

## Opinia nr 19/2021

z dnia 10 marca 2021 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa z nadekspresją genu BAALC i trisomią 13 – stan po allogransplatacji komórek krwiotwórczych (ICD-10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

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 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa z nadekspresją genu BAALC i trisomią 13 – stan po allogransplatacji komórek krwiotwórczych (ICD-10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za **zasadne** finansowanie ze środków publicznych leku Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa z nadekspresją genu BAALC i trisomią 13 – stan po allogransplatacji komórek krwiotwórczych (ICD-10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Do analizy klinicznej włączono 4 badania: RELAZA (Platzbecker 2012), Woo 2017, Karakulska-Prystupiuik 2018, RELEZA2 (Platzbecker 2018). Zgodnie z wynikami badania RELAZA w momencie zaprzestania zbierania danych u 13 pacjentów (65%) doszło do nawrotu, 4 przeszło pomyślnie drugie allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT – ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), 8 pacjentów (40%) żyło z medianą obserwacji 487 dni (zakres, 236–1440 dni). W badaniu Woo 2017 w czasie ostatniej wizyty kontrolnej wykazano iż 28 pacjentów zmarło, 11 pacjentów przeżyło średnio 15 (9-47) miesięcy po rozpoczęciu leczenia azacytyną. Dwuletnie przeżycie całkowite (OS – ang. *overall survival*) dla całej kohorty wyniósł 25%. 2-letni OS u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą (CR – ang. *complete response*) lub odpowiedź częściową (PR – ang. *partial response*) po 6 miesiącach wyniósł 71%.

W badaniu Karakulska-Prystupiuik 2018 mediana OS u pacjentów leczonych zapobiegawczo wyniosła 21,2 miesiąca. Całkowitą remisję cytogenetyczną i całkowity chimeryzm uzyskano u 6 chorych (43%). Dwóch pacjentów osiągnęło stabilną MRD (minimalna choroba resztkowa)

i jest leczonych w dalszym ciągu. Roczne przeżycie całkowite osiągnęło 74% pacjentów, a 2-letnie 37% pacjentów. U wszystkich pacjentów leczonych zapobiegawczo, którzy posiadali kariotyp złożony (N=3) uzyskali całkowitą remisję oraz pozostali w niej do daty odcięcia.

W badaniu RELAZA2 w momencie zaprzestania zbierania danych u 26 (49%) z 53 pacjentów doszło do nawrotu choroby w czasie średnio 422 dni po początkowym wykryciu MRD. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 13 miesięcy, całkowite przeżycie po 12 miesiącach wyniosło 75%, przeżycie wolne od nawrotów wyniosło 46%.

Zgodnie z autorami badań leczenie azacytydyną nacelowane na eradykację MRD wydaje się być skuteczną strategią zapobiegania lub istotnego opóźnienia nawrotów hematologicznych przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) jako jedną z terapii o niższej intensywności w leczeniu odpornej/nawrotowej ostrej białaczki szpikowej wskazują leki hipometylujące (azacytydynę oraz decytabinę). Wytyczne European Society for Medical Oncology (ESMO) podkreślają, że stosowanie azacytydyny stanowi mniej toksyczną alternatywę dla standardowej chemioterapii, po alloHSCT.

Mając na uwadze powyższe przesłanki oraz charakterystykę wnioskowanej populacji (ostra białaczka szpikowa z minimalną chorobą resztkową na poziomie 0,35% z nadekspresją genu BAALC i trisomią 13 – stan po allotransplantacji komórek krwiotwórczych) w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej ze środków publicznych jest uzasadnione.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu ostrej białaczki szpikowej z nadekspresją genu BAALC i trisomią 13 – stan po allotransplantacji komórek krwiotwórczych (ICD-10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), 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 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przekazanymi w zleceniu MZ populację docelową stanowią pacjenci z ostrą białaczką szpikową (klasy M1) z minimalną chorobą resztkową na poziomie 0,35% z nadekspresją genu BAALC1 i trisomią 13 – stan po allotransplantacji komórek krwiotwórczych (ICD-10: C92.0) u których zastosowano leczenie według protokołu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), a nasilone objawy przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi uniemożliwiają dalsze podawanie limfocytów dawcy.

