



## Opinia nr 40/2019

z dnia 24 maja 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Dacogen (decytabinum) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: D46.9/C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Dacogen (decytabinum) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: D46.9/C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych decytabiny we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: D46.9/C92.0) w sytuacji, gdy wykorzystane zostaną wszystkie dostępne refundowane technologie lekowe.

W ramach analizy klinicznej uwzględnione zostały dowody naukowe w postaci 2 badań randomizowanych gdzie stosowanie decytabiny w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, porównano z najlepszym leczeniem wspomagającym, które zostało uznane za komparator ze względu na brak alternatywnego niefinansowanego ze środków publicznych leczenia aktywnego. Należy mieć na uwadze, że badania nie odnosiły się bezpośrednio do populacji pacjentów wynikającej ze zlecenia Ministra Zdrowia, w związku z czym w analizie uwzględniono jedynie odpowiadające jej podgrupy.

W badaniu EORTC/GMDSSG 06011, odnotowano dłuższe przeżycie całkowite wśród pacjentów stosujących decytabinę w połączeniu z BSC w porównaniu z pacjentami stosującymi BSC zarówno w podgrupie RAEB-T, jak i AML z liczbą blastów 20 – 30%, jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Jedynie w podgrupie pacjentów z RAEB-T w wieku 60-74 lata, przy uwzględnieniu cenzurowania danych pacjentów w momencie wykonania alloHSC



odnotowano istotnie statystycznie niższe o 52% ryzyko zgonu. Ponadto odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji choroby w podgrupach pacjentów z RAEB-T oraz AML (20-30% blastów).

Badania obserwacyjne odnoszące się do zastosowania decytabiny po niepowodzeniu terapii azacytydyną, nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków o skuteczności takiego schematu postępowania. Należy mieć na uwadze, że w związku z obecną refundacją azacytydyny we wnioskowanym wskazaniu, w praktyce klinicznej, pacjenci będą po wcześniejszej terapii tym lekiem lub będą mieli przeciwwskazania do jej zastosowania. Powyższe postępowanie będzie spójne z zaleceniami wskazywanymi w odnalezionych wytycznych klinicznych.

W ramach analizy bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, w badaniach włączonych do analizy odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia: neutropenii 4. stopnia, gorączki neutropenicznej, trombocytopenii, leukopenii, infekcji związanych z neutropenią 4. stopnia oraz przerwania leczenia z powodu toksyczności terapii. Należy jednak mieć na uwadze, że powyższe dane zostały oparte o analizę całości populacji włączonych do badań.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Dacogen wskazano, że do bardzo często występujących działań niepożądanych należą m.in.: zapalenia płuc, zakażenia dróg moczowych, wszystkie pozostałe zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość czy niedokrwistość.

Uzyskane dane na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej, wskazują na możliwą skuteczność we wnioskowanym wskazaniu w odniesieniu do OS oraz PFS, natomiast należy mieć na uwadze, rozważenie relacji oczekiwanych efektów do ryzyka stosowania terapii, ponieważ terapia ta wiąże się z licznymi i poważnymi działaniami niepożądanymi.

Prezes Agencji, uwzględniając powyższe dane oraz brak alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w sytuacji wykorzystania wszystkich finansowanych ze środków publicznych terapii, uznaje za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Dacogen (decytabinum), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 50 mg, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: D46.9/C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Zlecenie Ministra Zdrowia obejmuje następujące wskazania:

- Kod ICD-10: D46.9 – Zespół mielodysplastyczny, nie określony (mielodysplazja bliżej nie określona, zespół przedbiałaczkowy bliżej nie określony).
- Kod ICD-10: C92.0 – Ostra białaczka szpikowa (AML, ang. *acute myeloid leukemia*).

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, ang. *myelodysplastic syndromes*) stanowią heterogenną grupę nowotworów o różnym przebiegu naturalnym, których wspólnymi cechami są nieefektywna hematopoeza z cechami dysplazji, cytopenia jedno-, dwu- lub trójliniowa (pancytopenia) we krwi obwodowej i tendencja do transformacji w ostrą białaczkę szpikową.

Zespół mielodysplastyczny (MDS, ang. *myelodysplastic excess of blasts*) RAEB-2 (RAEB, ang. *refractory anemia with excess of blasts*) jest postacią zaawansowaną zespołu MDS i wskazuje na niedokrwistość oporną na leczenie z liczbą blastów wynoszącą 10–19%.

