.1007/BF03320660
12. Liposomal cytarabine–daunorubicin for untreated acute myeloid leukaemia
Technology appraisal guidance [TA552] Published date: 19 December 2018
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta552/chapter/1-Recommendations>
13. Scottish Medicines Consortium Liposomal formulation of daunorubicin/cytarabine
44mg/100mg powder for concentrate for solution for infusion (Vyxeos®)
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4223/liposomal-formulation-of-daunorubicin-cytarabine-vyxeos-final-feb-2019-for-website.pdf>
14. Commission de la transparence Vyxeos 44/100mg poudre pour solution a diluer pour perfusion
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17367_VYXEOS_PIC_INS_Avis3_CT17367.pdf
15. VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'
Medicinale: Vyxeos (formulazione liposomiale di daunorubicina e citarabina in rapporto molare 1:5) VYXEOS 1.0_CTS novembre 2018
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/965010/Vyxeos_13844_v1.0.pdf