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

Ostra białaczka szpikowa jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopozy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach. Monitorowanie minimalnej choroby resztkowej (MRD – ang. *Minimal Residual Disease*) po leczeniu indukującym i konsolidującym dostarcza istotnych informacji prognostycznych. Obecność po indukcji i/lub konsolidacji charakteryzuje grupę chorych o wyższym ryzyku nawrotu i krótszym całkowitym przeżyciu. Podobnie obecność MRD przed przeszczepieniem allogenicznym komórek macierzystych (allo-HSCT – ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla przeżycia całkowitego i czasu wolnego od nawrotu.

Przytoczona w opisie pacjenta klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (FAB – ang. *French-American-British*) obecnie ma znaczenie historyczne, choć bywa stosowana, AML M1 stanowi około 20% pacjentów z AML.

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Zapadalność na AML wynosi średnio 3,66/100k mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem. Mężczyźni chorują częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100k/rok). Mediana wieku chorych na AML wynosi 67 lat.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, u pacjentów z oporną/nawrotową AML, w ramach stosowania terapii hipometylującej, wskazane są azacytydyna oraz decytabina. Na tej podstawie uznano, że komparatorem dla wnioskowanej terapii będzie stosowanie decytabiny.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Uważa się, że azacytydyna działa przeciwnowotworowo poprzez wielorakie mechanizmy, w tym cytotoksyczność wobec nieprawidłowych komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym i hipometylację DNA. Działania cytotoksyczne azacytydyny mogą wynikać z wielorakich mechanizmów, w tym zahamowania syntezy DNA, RNA i białek, włączania jej do RNA i DNA oraz aktywacji szlaków odpowiedzi na uszkodzenie DNA.

Produkt Vidaza jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT – ang. *haematopoietic stem cell transplantation*), z:

- zespołami mielodysplastycznymi (MDS – ang. *myelodysplastic syndromes*) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS – ang. *International Prognostic Scoring System*)
- przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML – ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,
- ostrą białaczką szpikową (AML – ang. *acute myeloid leukaemia*) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO),
- AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO.

Wskazania zarejestrowane nie obejmują wnioskowanego (off-label).

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

Do analizy klinicznej włączono 4 badania:

- RELAZA – prospektywne, jednoramienne badanie II fazy. Follow-up w badaniu wynosił maksymalnie 1 440 dni. Do badania włączono 20 pacjentów;
- Woo 2017 – prospektywne, jednoramienne badanie II fazy. Follow-up w badaniu wynosił 30 miesięcy. Do badania włączono 39 pacjentów;
- Karakulska-Prystupiuł 2018- retrospektywne badanie. Maksymalny follow-up w badaniu wynosił 45 miesięcy. Do badania włączono 28 pacjentów;
- RELEZA2 – prospektywne. jednoramienne badanie II fazy. Maksymalny follow-up w badaniu wynosił 30 miesięcy. W badaniu przebadano 198 pacjentów z zaawansowanym MDS (n = 26) lub AML (n = 172), z których 57 (29%) pacjentów było w całkowitej remisji po zakończeniu standardowej indukcyjnej i konsolidacyjnej chemioterapii opartej na chemioterapii oraz 141

(71%) pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. 53 pacjentów kwalifikowało się do rozpoczęcia leczenia azacytydyną.

Kryteria włączenia populacji do badań były zbliżone do charakterystyki populacji docelowej zgodnej ze zleceniem MZ. Wszyscy pacjenci w odnalezionych badaniach byli pacjentami po przeszczepie komórek krwiotwórczych szpiku, poza próbą RELAZA2, gdzie była to jedna z opcji (alternatywą był intensywny kurs chemioterapii). Dawki azacytydyny we wszystkich badaniach były wyższe niż wnioskowana (75 vs 32 mg/m<sup>2</sup>/dobę). Ocenianym punktem końcowym było przeżycie pacjentów, odsetek nawrotów lub zaostrzeń oraz odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo stosowania.

Dodatkowo w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono badanie Mamaev 2020 dotyczące potencjalnego znaczenia klinicznego obecności nadekspresji genu BAALC.