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) z 2008 roku podtyp MDS REAB-2 (niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów) charakteryzuje się liczbą blastów na poziomie 5-19% we krwi obwodowej oraz 10-19% blastów w szpiku oraz obecnością pałeczek Auera. Według najnowszej klasyfikacji WHO, niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów została nazwana zespołem mielodysplastycznym z nadmiarem blastów (MSD-EB), w ramach którego wyróżnia się MDS-EB-1 (krew obwodowa: 2-4% blastów lub szpik kostny: 5-9% blastów, brak pałeczek Auera) oraz MSD-EB-2 (krew obwodowa: 5-19% lub szpik kostny: 10-19% blastów lub obecność pałeczek Auera).

Eksperti tworzący wytyczne NCCN 2019 klasyfikują pacjentów, którzy mają 20-29% blastów w szpiku jako MDS-EB w procesie transformacji (MDS-EB-T). Panel ekspertów rekomenduje używanie klasyfikacji WHO z kwalifikatorem, że pacjenci oznaczeni jako MDS-EB-T powinni być rozważani jako pacjenci z MDS lub z AML. Aktualne wytyczne NCCN 2019 pozwalają, aby pacjenci z ilością blastów pomiędzy 20% a 29% i stabilnym stanem klinicznym przez co najmniej 2 miesiące byli traktowani jako pacjenci z MDS lub AML.

Objawy MDS nie są charakterystyczne i mogą występować również w przebiegu innych schorzeń. Do najczęściej stwierdzanych objawów MDS należy niedokrwistość (u około 60-80% chorych), małopłytkowość (40-60%) oraz granulocytopenia (50-60%). U połowy chorych w chwili rozpoznania stwierdza się kliniczne objawy cytopenii. U pozostałych pacjentów nie ma objawów klinicznych w chwili rozpoznania, a zmiany we krwi wykrywane są przypadkowo.

U chorych z podtypem RAEB-2 mogą występować następujące problemy: uporczywa anemia, uporczywa neutropenia lub uporczywa trombocytopenia. Częste infekcje, krwawienia z nosa lub dziąseł, konieczność częstszych transfuzji krwi mogą wskazywać na progresję choroby.

Na zespoły mielodysplastyczne dwukrotnie częściej chorują mężczyźni. Zapadalność w Europie szacuje się na 4-5/100 000, przy czym powyżej 70. roku życia wzrasta do 45-50/100 000.

W Polsce zapadalność na zespoły mielodysplastyczne wynosi ok. 3,8/100 tys. mieszkańców, a chorobowość wynosi 11,5/ 100 tys. mieszkańców. Podtyp RAEB-2 występuje u 15-18% wszystkich pacjentów z MDS. U około 33% chorych z RAEB-2 następuje transformacja do AML.

Wytyczne NCCN 2019 podają, że mediana przeżycia całkowitego u pacjentów z MDS-EB i MDS-EB-T wynosi 5-12 miesięcy, a u 40-50% chorych nastąpi transformacja do AML. Transformacja w ciągu pierwszego roku wystąpi u 25% pacjentów MDS-EB oraz u 55% u pacjentów MDS-EB-T. Transformacja w ciągu 2 lat wystąpi u 35% chorych z MDS-EB i 65% chorych z MDS-EB-T.

Istnieją czynniki pozwalające szacować rokowanie pacjenta i pomóc podjąć decyzję odnośnie intensywności leczenia. Zaliczamy do nich: typ zespołu mielodysplastycznego, liczbę cytopenii, % blastów w szpiku kostnym, rodzaj i liczbę zmian chromosomowych.

Najważniejsze systemy oceny rokowania pacjentów to: IPSS (ang. *International Prognostic Scoring System*), IPSS-R (ang. *Revised International Prognostic Scoring System*) oraz WPSS (ang. *WHO classification-based Prognostic Scoring System*).

### **Alternatywne technologie medyczne**

Uwzględniając tryb wniosku (RDTL), zakładający wyczerpanie możliwości terapii refundowanych ze środków publicznych, oraz odnalezione wytyczne kliniczne jako technologię alternatywną wskazano stosowanie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. *best supportive care*).

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Dacogen jest podawany we wlewie dożylnym i zawiera substancję leczniczą decytabinę, która jest analogiem deoksynukleozydowym cytydyny. W małych dawkach hamuje ona selektywnie metylotransferazy DNA, powodując hipometylację promotorów genów, co może skutkować reaktywacją genów supresorowych nowotworów, indukcją różnicowania komórkowego lub starzenia się komórek z następującą zaprogramowaną śmiercią komórki.

Wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Dacogen jest leczenie ostrej białaczki szpikowej (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) rozpoznanej po raz pierwszy lub kolejny u pacjentów dorosłych, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), którzy nie kwalifikują się do standardowej indukcji chemioterapii.

Wnioskowane wskazanie różni się od rejestracyjnego.

## Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach analizy klinicznej włączono do przeglądu badania:

- Kantarjian 2006 – randomizowane badanie otwarte; interwencja: decytabina + BSC; komparator: BSC; okres obserwacji: około 90 tygodni; liczba pacjentów: 170 (grupa decytabiny: 89, w tym 17 pacjentów z RAEB-T oraz grupa BSC: 81, w tym 14 pacjentów z RAEB-T);
- EORTC/GMDSSG 06011 (publikacje: Becker 2015, Lübbert 2011) – wieloośrodkowe otwarte badanie randomizowane III fazy; interwencja: decytabina + BSC, komparator: BSC; okres obserwacji: ogółem: 6 miesięcy; liczba pacjentów ogółem: 233 (grupa decytabiny: 119, grupa BSC: 114), podgrupa chorych z RAEB-T: 75 (grupa decytabina: 40, grupa BSC: 35), podgrupa chorych z AML i liczbą blastów na poziomie 20-30% (częściowo pokrywa się z podgrupą RAEB-T): 50 (grupa decytabiny: 27 osób, grupa BSC: 23 osoby).

Dodatkowo odniesiono się do wyników pochodzących z publikacji Harel 2015 oraz Apuri 2016, które nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia lecz odnosiły się do zastosowania decytabiny po wcześniejszej terapii azacytydyną:

- Harel 2015 – retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające skuteczności decytabiny stosowanej u pacjentów z MDS wysokiego ryzyka lub CMML (przewlekła białaczka mielomonocytowa), u których doszło do wcześniejszego niepowodzenia terapii z zastosowaniem azacytydyny. Spośród 36 chorych włączonych do badania, 11 (30,6%) w momencie rozpoczęcia terapii decytabiną zostało scharakteryzowanych jako RAEB-T wg WHO. Dwudziestu (55,6%) pacjentów otrzymało decytabinę bezpośrednio po niepowodzeniu terapii azacytydyną.

W badaniu EORTC/GMDSSG 06011 wyodrębniono podgrupy pacjentów z:

- MDS RAEB-T:
  - bez uwzględnienia cenzurowania danych pacjentów;
  - uwzględniając analizę z cenzurowaniem danych pacjentów, w momencie wykonania alloHSCT (allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych, ang. *allogenic haematopoietic stem cell transplantation*).
- MDS RAEB-T w wieku 60-74 lata, analiza z uwzględnieniem cenzurowania danych pacjentów, w momencie wykonania alloHSCT;
- AML, 20-30% blastów:
  - bez uwzględnienia cenzurowania danych pacjentów;

- uwzględniając analizę z cenzurowaniem danych pacjentów, w momencie wykonania alloHSCT.

Ocena jakości badań została przeprowadzona za pomocą narzędzia stworzonego przez Cochrane Collaboration, zgodnie z którym określone jest ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Ryzyko popełnienia błędu w obu przytoczonych badaniach zostało ocenione na wysokie w odniesieniu do zaślepienia badaczy i pacjentów oraz jako niejasne w zakresie zaślepienia oceny efektów. Dodatkowo w badaniu EORTC/GMDSSG 06011 określono jako niejasne ryzyko popełnienia błędu w zakresie metody randomizacji. W zakresie pozostałych domen ryzyko zostało ocenione na niskie.

Należy dodać, że efekt leczenia był oceniany przez niezaslepionych badaczy, jednakże ocena szpiku była przeprowadzana przez niezależnego, zaślepionego recenzenta w przypadku badania Kantarjian 2006 oraz centralnie w badaniu EORTC/GMDSSG 06011.

W analizie posłużono się parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- RR – ang. *relative risk*, ryzyko względne;
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyk;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans.

W ramach oceny skuteczności wykorzystano m.in. następujące punkty końcowe:

- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite (wyrażone w miesiącach);
- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji (wyrażone w miesiącach);

*Skuteczność*

#### Przeżycie całkowite (OS)

Badanie EORTC/GMDSSG 06011

W ramach podgrup, mediana przeżycia była wyższa w grupach stosującej decytabinę z BSC w porównaniu do grup stosujących wyłącznie BSC, ale wyniki nie były istotne statystycznie w większości podgrup.

Odnotowano istotnie statystycznie niższe o 52% ryzyko zgonu w podgrupie RAEB-T w wieku 60-74 lat (analiza z uwzględnieniem cenzurowania danych pacjentów, w momencie wykonania alloHSCT) w grupie stosującej decytabinę z BSC w porównaniu do grupy stosującej wyłącznie BSC: HR=0,48 (95% CI: 0,26; 0,89).