### *Skuteczność*

#### RELAZA

Dziesięciu z 20 pacjentów (50%; 95% przedział ufności 27–73) osiągnęło wzrost chimeryzmu dawcy CD34 do ponad 80% (większa odpowiedź na leczenie). Sześciu pacjentów (30%; 95% przedział ufności 12–54) nie miało wzrostu chimeryzmu do ponad 80%, ale nie doświadczyli oni nawrotu hematologicznego podczas leczenia azacytydyną (mniejsza odpowiedź na leczenie). U czterech pacjentów (20%) wystąpił nawrót hematologiczny podczas lub po pierwszych czterech cyklach azacytydyny, przy czym nawrót wystąpił po drugim cyklu u dwóch pacjentów, chociaż jeden z tych dwóch pacjentów wykazywał przejściowy wzrost chimeryzmu dawcy do ponad 80%. U dwóch pozostałych pacjentów doszło do nawrotu choroby odpowiednio po trzecim i czwartym cyklu azacytydyny. Trzej pacjenci z AML ostatecznie zmarli z powodu progresji choroby; podczas gdy chory z MDS z powodzeniem przeszedł drugi allogeniczny HSCT.

W momencie zaprzestania zbierania danych u 13 pacjentów (65%) w populacji z zamiarem leczenia doszło do nawrotu w ciągu średnio 231 dni (56–558) po pierwszym wykryciu MRD. Czterech z tych pacjentów przeszło pomyślnie drugi allogeniczny HSCT w medianie 336 dni (199–610) po rozpoczęciu leczenia azacytydyną. W momencie zaprzestania zbierania danych ośmiu pacjentów (40%), w tym trzech z tych, którzy przeszli drugi allogeniczny HSCT żyło z medianą obserwacji 487 dni (zakres, 236–1440 dni) po pierwszym wykryciu chimeryzmu dawcy CD34 -definiowany MRD.

#### Woo 2017

Do czasu ostatniej wizyty kontrolnej 28 pacjentów zmarło, 11 pacjentów przeżyło średnio 15 (9-47) miesięcy po rozpoczęciu leczenia azacytydyną. Dwuletni OS dla całej kohorty wyniósł 25%. 2-letni OS u pacjentów, którzy osiągnęli CR/PR po 6 miesiącach wyniósł 71%. Chemioterapia indukcyjna przed HSCT z zastosowaniem schematów z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów: kładrybiny, cytarabiny i mitoksantronu lub fludarabiny, cytarabiny, idarubicyny wiązała się z większym prawdopodobieństwem odpowiedzi na azacytydynę i wydłużeniem przeżycia (HR 0,36: 95%CI 0,1; 1,0; p = 0,06, OR 0,04 95%CI: 0; 0,4; p = 0,004).

#### Karakulska-Prystupik 2018

Dziesięciu pacjentów leczono z powodu jawnego nawrotu (liczba blastów w szpiku kostnym <30% przed leczeniem), w tym 7, którzy rozpoczęli leczenie <6 miesięcy po HSCT, 3 z nich było w całkowitej remisji, 7 pacjentów z nawrotem otrzymało kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności. Pacjenci otrzymali medianę 2,5 (1-9) cyklu AZA. Mediana OS wyniosła 6,1 miesiąca (95% CI 0,7; 13). Spośród 10 pacjentów leczonych z powodu nawrotu, 8 zmarło w okresie obserwacji, w tym 2 pacjentów, u których uzyskano tymczasową kontrolę choroby (trwającą odpowiednio 5 i 7 miesięcy) i poddano drugiemu allo-HSCT (chorzy zmarli z powodu powikłań przeszczepu bez objawów nawrotu). Jeden pacjent ze złożonym kariotypem osiągnął całkowitą remisję z całkowitym chimeryzmem po terapii AZA.