Odsetek pacjentów pozostających przy życiu po 6 mies. obserwacji w przypadku podgrupy:

- MDS RAEB-T:
  - 65,0% w grupie stosującej decytabinę z BSC;
  - 51,4% w grupie stosującej BSC.
- MDS RAEB-T analiza z uwzględnieniem cenzurowania danych pacjentów, u których wykonano alloHSCT:
  - 66,7% w grupie stosującej decytabinę z BSC;
  - 48,1% w grupie stosującej BSC.

- MDS RAEB-T w wieku 60-74 lata, analiza z uwzględnieniem cenzurowania danych pacjentów, u których wykonano alloHSCT:
  - 63,1% w grupie stosującej decytabinę z BSC;
  - 41,2% w grupie stosującej BSC.
- AML, 20-30% blastów:
  - 74,1% w grupie stosującej decytabinę z BSC;
  - 47,8% w grupie stosującej BSC.
- AML, 20-30% blastów analiza z uwzględnieniem cenzurowania danych pacjentów, u których wykonano alloHSCT:
  - 74,1% w grupie stosującej decytabinę z BSC;
  - 41,3% w grupie stosującej BSC.

#### Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

##### Badanie EORTC/GMDSSG 06011

Odnotowano mniejsze ryzyko progresji choroby, nawrotu po osiągnięciu odpowiedzi całkowitej/częściowej lub zgonu w grupie stosującej decytabinę z BSC w porównaniu do grupy stosującej wyłącznie BSC w podgrupach:

- RAEB-T o 70% – HR=0,30 (95% CI: 0,18; 0,51);
- AML (20-30% blastów) o 54% – HR=0,46 (95% CI: 0,26; 0,83).

Po 6 miesiącach odsetek pacjentów u których nie wystąpiła progresja lub nawrót lub zgon wynosił:

- w podgrupie RAEB-T:
  - 50% w grupie stosującej decytabinę z BSC;
  - 20% w grupie stosującej wyłącznie BSC.
- W podgrupie AML (20-30% blastów):
  - 51,9% w grupie stosującej decytabinę z BSC;
  - 21,7% w grupie stosującej wyłącznie BSC.

#### Przeżycie bez AML

##### Badanie EORTC/GMDSSG 06011

W podgrupie RAEB-T odnotowano istotnie statystycznie mniejsze o 51% ryzyko transformacji do AML lub zgonu w grupie pacjentów stosujących decytabinę z BSC w porównaniu do pacjentów stosujących wyłącznie BSC – HR=0,49 (95% CI: 0,30; 0,80).

Po 6 miesiącach odsetek pacjentów w podgrupie RAEB-T, u których nie doszło do transformacji do AML lub zgonu wyniósł:

- 52,5% w grupie stosującej decytabinę z BSC;
- 31,4% w grupie stosującej wyłącznie BSC.

#### Odpowiedź na leczenie według kryteriów IWG

- Całkowita lub częściowa remisja:
  - Badanie Kanatarjian 2006: w subpopulacji RAEB-T nie odnotowano różnic istotnych statystycznie;

- Badanie EORTC/GMDSSG 06011:
  - odnotowano różnice ryzyka istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej decytabinę z BSC w porównaniu do grupy stosującej BSC w podgrupach:
    - RAEB-T – RD=0,15 (95% CI: 0,03; 0,27);
    - AML (20-30% blastów) – RD=0,22 (95% CI: 0,06; 0,39).
- Progresja:
  - Badanie EORTC/GMDSSG 06011:
    - Odnotowano istotnie statystycznie niższą szansę wystąpienia progresji w grupie stosującej decytabinę z BSC w porównaniu do grupy stosującej BSC w podgrupach:
      - RAEB-T o 89%: OR=0,11 (95% CI: 0,04; 0,31), RD=-0,5 (95% CI: -0,69; -0,31);
      - AML (20-30% blastów) o 79%: OR=0,21 (95% CI: 0,06; 0,7), RD= -0,37 (95% CI: 0,62; 0,11).
- Poprawa hematologiczna (HI):
  - Badanie EORTC/GMDSSG 06011
    - Odnotowano istotną statystycznie różnicę ryzyka na korzyść grupy stosującej decytabinę z BSC w porównaniu do grupy stosującej BSC w subpopulacji: RAEB-T: RD=0,15 (95% CI: 0,03; 0,27).

W badaniu EORTC/GMDSSG 06011 – nie odnotowano różnic istotnych statystycznie:

- w podgrupach RAEB-T i AML (20-30% blastów) w odniesieniu do punktów końcowych: całkowita remisja (CR), częściowa remisja (PR), stabilna choroba oraz hipoplazja;
- w podgrupie AML (20-30% blastów) w odniesieniu do poprawy hematologicznej (HI).