Czternastu pacjentów leczono zapobiegawczo (w tym 12, którzy rozpoczęli leczenie <6 miesięcy po HSCT). Pacjenci otrzymali medianę 5,5 (2-9) cykli AZA. Mediana OS wyniosła 21,2 miesiąca (95% CI 8,4;

ne). Całkowitą remisję cytogenetyczną i całkowity chimeryzm uzyskano u 6 chorych (43%). Dwóch pacjentów osiągnęło stabilną MRD i jest leczonych w dalszym ciągu (w tym 1 pacjent, u którego doszło do nawrotu choroby po 2 cyklach w dawce 30 mg/m<sup>2</sup>/dobę, dawkę zwiększono do 75 mg). Roczne przeżycie całkowite osiągnęło 74% pacjentów (95% CI 38; 91), a 2-letnie przeżycie całkowite osiągnęło 37% (95% CI, 1,5; 79%) pacjentów w grupie z terapią zapobiegawczą, wszyscy 3 chorzy ze złożonym kariotypem w tej grupie osiągnęli i pozostawali w całkowitej remisji (2 z nich >12 miesięcy).

Czterech pacjentów leczonych terapią podtrzymującą w momencie publikacji pozostaje w trwającej remisji. Mediana odstępu czasu między podaniem allo-HSCT i AZA osiągnęła 89 dni (63-116). Pacjentom podawano AZA według różnych protokołów: 2 pacjentom dawkę 75 mg, 1 pacjentowi 30 mg i 1 pacjentowi 3 cykle po 30 mg i 5 cykli po 75 mg.

#### RELEZA2

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 13 miesięcy (IQR 8,5–22,8) po rozpoczęciu leczenia zapobiegawczego ukierunkowanego na eradykacji MRD. 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii AZA 31 z 53 pacjentów (58%, 95% CI 44; 72) było bez nawrotów ( $p < 0,0001$ ). W analizie wrażliwości 25 z 53 pacjentów (47%, 95% CI 33; 61) było bez nawrotów i żyło po 6 miesiącach ( $p = 0,0050$ ), co potwierdziło pierwotną analizę. 31 (58%) z 53 pacjentów uzyskało ogólną odpowiedź po sześciu cyklach leczenia według protokołu, przy czym 19 (61%) z 31 pacjentów wykazało większą odpowiedź (negatywny wynik MRD), a 12 (39%) mniejszą odpowiedź (pozytywny wynik MRD, ale nie nawrót).

W momencie zaprzestania zbierania danych u 26 (49%) z 53 pacjentów doszło do nawrotu choroby w czasie średnio 422 dni (95% CI 183–661) po początkowym wykryciu MRD. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 13 miesięcy (IQR 8,5–22,8), całkowite przeżycie po 12 miesiącach wyniosło 75% (95% CI 61; 88; liczba zaobserwowanych zgonów 13 z 53 pacjentów) przeżycie wolne od nawrotów wyniosło 46% (95% CI 32; 59; liczba zaobserwowanych nawrotów 26 z 53, liczba zaobserwowanych zgonów bez nawrotu pięć z 53).

Porównując pacjentów według MRD sklasyfikowanych jako MRD-ujemne MRD-niskie i MRD-wysokie, zaobserwowano istotne różnice w wynikach (przeżycie bez nawrotów  $p < 0,0001$ ; przeżycie całkowite  $p = 0,014$ ), w tym dla pacjentów z niskim MRD w porównaniu z pacjentami z wysokim MRD (RFS: HR 3,0, 95% CI 1,3; 7,0,  $p = 0,0096$ ; OS: HR 2,5; 0,7; 9,6,  $p = 0,17$ ), pacjenci z niskim MRD w porównaniu z pacjentami z ujemnym MRD (RFS: HR 5,3, 2,9; 9,9,  $p < 0,0001$ ; OS: HR 2,8; 1,2; 6,5,  $p = 0,017$ ) i chorych z MRD-wysokie versus MRD-ujemni (RFS: HR 15,5; 6,6; 36,5,  $p < 0,0001$ ; OS HR 4,4, 1,3; 15,8,  $p = 0,021$ ).