#### Skuteczność decytabiny w nawrocie po odpowiedzi na azacytydynę

Publikacja Harel 2015

Odpowiedź na leczenie decytabiną (zgodnie z kryteriami IWG 2006), uzyskano w przypadku 7 chorych (19,4%), spośród których 6 otrzymało  $\geq 1$  terapię przed zastosowaniem decytabiny (u żadnego pacjenta nie stwierdzono całkowitej remisji). Zaobserwowane odpowiedzi stanowiły całkowitą remisję w ocenie szpiku lub stabilną chorobę z poprawą hematologiczną. Wśród chorych, u których uzyskano odpowiedź, 3 zostało sklasyfikowanych jako AML (w publikacji chorzy z podtypem RAEB-T są klasyfikowani wg WHO jako pacjenci z AML, w tym przypadku nie wskazano jednak by byli to pacjenci z tej podgrupy). W publikacji zaznaczono, że otrzymane odpowiedzi były krótkotrwałe. Mediana OS wyznaczona względem rozpoczęcia leczenia decytabiną w całej kohorcie wyniosła 7,3 mies. – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między chorymi, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, a chorymi, u których odpowiedź nie wystąpiła.

W publikacji Apuri 2016 odpowiedź (w postaci całkowitej remisji w ocenie szpiku/poprawy hematologicznej) uzyskano u 19% spośród 21 chorych.

#### *Bezpieczeństwo*

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania decytabiny w populacji docelowej, przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla całej populacji pacjentów biorących udział w zakwalifikowanych badaniach.

## Zgony

### Kantarjian 2006

W grupie stosującej decytabinę z BSC odnotowano 12 zgonów, natomiast w grupie stosującej BSC 18 zgonów. Różnice w liczbie zgonów nie były istotne statystycznie.

### Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu Kantarjian 2006 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych między grupami.

### Zdarzenia niepożądane 3. stopnia

Odnotowano istotnie statystycznie niższą o 61% szansę wystąpienia neutropenii w badaniu Kantarjian 2006 w grupie stosującej decytabinę z BSC w porównaniu do grupy stosującej BSC: RR=0,39 (95% CI: 0,18; 0,84), RD= -15,05 (95% CI: -26,39; -3,72). Należy jednak mieć na uwadze, że równocześnie odnotowano wyższe ryzyko wystąpienia neutropenii 4. stopnia.

Odnotowano wyższe ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej w grupie stosującej decytabinę z BSC w porównaniu do grupy stosującej BSC w badaniu:

- Kantarjian 2006, ponad 4,5-krotnie: RR=4,55 (95% CI: 1,36; 15,25), RD=13,16 (95% CI: 4,12; 22,21);
- Lübbert 2011, ponad 4-krotnie: RR=4,17 (95% CI: 1,78; 9,77), RD=16,67 (95% CI: 8,04; 25,30).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między badanymi grupami w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych takich jak: trombocytopenia, anemia, leukopenia, gorączka, hiperbilirubinemia, zapalenie płuc, nudności, zaparcia, biegunka, ból brzucha, wybroczyny w błonie śluzowej jamy ustnej, Infekcje, infekcje z neutropenią 4. stopnia, krwotoki, zmęczenie oraz wymioty.

### Zdarzenia niepożądane 4. stopnia

W grupie stosującej decytabinę z BSC w porównaniu do grupy stosującej BSC odnotowano wyższe ryzyko wystąpienia:

- Neutropenii ponad 3-krotnie w badaniu Kantarjian 2006: RR=3,12 (95% CI: 2,10; 4,65); RD=52,42 (95% CI: 39,38; 65,45);
- Trombocytopenii blisko 4-krotnie w badaniu Kantarjian 2006: RR=3,90 (95% CI: 2,31; 6,60); RD= 46,60 (95% CI: 33,48; 59,72);
- Leukopenii blisko 6-krotnie w badaniu Kantarjian 2006: RR=5,86 (95% CI: 1,35; 25,35); RD=11,99 (95% CI: 3,7; 20,28);
- Infekcji z neutropenią 4. stopnia, ponad 2,5 krotnie w badaniu Lübbert 2011: RR=2,71 (95% CI: 1,19; 6,20), RD=10,53 (95% CI: 2,39; 18,66);
- Przerwania leczenia z powodu toksyczności terapii, ponad 45-krotnie w badaniu Lübbert 2011: RR=45,04 (95% CI: 2,77; 732,95), RD= 19,33 (95% CI: 12,13; 26,53).

W badaniach Kantarjian 2006 oraz Lübbert 2011 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między badanymi grupami w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych takich jak: anemia, gorączka neutropeniczna, gorączka, hiperbilirubinemia, zapalenie płuc, nudności, zaparcia, biegunka, ból brzucha, wybroczyny w błonie śluzowej jamy ustnej, infekcje, krwotoki, zmęczenie.

### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z danymi pochodzącymi z Charakterystyki Produktu Leczniczego Dacogen, do działań niepożądanych decytabiny występujących:



- bardzo często ( $\geq 1/10$  przypadków) należą: zapalenia płuc, zakażenia dróg moczowych, wszystkie pozostałe zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, ból głowy, krwawienie z nosa, biegunka, wymioty, nudności oraz gorączka;
- często ( $\geq 1/100$ ) należą: wstrząs septyczny, posocznica, zapalenie zatok, nadwrażliwość, w tym reakcja anafilaktyczna, zapalenie jamy ustnej oraz hiperbilirubinemia;
- niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ) po podaniu Dacogenu obserwowano: pancytopenię, kardiomiopatię i ostrą gorączkową neutrofilową dermatozę (zespół Sweet'a).

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) jest częstość występowania następujących działań niepożądanych: śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, w tym neutropeniczne zapalenie okrężnicy i zapalenie kątnicy (obejmując zdarzenia zakończone zgonem).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Dacogen:

- Supresja szpiku – podczas leczenia produktem Dacogen może dochodzić do supresji szpiku i powikłań supresji szpiku, w tym zakażeń i krwawień, które występują u pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Dlatego u pacjentów istnieje zwiększone ryzyko ciężkich infekcji (jakimikolwiek patogenami bakteryjnymi, grzybiczymi lub wirusowymi), z możliwym skutkiem śmiertelnym;
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – u pacjentów otrzymujących decytabinę zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*) (w tym nacieki w płucach, organizujące się zapalenie płuc i włóknienie płuc) bez objawów o etiologii zakaźnej;
- Choroby serca – Pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca, klinicznie niestabilną chorobą serca, byli wykluczeni z badań klinicznych i z tego powodu nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Dacogen u tych pacjentów.

Odnaleziono następujące komunikaty i informacje dot. bezpieczeństwa decytabiny:

- Pochodzące ze strony FDA (ang. *Food and Drug Agency*):
  - Mielosupresja – u pacjentów może wystąpić ciężka i prowadząca do śmierci mielosupresja (anemia, neutropenia, trombocytopenia). Jest to najczęstsza przyczyna redukcji dawki, opóźnienia i dyskontynuacji leczenia. Neutropenia dotyka 90% pacjentów leczonych preparatem Dacogen, a u 87% pojawia się neutropenia w stopniu 3. lub 4. Trombocytopenia pojawia się u 89% pacjentów, u 85% pacjentów jest to trombocytopenia w stopniu 3. lub 4. Gorączka neutropeniczna w stopniu 3. lub 4. dotyka 23% pacjentów. Anemia pojawia się u 82 % pacjentów;
  - Toksyczność śmiertelna dla płodu (ang. *embryo-fetal toxicity*) – Dacogen podawany kobietom w ciąży może spowodować skutki śmiertelne. W badaniach przedklinicznych na myszach i szczurach decytabina była teratogenna.
- Pochodzące z wyszukiwarki WHO (Światowa Organizacja Zdrowia, ang. *World Health Organization*), *VigiAccess*:
  - Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to:
    - zaburzenie krwi i układu chłonnego (1055 przypadków), w tym najczęściej raportowano gorączkę neutropeniczną (308 przypadków), neutropenię (286 przypadków) i trombocytopenię (196 przypadków);

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (784 przypadków), w tym najczęściej raportowano gorączkę (216 przypadków), astenię (161 przypadków) i zmęczenie (81 przypadków);
- zaburzenia żołądka i jelit (719 przypadków), w tym najczęściej raportowano nudności, zaparcia i biegunki (kolejno: 277, 120, 117 przypadków).

Nie odnaleziono komunikatów na stronach URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) oraz EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*).

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie rejestracyjne leku Dacogen obejmuje leczenie pacjentów dorosłych z nowo rozpoznaną po raz pierwszy lub kolejny ostrą białaczką szpikową zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), którzy nie kwalifikują się do standardowej indukcji chemioterapii.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Dacogen w terapii ostrej białaczki szpikowej została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna.

Wytyczne NCCN 2019 wskazują, że podział zespołów mielodysplastycznych i ostrych białaczek szpikowych pozostaje wciąż w sferze debat ekspertów. Wytyczne wskazują, że pacjenci, którzy mają pomiędzy 20 a 30% blastów w szpiku kostnym i stabilny klinicznie stan zdrowia przez co najmniej 2 miesiące, mogą być traktowani jako pacjenci chorujący na zespół mielodysplastyczny lub ostrą białaczkę szpikową. Tacy pacjenci mogą być leczeni w sposób ustalony dla MDS lub AML.