#### *Bezpieczeństwo*

#### RELAZA

Odwracalna neutropenia 3. lub 4. stopnia wystąpiła u 16 z 20 pacjentów (80%), a odwracalną trombocytopenię 3. lub 4. stopnia obserwowano u 13 z 20 pacjentów (65%) podczas pierwszych czterech cykli azacytydyny. Inne zdarzenia niepożądane obejmowały gorączkę neutropeniczną ( $n = 4$ ), zapalenie płuc ( $n = 3$ ) i reaktywację wirusa cytomegalii ( $n = 1$ ), które wystąpiły łącznie u sześciu pacjentów (30%). Podczas leczenia azacytydyną nie zgłaszano żadnych objawów choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD – ang. *Graft versus Host Disease*) u pacjentów bez wcześniejszej GvHD w wywiadzie. Całkowite zaprzestanie leczenia immunosupresyjnego było możliwe u czterech z sześciu pacjentów bez wyraźnego zaostrzenia GvHD.

#### Karakulska-Prystupik 2018

Stosowanie AZA wiązało się z toksycznością, zwłaszcza hematologiczną. Nie było możliwe rozróżnienie między toksycznością hematologiczną a konsekwencjami choroby podstawowej u pacjentów leczonych z powodu nawrotu choroby. Toksyczność była znaczna u pacjentów stosujących leczenie w ramach profilaktyki nawrotów. Drugim najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były infekcje, przy czym najczęściej występowało zapalenie płuc i posocznica. U pięciu pacjentów wystąpiły powikłania

niezakaźne, w tym 3 pacjentów z powikłaniami sercowymi i 2 pacjentów, u których rozwinęła się cukrzyca.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

##### Mamaev 2020

Przedstawione w pracy dane wskazują na kluczową rolę i duże znaczenie prognostyczne ekspresji prekursorów białaczkowych BAALC w powstawaniu i rozwoju nawrotów po przeszczepieniu u chorych na ostrą białaczkę szpikową o różnych wariantach cytologicznych. U 50 pacjentów leczonych allo-HSCT zastosowano ilościową reakcję łańcuchową polimerazy w czasie rzeczywistym, w celu uzyskania danych dotyczących liczby kopii transkryptu BAALC i WT1. Osoby dorosłe stanowiły grupę 38 pacjentów, 12 pacjentów pediatrycznych. Wiek pacjentów badanych w przedziale 1-60 lat (mediana - 25,8 lat).

Wykazano, że nadekspresja genu BAALC jest współwystępująca ze zwiększonym poziomem ekspresji WT1. To połączenie było niekorzystne prognostycznie, ponieważ w dużej mierze związane jest ze zwiększoną skumulowaną częstością występowania nawrotu po przeszczepie ( $p < 0,0001$ ), skróconym okresem wolnym od zdarzeń ( $p < 0,0001$ ) i skróconym całkowitym czasem przeżycia ( $p = 0,002$ ).

##### Schroeder 2016

Zgodnie z publikacją Schroeder 2016 dwa czynniki hipometylujące (HMA) azacytydyna (AZA) i decytabina (DAC) mogą być użyteczne w leczeniu pacjentów z AML w celu zapobiegania GVHD. Oba są zarejestrowane do leczenia dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do intensywnej terapii ze względu na ich równowagę między skutecznością a toksycznością. Opierając się na tych rozważaniach przetestowano te substancje w okresie po przeszczepie w monoterapii lub w połączeniu z DLI. Przegląd ma na celu podsumowanie aktualnej wiedzy na temat stosowania AZA i DAC w zapobieganiu lub leczeniu nawrotów AML i MDS po allo-SCT. Ponadto przedstawiono również przegląd trwających badań i badań klinicznych w celu zbadania zastosowania HMA po przeszczepie.

W części poświęconej na dyskusję podano argumentację dla zastosowania środków hipometylujących w ramach profilaktyki nawrotów. Zwrócono uwagę na istotny fakt, że tego typu interwencja może oznaczać leczenie związane z istotnymi skutkami ubocznymi u odpowiedniego odsetka pacjentów. Wobec braku badań z randomizacją wykazujących korzyści z profilaktyki HMA, nie można sformułować zaleceń dotyczących stosowania tego typu środków, a pacjenci mogą być leczeni w ramach trwających badań klinicznych.