#### *Ograniczenia*

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, że nie odnaleziono badań, w których cała populacja byłaby zgodna z populacją określoną zleceniem Ministra Zdrowia. Wyniki odnoszące się do wnioskowanej populacji pacjentów, zostały wyodrębnione z badań, w których stanowiły podgrupy.

W badaniu Kantarjian 2006 wyodrębniona podgrupa pacjentów z RAEB-T wynosiła 18%, natomiast w badaniu EORTC/GMDSSG 06011 wynosiła 32,2%. Wyodrębniono 21,5% uczestników badania EORTC/GMDSSG 06011 w ramach podgrupy z AML wg Klasyfikacji WHO (z liczbą blastów 20-30%). Należy przy tym podkreślić, że subpopulacje z badania EORTC/GMDSSG 06011 częściowo się pokrywają, gdyż w zależności od klasyfikacji, u pacjenta można rozpoznać MDS lub AML.

Dodatkowo zidentyfikowano ograniczenia wpływające na niepewność analizy:

- jedyny wynik istotny statystycznie dotyczący dłuższego przeżycia całkowitego pacjentów, w badaniu EORTC/GMDSSG 06011, odnosi się do podgrupy pacjentów, która została zawężona pod względem wieku oraz gdzie zostało zastosowane cenzurowanie części pacjentów z podgrupy pacjentów z RAEB-T. Należy mieć na uwadze, że analiza ta ma eksploracyjny charakter;
- schemat dawkowania zastosowany w obu włączonych badaniach (15 mg/m<sup>2</sup> we wlewie trwającym 3/4 godz. co 8 godz. przez 5 dni co 6 tyg.) jest niezgodny ze schematem wskazanym we wniosku, odpowiada jednak jednemu ze schematów leczenia zarejestrowanych przez FDA dla ocenianego wskazania. Należy wskazać, że autorzy publikacji Kantarjian 2006 w dyskusji stwierdzają, że optymalnym schematem dawkowania może jednak być podawanie decytabiny w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> we wlewie trwającym 1 godz. przez 5 dni co 4 tyg., tzn. schemat wskazany we wniosku;
- odnalezione badania były przeprowadzone metodą otwartą, jednakże w obu badaniach aspiraty i biopsje szpiku kostnego były oceniane dodatkowo przez niezależnego, zaślepionego recenzenta;

- w badaniu EORTC/GMDSSG 06011 częstość oceny szpiku kostnego różniła się między ramionami – w grupie decytabiny oceny dokonywano po każdym cyklu leczenia, natomiast w grupie BSC w 24. i 48. tygodniu obserwacji, ocenę przeprowadzano również w przypadku podejrzenia progresji. Mniejsza częstość ocen szpiku w grupie BSC może prowadzić do zawyżenia skuteczności w tej grupie;
- autorzy publikacji Kantarjian 2006 wskazują, że zastosowany w badaniu schemat leczenia może nie być optymalny – przyjęto, że w przypadku utrzymywania się odpowiedzi przez dwa cykle przerywano terapię. Ostatecznie mediana liczby przyjętych cykli w całej kohorcie z grupy decytabiny wyniosła 3. Powołując się na wyniki badań fazy II, badacze stwierdzili, że dłuższe stosowanie ocenianej interwencji mogłoby przełożyć się na lepsze wyniki w grupie badanej. Podobne wnioski wskazali również autorzy publikacji Becker 2015.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

W rozważanym przypadku brak jest aktywnego leczenia alternatywnego.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi za technologię alternatywną dla decytabiny uznano BSC. Ze względu na zindywidualizowane i zależne od sytuacji klinicznej postępowanie włączane w ramach najlepszej terapii wspomagającej odstąpiono od szacowania kosztów BSC.

Koszt brutto jednego opakowania produktu leczniczego Dacogen wynosi [REDACTED].

Koszt brutto stosowania produktu leczniczego Dacogen, uwzględniając cenę podaną w zleceniu Ministra Zdrowia wynosi:

- 1 cyklu terapii: [REDACTED];
- 3 cykli terapii: [REDACTED];

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ, wniosek obejmuje refundację 15 fiolek produktu Dacogen po 50 mg decytabiny (trzy 5-cio dniowe cykle).

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Dacogen (decytabinum) we wnioskowanym wskazaniu w populacji docelowej.

Koszt stosowania produktu leczniczego Dacogen u 1 pacjenta w rocznym horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED]. Powyższy koszt odnosi się do maksymalnej liczby cykli wynoszącej 10, ustalonej na podstawie badania Lübbert 2011.