Autorzy przeglądu wskazali, że HMA a w szczególności AZA, okazały się skuteczną metodą leczenia nawrotów pacjentów z MDS i AML po allo-SCT. Zrozumienie podstawowych mechanizmów i identyfikacja docelowych populacji pacjentów może być pomocna w optymalizacji podejścia terapeutycznego. Ponadto nowe substancje czynne wraz z ulepszeniami produktów komórkowych i przeciwciał może również pomóc w poprawie rokowania nawrotów.

Zgodnie z ChPL Vidaza u dorosłych pacjentów z MDS, CMML oraz AML (20-30% blastów w szpiku), działania niepożądane uważane za możliwe lub prawdopodobnie związane z podawaniem produktu Vidaza wystąpiły u 97% pacjentów. Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane, zaobserwowane w kluczowym badaniu (AZA PH GL 2003 CL 001) obejmują neutropenię z gorączką (8,0%) oraz niedokrwistość (2,3%), działania te zgłaszano również w badaniach wspomagających (CALGB 9221 oraz CALGB 8921). Inne ciężkie działania niepożądane w tych 3 badaniach obejmowały zakażenia, takie jak posocznica neutropeniczna (0,8%) i zapalenie płuc (2,5%) (w niektórych przypadkach prowadzące do śmierci), trombocytopenię (3,5%), reakcje nadwrażliwości (0,25%) i zdarzenia krwotoczne (np. krwotok mózgowy [0,5%], krwotok żołądkowo-jelitowy [0,8%] oraz krwotok śródczaszkowy [0,5%]).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia azacytydyną były reakcje hematologiczne (71,4%), w tym trombocytopenia, neutropenia i leukopenia (zazwyczaj stopnia 3.- 4.),

zdarzenia żołądkowo-jelitowe (60,6%), w tym nudności, wymioty (zazwyczaj stopnia 1.-2.) lub odczyny w miejscu podania (77,1%, zazwyczaj stopnia 1.-2.).

Natomiast u dorosłych pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej z AML z >30% blastów w szpiku najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane ( $\geq 10\%$ ), zaobserwowane w badaniu AZA-AML-001 w grupie azacytydyny obejmują gorączkę neutropeniczną (25,0%), zapalenie płuc (20,3%) oraz gorączkę (10,6%). Inne, rzadziej występujące, ciężkie działania niepożądane w grupie azacytydyny obejmowały posocznicę (5,1%), niedokrwistość (4,2%), posocznicę neutropeniczną (3,0%), zakażenie dróg moczowych (3,0%), trombocytopenię (2,5%), neutropenię (2,1%), zapalenie tkanki łącznej (2,1%), zawroty głowy (2,1%) oraz duszność (2,1%).

Najczęściej zgłaszanymi ( $\geq 30\%$ ) działaniami niepożądanymi w czasie leczenia azacytydyną były zdarzenia żołądkowo-jelitowe, w tym zaparcia (41,9%), nudności (39,8%) oraz biegunka (36,9%), (zazwyczaj stopnia 1.-2.), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym gorączka (37,7%, zazwyczaj stopnia 1.-2.), oraz zdarzenia hematologiczne, w tym gorączka neutropeniczna (32,2%) oraz neutropenia (30,1%) (zazwyczaj stopnia 3.-4.).

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

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Vidaza. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

#### *Ograniczenia*

Głównymi ograniczeniami analizy dowodów klinicznych są niewielkie liczby pacjentów i niejednorodność grup pacjentów włączanych do badań. W niektórych próbach wykorzystywano między innymi jednoczesne stosowanie wlewu limfocytów dawcy u pacjentów co może wpływać na wiarygodność wyników. Jakość odnalezionych dowodów naukowych jest umiarkowanie niska – są to badania obserwacyjne, jednoramienne, bez danych dotyczących grupy kontrolnej. Badania randomizowane kontrolowane placebo dla leczenia azacytydyną (doustną lub dożylną) u pacjentów z AML w całkowitej remisji są w toku i oczekuje się ich wyników.

Charakterystyka podstawowa uczestników włączonych do odnalezionych badań obejmowała pacjentów zazwyczaj powyżej 50-60 roku życia, u których zdiagnozowano nawrót choroby lub minimalną chorobę resztkową po procedurze allo-HSCT, w związku z czym należy zauważyć, że jest to populacja szersza od wnioskowanej.