#### *Ograniczenia*

Ograniczeniem oceny wpływu na system ochrony zdrowia jest fakt, że brak jest informacji na temat potencjalnej liczby pacjentów, u których terapia byłaby możliwa do zastosowania.

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne odnoszących się do zespołów mielodysplastycznych:

- NCCN v.2 2019 (National Comprehensive Cancer Network)– Stany Zjednoczone;

- ESMO 2014 (European Society for Medical Oncology) – Europa;
- BCSH 2014 (British Society for Haematology) – Wielka Brytania.

Odnalezione wytyczne nie przedstawiają oddzielnych zaleceń dla pacjentów z MDS RAEB-2 w okresie transformacji do AML. W zaleceniach NCCN podano, że w poprzednim systemie klasyfikacji FAB (ang. French-American-British) z 1985 roku MDS transformujący do białaczki oznaczany był jako RAEB-T. Klasyfikacja uznawała za MDS przypadki pacjentów z obecnością blastów do 30%. Jednakże zgodnie z obecną klasyfikacją WHO z 2016 r. transformujący RAEB-2 oznaczany jest jako AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją. Klasyfikacja WHO z 2001 r. ustaliła górny próg odsetka blastów u pacjentów z MDS na poziomie 19%.

Zgodnie z wytycznymi NCCN z 2019 r. pacjenci z 20-29% blastów w szpiku kostnym i stabilnym klinicznym przebiegiem choroby przez co najmniej 2 miesiące mogą być klasyfikowani jako pacjenci z MDS lub AML i mogą być bardziej podobni do MDS (klasyfikacja FAB RAEB-T) niż do AML. Eksperti tworzący wytyczne NCCN 2019 klasyfikują pacjentów, którzy mają 20-29% blastów w szpiku jako MDS-EB w procesie transformacji (MDS-EB-T). Zdaniem ekspertów decyzja o leczeniu tych pacjentów intensywną terapią przeznaczoną dla pacjentów z AML powinna być kompleksowa i zindywidualizowana. Lekarz przy wyborze terapii powinien rozważyć czynniki takie jak: wiek, czynniki poprzedzające, cytogenetyka, choroby współistniejące, tempo choroby, stan ogólny chorego. Pacjenci określani jako MDS-EB-T mogą być leczeni w sposób ustalony dla MDS lub AML, mając jednak na uwadze, że AML rozwijający się z MDS (AML-MDS) jest często bardziej oporny na chemioterapię cytotoksyczną niż AML rozwijający się bez poprzedzających zaburzeń hematologicznych i może mieć bardziej indolentny przebieg.

Ze względu na trudności w klasyfikacji pacjentów z populacji docelowej. W niniejszym raporcie ograniczono się do przedstawiania zaleceń dotyczących terapii MDS.

W odnalezionych wytycznych decytabina jest zalecana do leczenia pacjentów z zespołem mielodysplastycznym ryzyka pośredniego-2 i wysokiego:

- niekwalifikujących się do przeszczepienia szpiku;
- kwalifikujących się do przeszczepienia szpiku oczekujących na dawcę;
- w przypadku nawrotu po allo-HCT lub braku odpowiedzi na przeszczepienie.

W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia szpiku z MDS wyższego ryzyka, zbliżonej do populacji docelowej, oprócz decytabiny zalecana jest azacytydyna. Azacytydyna jest rekomendowana jako terapia pierwszego wyboru przez wszystkie odnalezione wytyczne, ze względu na fakt, iż w randomizowanym badaniu klinicznym azacytydyna wykazała przewagę nad standardowymi schematami leczenia, podczas gdy decytabina nie wykazała wyraźnej przewagi pod względem przeżycia nad standardowym leczeniem w dwóch badaniach III fazy.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na konieczność zastosowania u pacjentów z MDS terapii wspomagającej. Na terapię wspomagającą zgodnie z wytycznymi NCCN składają się m.in.: przetoczenia KKCz w przypadku objawowej anemii, przetoczenia płytek krwi w przypadku krwawień, antybiotyki w przypadku infekcji bakteryjnych, kwas aminokapronowy lub inny lek antyfibrynolityczny w przypadku krwawień opornych na przetoczenia płytek krwi oraz zastosowanie cytokin (epoetyn lub czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów).

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.04.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1956.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Dacogen (decytabinum) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: D46.9/C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia

27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 134/2019 z dnia 20 maja 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Dacogen (decytabinum) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: D46.9/ C92.0) oraz raportu nr OT.422.35.2019 Dacogen (decytabinum) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: D46.9/C92.0). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.