Badania jednoznacznie wskazują na skuteczność azacytydyny w leczeniu pacjentów po allo-HSCT, aczkolwiek odmienne definicje punktów końcowych oraz wskazywaną przez autorów zróżnicowaną charakterystykę pacjentów stanowią ograniczenie wnioskowania na podstawie odnalezionych danych.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Zgodnie z najlepszą wiedzą decytabina (lek Dacogen, rej. centralna EMA) nie jest dostępna w Europie, dlatego też nie przeprowadzono wyszukiwania odnośnie skuteczności tego leku w populacji docelowej. Jednakże należy wskazać, że zgodnie z wytycznymi decytabina oraz azacytydyna są w wytycznych klinicznych wymieniane na równi.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi [REDAKTOWANE]. Uwzględniając cenę z obwieszczenia dla leku Vidaza koszt 3 miesięcznej terapii wynosi 17 337,45 zł brutto, natomiast uwzględniając limit finansowania koszt ten wynosi 9 950,85 zł brutto.

Produkt leczniczy Dacogen (zawierający decytabinę) – 50 mg był oceniany w 2019 roku w ramach RDTL. Uwzględniając przedstwowaną cenę ze zlecenia oraz dawkowanie zgodne z ChPL Dacogen, koszt 3-miesięcznej terapii (3 cykle) decytabiną ponoszony przez płatnika na 1 pacjenta wyniesie ok. [REDAKTOWANE].

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

W celu oszacowania populacji mogącej wykorzystywać analogi pirymidyny w eradykacji minimalnej choroby resztkowej (MRD) analitycy Agencji zebrali dane dotyczące pacjentów ze stwierdzonym AML ze zrealizowanym przeszczepieniem allo-HSCT w latach 2015-2019. Przyjmując liniowy wzrost oszacowano wielkość populacji w roku kolejnym. Następnie na podstawie liczby pacjentów z AML po allo-HSCT oszacowano liczbę pacjentów z MRD, u których można zastosować analogi pirymidyny. W tym celu wykorzystano odsetki pacjentów z nawrotem po allo-HSCT na podstawie badań RELAZA2 (49%) i RELAZA (65%), odpowiednio w wariancie minimalnym i maksymalnym. W wariancie podstawowym przyjęto średnią wyżej wymienionych odsetków równą 57%. Mając na względzie powyższe przyjęto, że azacytydyna będzie mogła być wykorzystywana u 84-112 nowo zdiagnozowanych przypadków w ciągu roku.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL we wnioskowanej populacji przez 3 miesiące terapii [REDAKTOWANE] w wariancie cenowym według wniosku dołączonego do zlecenia MZ. Ten sam koszt w wariancie cenowym według obwieszczenia MZ z 18 lutego 2021 r. (na podstawie limitu finansowania) wyniesie 0,98 (0,84-1,11) mln zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na obowiązywanie instrumentów podziału ryzyka. W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020.

Wszystkie wytyczne sugerują włączanie pacjentów do badań klinicznych. W odnalezionych wytycznych klinicznych PTOK wskazano na brak standardowego postępowania u chorych z oporną i nawrotową AML. Wytyczne NCCN wskazują na możliwość zastosowania HMA (azacytydyny lub decytabiny) – terapia o niższej intensywności. Wytyczne ESMO podkreślają, że stosowanie azacytydyny stanowi mniej toksyczną alternatywę dla CTH, po alloHSCT.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.02.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.87.2021.1.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa z nadekspresją genu BAALC i trisomią 13 – stan po allotransplantacji komórek krwiotwórczych (ICD-10: C92.0), 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 2020 r., poz. 1398), Opinia Rady Przejrzystości nr 41/2021 z dnia 8 marca 2021 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków



publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa z nadekspresją genu BAALC i trisomią 13 – stan po allotransplantacji komórek krwiotwórczych (ICD-10: C92.0) oraz raportu nr OT.412.10.2021 Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa z nadekspresją genu BAALC i trisomią 13 – stan po allotransplantacji komórek krwiotwórczych (ICD-10: C92.0). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych