



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**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

nr OT.412.10.2021

Data ukończenia: 03.03.2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.)

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Celgene Europe B.V.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Celgene Europe B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.)

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Celgene Europe B.V.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna

## Wykaz skrótów

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>Agencja / AOTMiT</b>       | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  |
| <b>AIAT</b>                   | aminotransferaza alaninowa  |
| <b>AML</b>                    | ostra białaczka szpikowa  |
| <b>AspAT</b>                  | aminotransferaza asparaginowa   |
| <b>AZA</b>                    | azacytydyna   |
| <b>ChPL</b>                   | Charakterystyka Produktu Leczniczego  |
| <b>CI</b>                     | przedział ufności   |
| <b>CR</b>                     | całkowita odpowiedź na leczenie   |
| <b>CTCAE</b>                  | Common Terminology Criteria for Adverse Events  |
| <b>CTH</b>                    | chemioterapia   |
| <b>EMA</b>                    | Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)  |
| <b>ESMO</b>                   | European Society of Medical Oncology  |
| <b>GVHD</b>                   | choroba przeszczep przeciwko biorcy   |
| <b>HR</b>                     | iloraz hazardów   |
| <b>HSCT</b>                   | krwiotwórcze komórki macierzyste szpiku   |
| <b>i.v.</b>                   | podanie dożylnie  |
| <b>IWG</b>                    | International Working Group   |
| <b>Komparator</b>             | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej  |
| <b>Lek</b>                    | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)                   |
| <b>MDS</b>                    | zespół mielodysplastyczny   |
| <b>MRD</b>                    | minimalna choroba resztkowa   |
| <b>MZ</b>                     | Ministerstwo Zdrowia  |
| <b>NCCN</b>                   | National Comprehensive Cancer Network   |
| <b>NCI</b>                    | National Cancer Institute   |
| <b>NFZ</b>                    | Narodowy Fundusz Zdrowia  |
| <b>NK</b>                     | komórki „natural killers”   |
| <b>OS</b>                     | przeżycie całkowite   |
| <b>PD</b>                     | progresja choroby   |
| <b>PR</b>                     | częściowa odpowiedź na leczenie   |
| <b>PTOK</b>                   | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej  |
| <b>RCT</b>                    | randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną   |
| <b>RDTL</b>                   | ratunkowy dostęp do technologii lekowych  |
| <b>RSS</b>                    | instrument dzielenia ryzyka   |
| <b>s.c.</b>                   | podanie podskórne   |
| <b>SD</b>                     | stabilizacja choroby  |
| <b>Technologia</b>            | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)                                 |
| <b>Ustawa o świadczeniach</b> | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.) |
| <b>Wytyczne AOTMiT</b>        | Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.   |

## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Wykaz skrótów .....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>Spis treści .....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>1. Podsumowanie .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>2. Problem decyzyjny .....</b>  | <b>7</b>  |
| 2.1. Problem zdrowotny.....  | 8         |
| 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....   | 9         |
| 2.3. Oceniana technologia.....   | 10        |
| <b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>   | <b>11</b> |
| 3.1. Opis metodyki przeglądu.....  | 11        |
| 3.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....  | 12        |
| 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....  | 14        |
| 3.4. Dodatkowe informacje.....   | 20        |
| <b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>  | <b>25</b> |
| <b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej .....</b>  | <b>26</b> |
| <b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>   | <b>29</b> |
| <b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b> | <b>30</b> |
| <b>8. Piśmiennictwo .....</b>  | <b>33</b> |
| <b>9. Załączniki.....</b>  | <b>34</b> |
| 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....   | 34        |

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 9 lutego 2021 r., znak PLD.4530.87.2021.1.AK (data wpływu do Agencji 10 lutego 2021 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 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.) przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Vidaza (azacytydyna), proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, fiolka 100 mg 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 (RDTL).

Na podstawie załączonych informacji do zlecenia podjęto decyzję o przygotowaniu raportu dotyczącego możliwości zastosowania azacytydyny w eradykacji choroby resztkowej w przebiegu ostrej białaczki szpikowej po allotransplantacji komórek krwiotwórczych.

Produkt leczniczy Vidaza nie był oceniany we wnioskowanym wskazaniu.

## Problem zdrowotny

Ostra białaczka szpikowa jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach. Monitorowanie MRD 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 jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla OS i czasu wolnego od nawrotu.

Przytoczona w opisie pacjenta klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (French-American-British – FAB) 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.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W zasobach Agencji nie odnaleziono opinii od ekspertów dotyczących oceny stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek. W związku z czym przyjęto, że skutkiem ostrej białaczki szpikowej z nadekspresją genu BAALC i trisomią 13 po allotransplantacji komórek krwiotwórczych mogą być: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub choroba i obniżenie jakości życia.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono badania pierwotnych RELAZA (Platzbecker 2012), Woo 2017, Karakulska-Prystupik 2018, RELEZA2 (Platzbecker 2018) spełniających kryteria włączenia. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono badanie Mamaev 2020 dotyczące potencjalnego znaczenia klinicznego obecności nadekspresji genu BAALC wnioskowanego problemu zdrowotnego.

### RELAZA

20 pacjentów otrzymało leczenie, mediana wieku 58 lat (20–74), 17 pacjentów z AML, 3 pacjentów z AML po MDS. Prewencyjne leczenie AZA rozpoczęto średnio 13 dni (zakres 2–37 dni) po pierwszym wykryciu MRD. W momencie zaprzestania zbierania danych u 13 pacjentów (65%) doszło do nawrotu, 4 przeszło pomyślnie drugi allo-HSCT. W momencie zaprzestania zbierania danych ośmiu pacjentów (40%) żyło z medianą obserwacji 487 dni (zakres, 236–1440 dni). 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. Podczas leczenia azacytydyną nie zgłaszano żadnych objawów GvHD u pacjentów bez wcześniejszej GvHD w wywiadzie

### Woo 2017

39 pacjentów z zespołem mielodysplastycznym (13) lub AML (26), którzy przeszli allogeniczny HSCT, mediana wieku wyniosła 52 (23-76) lat. W czasie ostatniej wizyty kontrolnej 28 pacjentów zmarło, 11 pacjentów przeżyło średnio 15 (9-47) miesięcy po rozpoczęciu leczenia AZA. Dwuletni OS dla całej kohorty wyniósł 25%. 2-letni OS u pacjentów, którzy osiągnęli CR/PR po 6 miesiącach wyniósł 71%.

### Karakulska-Prystupik 2018

28 pacjentów (18 mężczyzn) w wieku 60 (15-78) lat zostało włączonych do badania, 15 pacjentów z AML (54%), 8 z MDS (29%). Mediana czasu między allo-HSCT i AZA osiągnęła 103 (52-1608) dni.

14 pacjentów leczono zapobiegawczo, mediana 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%). Dwoch pacjentów osiągnęło stabilną MRD i jest leczonych w dalszym ciągu. Roczne przeżycie całkowite osiągnęło 74% pacjentów (95% CI 38; 91), a 2-letnie 37% (95% CI, 1,5; 79%) pacjentów, wszyscy 3 chorzy ze złożonym kariotypem w tej grupie osiągnęli i pozostawali w całkowitej remisji.

### RELAZA2

53 (88%) pacjentów kwalifikowało się do rozpoczęcia leczenia. 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 ( $p = 0,0050$ ). 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).

### Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

### Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne trzech towarzystw: PTOK 2020, NCCN 2021 oraz ESMO 2020. 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) w ramach terapii mało agresywnej. Wytyczne ESMO podkreślają, że stosowanie azacytydyny stanowi mniej toksyczną alternatywę dla CTH, po alloHSCT.

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.

### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi [REDAKOWANE]. Zgodnie z ChPL Dacogen, w ramach 3 cykli terapii wymagane będzie użycie 15 fiolek produktu (schemat dawkowania – codzienne wlewy przez 5 kolejnych dni w 28-dniowym cyklu). Koszt 3-miesięcznej terapii (3 cykle) decytabiną ponoszony przez płatnika na 1 pacjenta wyniesie ok. [REDAKOWANE] przy uwzględnieniu sposobu dawkowania z ChPL oraz ceny ze zlecenia MZ.

### Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Azacytydyna będzie mogła być wykorzystywana u 84-112 nowo zdiagnozowanych przypadków w ciągu roku. Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL we wnioskowanej populacji przez 3 miesiące terapii wyniesie [REDAKOWANE] w wariantcie cenowym według wniosku dołączonego do zlecenia MZ. Ten sam koszt w wariantcie cenowym według obwieszczenia MZ z 18 lutego 2021 r. (na podstawie limitu finansowania) wyniesie 0,98 (0,84-1,11) mln zł brutto.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 9 lutego 2021 r., znak PLD.4530.87.2021.1.AK (data wpływu do Agencji 10 lutego 2021 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 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.) przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Vidaza (azacytydyna), proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, fiołka 100 mg

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa z nadekspresją genu BAALC<sup>1</sup> i trisomią 13<sup>2</sup> – stan po allotransplantacji komórek krwiotwórczych (ICD-10: C92.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Należy zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- pacjentka z rozpoznaniem AML M1 wg FAB, ze złożonym kariotypem, trisomią 13. chromosomu oraz nadekspresją genu BAALC zdiagnozowanej w 06.2019, obecnie: ECOG=1, MRD= 0,35%
- leczona wg protokołu PALG<sup>3</sup> Leczenia Białaczek Wiek Starszego >60 r.ż.:
  - indukcja DA 3+7<sup>4</sup> w dniach 8-14.06.2019, całkowita remisja choroby,
  - 3 konsolidacje ID-Ara-C<sup>5</sup> (19-21.07.2019, 21-23.08.2019, 02-04.10.2019);
- allotransplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych od brata (zgodność 10/10 w układzie HLA<sup>6</sup>) w dniu 10.12.2019, po kondycjonowaniu według protokołu Fludarabina/Busilvex 2,5 (04-08.12.2019);
- pełna regeneracja szpiku, 100% chimeryzm dawcy, MRD = 0,90%;
- odstawienie immunosupresji, następnie w dniu 25.06.2020 i 04.08.2020 podano dwukrotnie limfocyty dawcy (DLI) uzyskując MRD=0,25%;
- nasilone objawy przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi uniemożliwiająca dalsze podawanie limfocytów dawcy

### Opinia konsultanta w dziedzinie medycyny odpowiedniej ze względu na problem zdrowotny

dr n.med. Bożena Katarzyna Budziszewska, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie hematologii:

*Zastosowanie azacytydyny u chorej (...) z rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z trisomią chromosomu 13 i nadekspresją genu BAALC jako leczenie choroby resztkowej po allotransplantacji komórek macierzystych jest uzasadnione klinicznie, ale nie jest objęte rejestracją w krajach Unii Europejskiej, do leczenia chorych z tym rozpoznaniem. W piśmiennictwie znajdują się liczne doniesienia, w tym wyniki badań klinicznych RELAZA, RICAZA dowodzące, że azacytydyna jest stosowana jako leczenie choroby resztkowej w praktyce klinicznej u pacjentów po allotransplantacji komórek macierzystych z powodu ostrej białaczki szpikowej.*

*U chorej wykorzystano dostępne opcje leczenia w oparciu o wysokodawkową chemioterapię i przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy niespokrewnionego, a następnie w leczeniu choroby resztkowej odstawiono immunosupresję i podano dwukrotnie limfocyty dawcy (DLI). (...) Ze względu na obecność MRD (...) istnieje wysokie ryzyko nawrotu choroby. Leczenie azacytydyną jest jedyną opcją terapeutyczną pozwalającą na eradykację choroby resztkowej i zapobiegnięcie nawrotowi ostrej białaczki szpikowej.*

<sup>1</sup> BAALC – Brain and Acute Leukemia, Cytoplasmic, gen kodujący białko cytoplazmatyczne mózgu i ostrej białaczki

<sup>2</sup> Zespół Patau (Patau syndrome), zespół wad wrodzonych spowodowany trisomią chromosomu 13 (kariotyp żeński: 47,XX,+13)

<sup>3</sup> Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych PALG ALL7, Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, ver. 1.1.2019, Gliwice, 03.07.2018 r. [https://palg.pl/wp-content/uploads/2018/07/Protokol\\_PALG\\_ALL7-v-1.1.2019.pdf](https://palg.pl/wp-content/uploads/2018/07/Protokol_PALG_ALL7-v-1.1.2019.pdf)

<sup>4</sup> antybiotyk antracyklinowy podawany przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny (Ara-C) stosowanym przez 7 dni (terapia „3 + 7”). Najczęściej stosowaną antracykliną jest daunorubicyna w dawce 60–90 mg/m<sup>2</sup>/dobę lub idarubicyna w dawce 10-12 mg/m<sup>2</sup>/dobę. Arabinozyd cytozyny podaje się w ciągłym dożylnym wlewie kroplowym w dawce 100–200 mg/m<sup>2</sup>/dobę.

<sup>5</sup> 1–1,5 g/m<sup>2</sup> co 12 h przez 3 dni lub 1–1,5 g/m<sup>2</sup> przez 5–6 dni) dawkami Ara-C (ID-Ara-C, intermediate-dose Ara-C)

<sup>6</sup> główny układ zgodności tkankowej, zespół białek odpowiedzialnych za prezentację antygenów limfocytom T

Na podstawie załączonych informacji do zlecenia podjęto decyzję o przygotowaniu raportu dotyczącego możliwości zastosowania azacytydyny w eradykacji choroby resztkowej w przebiegu ostrej białaczki szpikowej z nadekspresją genu BAALC i trisomią 13 po allotransplantacji komórek krwiotwórczych (ICD-10: C92.0).

### Wcześniejsze oceny Agencji

W 2013 r. oceniano analizowany produkt leczniczy Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową (rozumianą jako obecność 20-30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO), raport: AOTM-OT-4352-2/2013 (BIP 119/2013). Zarówno Prezes Agencji (REK 103/2013) jak i Rada Przejrzystości (SRP 166/2013) uznali objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, w ramach odrębnej grupy limitowej za zasadne.

W 2017 r. oceniano azacytydynę we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO, w grupie chorych powyżej 65. r.ż. z dużym ryzykiem cytogenetycznym, niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych, raport: OT.4352.2.2017 (BIP 102/2017). Rada Przejrzystości (SRP 121/2017) uznała wówczas objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, w ramach istniejącej grupy limitowej za zasadne. Prezes Agencji (REK 68/2017) biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uznał dostępne dowody za niewystarczające do uzasadnienia finansowania technologii ze środków publicznych, w rezultacie nie rekomendował refundacji.

Należy zauważyć, że produkt leczniczy Vidaza nie był oceniany we wnioskowanym wskazaniu.

## 2.1. Problem zdrowotny

### Definicja

ICD-10 C92.0 – Ostra białaczka mieloblastyczna [Acute myeloblastic leukaemia – AML], ostra białaczka mieloblastyczna z minimalnym zróżnicowaniem, ostra białaczka mieloblastyczna z obecnością dojrzałych komórek, AML1 / ETO, AML M0, **AML M1**, AML M2, AML z t (8; 21), AML (bez klasyfikacji FAB) NOS

Ostra białaczka szpikowa jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach.

Klon białaczkowy powstaje w wyniku transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. Wskutek zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać dużą różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych. Gen FLT3 koduje błonowe białko należące do III klasy receptorów kinazy tyrozynowej i bierze udział w proliferacji, różnicowaniu i apoptozie prekursorów komórek krwiotwórczych. Najczęściej występujące typy mutacji tego genu to: wewnętrzna tandemowa duplikacja (internal tandem duplication – ITD).

Kryterium rozpoznania AML jest stwierdzenie co najmniej 20% komórek blastycznych w szpiku lub krwi obwodowej. Wyjątkiem są białaczki z powtarzalnymi aberracjami cytogenetycznymi: t(8;21), inv(16), t(16; 16) lub t(15; 17), w których stwierdzenie wyżej wymienionych aberracji wystarcza, by dokonać rozpoznania, niezależnie od liczby blastów w szpiku i/lub krwi. W AML nie określa się stopnia zaawansowania choroby. Każde rozpoznanie AML, niezależnie od liczby blastów w szpiku, upoważnia do rozpoczęcia leczenia. O wyborze terapii decydują czynniki predykcyjne i prognostyczne.

Monitorowanie MRD (ilościową metodą polimerazy reakcji łańcuchowej z odwrotną transkrypcją [RT-qPCR reverse transcription quantitative polymerase chain reaction] lub wielokolorowej cytometrii przepływowowej) po leczeniu indukującym i konsolidującym dostarcza istotnych informacji prognostycznych. Obecność MRD po indukcji i/lub konsolidacji charakteryzuje grupę chorych o wyższym ryzyku nawrotu i krótszym całkowitym przeżyciu (OS, overall survival). Podobnie obecność MRD przed przeszczepieniem allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic stem cell transplantation) jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla OS i czasu wolnego od nawrotu (RFS, relapse-free survival).

Źródło: PTOK 2020, OT.422.144.2020



## Klasyfikacja

Przytoczona w opisie pacjenta klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (French-American-British – FAB) obecnie ma znaczenie historyczne, choć bywa stosowana. Została opracowana w roku 1976 (6 typów podstawowych) i jest oparta o cechy morfologiczne i cytochemiczne. Rewizji zaproponowanej klasyfikacji dokonano dwukrotnie, w roku 1985 (dodanie typu M7), a następnie w 1987 (wyodrębnienie typu M0).

Tabela 1. Klasyfikacja FAB

| Oznaczenie   | Opis   | Występowanie |
|--------------|--|--------------|
| M0           | Ostra białaczka szpikowa minimalnie zróżnicowana             | 5%           |
| <b>M1</b>    | <b>Ostra białaczka szpikowa bez dojrzewania</b>              | <b>20%</b>   |
| M2           | Ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem                      | 30%          |
| M3           | Hipergranularna ostra białaczka promielocytowa               | 10%          |
| M4           | Ostra białaczka szpikowa mielomonocytowa                     | 20%          |
| M4Eo Wariant | Ze zwiększonym odsetkiem nieprawidłowych eozynofili w szpiku | -            |
| M5           | Ostra białaczka monocytowa                                   | 10%          |
| M6           | Erytroleukemia (choroba DiGuglielmo)                         | 4%           |
| M7           | Ostra białaczka megakarioblastyczna                          | 1%           |

Źródło: Bennett 1976

## Epidemiologia

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Zapadalność na AML na świecie u osób rasy białej wynosi średnio 3,66/100 000 mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10/100 000/rok u osób >60. r.ż. oraz 25/100 000/rok u osób >80. r.ż.).

Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok). Mutacje FLT3 zdarzają się w około 30% przypadków AML. Mediana wieku chorych na AML wynosi 67 lat ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)).

Źródło: PTOK 2020, OT.422.144.2020

## Rokowanie

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące odpowiedź całkowitą (complete response, CR) uzyskuje się w 50-80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60–85% chorych w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML.

Przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna. Stwierdzenie mutacji FLT3 pogarsza rokowanie i jest wskazaniem do intensyfikacji leczenia, pozwala zastosować jeden z nowych inhibitorów receptora FLT3 oraz kwalifikuje do szybkiego wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych (stem cell transplantation, SCT).

Źródło: PTOK 2020, OT.422.144.2020

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W zasobach Agencji nie odnaleziono opinii od ekspertów dotyczących oceny stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek. W związku z czym przyjęto, że skutkiem ostrej białaczki szpikowej z nadekspresją genu BAALC i trisomią 13 po allotransplantacji komórek krwiotwórczych mogą być: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub choroba i obniżenie jakości życia.

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Vidaza]

|   |  |
|---|--|
| <b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b> | Vidaza, azacytydyna, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, fio ka 100 mg   |
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>  | ostra białaczka szpikowa z nadekspresją genu BAALC i trisomią 13 – stan po allotransplantacji komórek krwiotwórczych (ICD-10: C92.0)   |
| <b>Wskazania zarejestrowane</b>                                       | <p>Produkt Vidaza jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT), z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespołami mielodysplastycznymi (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. International Prognostic Scoring System, IPSS)</li> <li>• przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. chronic myelomonocytic leukaemia, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,</li> <li>• ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO),</li> <li>• AML z &gt;30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO.</li> </ul> <p>Należy wskazać, że wskazanie zarejestrowane <b>nie obejmuje</b> wnioskowanego (off-label).</p>                                    |
| <b>Wnioskowane dawkowanie</b>   | 32 mg/m <sup>2</sup> przez 5 dni w cyklach 28-dniowych   |
| <b>Mechanizm działania</b>  | <p>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, włączenia jej do RNA i DNA oraz aktywacji szlaków odpowiedzi na uszkodzenie DNA.</p> <p>Komórki nieproliferujące są względnie niewrażliwe na azacytydynę. Włączenie azacytydyny do DNA powoduje dezaktywację metylotransferaz DNA, co prowadzi do hipometylacji DNA. Hipometylacja DNA nieprawidłowo metylowanych genów zaangażowanych w normalną regulację cyklu komórkowego, różnicowanie i szlaki śmierci komórkowej, może prowadzić do ponownej ekspresji genów oraz przywrócenia komórkom nowotworowym zdolności do supresji nowotworu.</p> <p>Względne znaczenie hipometylacji DNA dla wyników klinicznych, w porównaniu z cytotoksycznością lub innymi aktywnościami azacytydyny, nie zostało ustalone.</p> |
| <b>Droga podania</b>  | podskórnym, w ramię, udo lub brzuch  |
| <b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>              | 3 miesiące   |

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących azacytydyny w celu eradykacji choroby resztkowej w przebiegu ostrej białaczki szpikowej z nadekspresją genu BAALC i trisomią chromosomu 13 po allotransplantacji komórek krwiotwórczych (ICD-10: C92.0), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji naukowej: Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 24.02.2021 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w rozdziale 9.1 *Strategia wyszukiwania publikacji* niniejszego opracowania.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

| Parametr           | Kryteria włączenia  | Kryteria wyłączenia   |
|--------------------|---|---|
| Populacja (P)      | pacjenci ze statusem minimalnej choroby resztkowej w przebiegu ostrej białaczki szpikowej<br>uprzednie zastosowanie procedury allotransplantacji komórek krwiotwórczych, wykorzystanie limfocytów dawcy   | populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia   |
| Interwencja (I)    | azacytydyna   | niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia  |
| Komparator (C)     | nie ograniczono   | nie ograniczono   |
| Punkty końcowe (O) | punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa  | dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki  |
| Rodzaj badania (S) | Badania pierwotne:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne</li> </ul> Badania wtórne:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne/metaanalizy</li> </ul> W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne kontrolowane, bez randomizacji,</li> <li>• badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>• badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, serie przypadków i opisy przypadków</li> </ul> | badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy<br>artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji |
| Inne               | publikacje w pełnym tekście,<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim</li> </ul>   | publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w językach innych niż polski i angielski</li> </ul>   |

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono badań pierwotnych RELAZA (Platzbecker 2012), Woo 2017, Karakulska-Prystupik 2018, RELEZA2 (Platzbecker 2018) spełniających kryteria włączenia. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono badanie Mamaev 2020 dotyczące potencjalnego znaczenia klinicznego obecności nadekspresji genu BAALC wnioskowanego problemu zdrowotnego.

### 3.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono dwa badania jednośrodkowe i dwa badania wielośrodkowe, badania zazwyczaj były prowadzone jako faza druga. 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.

Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

| Badanie   | Metodyka   | Populacja   | Punkty końcowe   |
|---|--|---|--|
| <p><b>RELAZA</b><br/><b>Platzbecker 2012</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>Technical University of Dresden</p> | <p>badanie prospektywne, otwarte, jednośrodkowe badanie II fazy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>interwencja: cztery cykle azacytydyny (Vidaza) 75 mg/m<sup>2</sup>/dobę podskórnice w dniach 1–7, z powtarzającymi cyklami rozpoczynającymi się w dniu 29±2</li> <li>podano ograniczoną liczbę cykli azacytydyny ze względu na ryzyko dotyczące trwałej mielosupresji, a także możliwej indukcji GvHD przez badany lek (protokół z roku 2006)</li> <li>pacjenci byli monitorowani w 3-4 tyg. w ciągu pierwszych 8 m. oraz co 7-8 tyg w ciągu 8-24 m.</li> </ul> <p><u>Czas obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>follow-up do 1 440 dni</li> </ul> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku &gt;18 lat</li> <li>CD34 MDS lub AML (wg WHO)</li> <li>po allogenicznym HSCT,</li> <li>niezależnie od markerów molekularnych,</li> <li>kwalifikowali się do badań przesiewowych w dowolnym momencie po HSCT,</li> <li>jeśli wykazywali udokumentowane CD34+ w momencie rozpoznania lub późniejszy nawrót</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>obecność nawrotu hematologicznego;</li> <li>ciężkie zaburzenia czynności wątroby, w tym marskość wątroby i nowotwór złośliwy;</li> <li>zaburzenie czynności nerek definiowane jako ponad dwukrotna wartość kreatyniny w surowicy lub klirens kreatyniny 50 ml/min</li> <li>udział w badaniu leku poza wskazaniem do allogenicznego HSCT do 4 tyg. przed rozpoczęciem badania</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 20</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią po zakończeniu czterech cykli azacytydyny</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów z niewie ką odpowiedzią po zakończeniu czterech cykli azacytydyny,</li> <li>odsetek pacjentów z większą lub mniejszą odpowiedzią po 6 m. od ostatniego cyklu azacytydyny,</li> <li>występowanie powikłań infekcyjnych lub któregośkolwiek z następujących objawów toksyczności do 3 miesięcy po ostatnim cyklu azacytydyny: alergica, toksyczność wątrobowa lub nerkowa, ostra toksyczność żołądkowo-jelitowa i toksyczność hematologiczna.</li> </ul> <p>Toksyczność oceniono zgodnie z CTCAE, wydaną przez NCI w wersji 3.0. Kryterium przedwczesnego zakończenia badania klinicznego stanowiły powikłania infekcyjne 5. stopnia u ponad 40% pacjentów leczonych azacytydyną</p> |

| Badanie   | Metodyka   | Populacja  | Punkty końcowe   |
|---|--|--|--|
| <p><b>Woo 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>NIH:<br/>5T32CA009515-30,<br/>Histogenetics,<br/>Celgene</p> | <p>prospektywne, otwarte, jednośrodkowe badanie II fazy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>interwencja: azacytydynę rozpoczęto w ciągu 2 tyg. od rozpoznania progresji</li> <li>nawrotu choroby</li> <li>w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>/dobę s.c. lub i.v. ×7 co 28 (± 3) dni przez co najmniej 6 cykli</li> <li>pacjenci byli monitorowani co 4 tyg. do 60. tyg. badania, następnie co 12 tyg.</li> </ul> <p><u>Czas leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>follow-up 30 m.</li> </ul> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z MDS lub AML po allo HCT od dawców spokrewnionych lub niespokrewnionych po różnych schematach kondycjonujących</li> <li>z badania nie wykluczono ostrej GVHD ani wcześniejszej ostrej GVHD</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>choroba oporna w czasie HCT (pacjenci, którzy otrzymali chemioterapię przed przeszczepem bez dowodów odpowiedzi według kryteriów IWG);</li> <li>obecność ≥ 10% mieloblastów szp ku kostnego według morfologii;</li> <li>kreatynina w surowicy &gt; 2× górna granica normy;</li> <li>AspAT/AlAT &gt;2 × górna granica normy;</li> <li>stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group &gt; 2;</li> <li>pacjenci z ciężkimi chorobami współistniejącymi innymi niż MDS lub AML,</li> <li>który miałby uniemożliwić przestrzeganie leczenia;</li> <li>pacjenci z czynnymi, ciężkimi zakażeniami w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia według protokołu;</li> <li>dowody choroby ośrodkowego układu nerwowego w momencie nawrotu na podstawie morfologii płynu mózgowo-rdzeniowego lub cytometrii przepływowej;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 39</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6-m. OS</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie wg IWG</li> </ul>   |
| <p><b>Karakulska-Prystupiak 2018</b></p>  | <p>badanie wielośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>interwencja: azacytydyna w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>/dobę i.v w dniach 1-7 w cyklach 28 dniowych</li> </ul> <p><u>Czas leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas pierwszej dawki: mediana 103 d. od przeszczepu</li> <li>mediana podanych cykli: 2,5 (1-9)</li> </ul> <p>follow-up do 45 m.</p>  | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci po alloHSCT:</li> <li>MDS lub AML</li> <li>leczenie nawrotu, zapobiegawcze lub podtrzymujące.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 28</p>   | <p>odpowiedź na leczenie</p> <p>przeżycie pacjentów</p> <p>toksyczność</p>   |
| <p><b>RELEZA2</b></p> <p><b>Platzbecker 2018</b></p>  | <p>otwarte, wielośrodkowe badanie fazy 2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>interwencja: azacytydyna w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>/dobę i.v w dniach 1-7 w cyklach 29 dniowych</li> </ul> <p><u>Czas leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>do 24 cykli leczenia</li> <li>follow-up do 30 m.</li> </ul>  | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci ze zdiagnozowanym MDS lub AML, którzy uzyskali status całkowitej odpowiedzi na leczenie po konwencjonalnej CTH lub allo HCT</li> <li>jeden z następujących markerów molekularnych do wykrywania MRD: mutacje A, B i D NPM1, DEK – NUP214 (wcześniej znany jako DEK – CAN), RUNX1 – RUNX1T1 (wcześniej znany jako AML 1 – ETO) lub CBFb – MYH11</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>  | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci leczeni azacytydyną, którzy byli wolni od nawrotów i żyli 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>de-novo lub zaostrzenie klinicznie ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep</li> </ul> |

| Badanie | Metodyka | Populacja  | Punkty końcowe  |
|---------|----------|--|---|
|         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność nawrotu hematologicznego (tj. liczba blastów w przesiewowych aspiracjach szpiku kostnego <math>\geq 5\%</math>),</li> <li>• ciężkie zaburzenia czynności wątroby (w tym marskość wątroby i nowotwory złośliwe),</li> <li>• zaburzenia czynności nerek (definiowane jako kreatynina w surowicy <math>&gt; 2</math>-krotność wartości prawidłowej lub klirens kreatyniny <math>&lt; 50</math> ml na minutę),</li> <li>• niekontrolowana infekcja,</li> <li>• udział w jakimkolwiek interwencyjnym badaniu leku poza wskazaniem do allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych do 4 tygodni przed rozpoczęciem badania.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów: 53</u></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>przeciwko gospodarzowi,</li> <li>• liczba poważnych infekcyjnych zdarzeń niepożądanych,</li> <li>• ilościowe i jakościowe zmiany w komórkach NK i limfocytach T we krwi i szpiku kostnym,</li> <li>• zmiany metylacji komórek CD34-dodatnich,</li> <li>• odsetek pacjentów, którzy uzyskali większą i mniejszą ogólną odpowiedź,</li> <li>• czas przeżycia wolny od nawrotów, definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do nawrotu lub śmierci,</li> <li>• ogólne przetrwanie,</li> <li>• definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, 12 miesięcy, 24 miesiące i 30 miesięcy po rozpoczęciu leczenia</li> </ul> |

GVHD – choroba przeszczep przeciwko biorcy, MDS – zespół mielodysplastyczny, AML – ostra białaczka szpikowa, HSCT – krwiotwórcze komórki macierzyste szpiku, CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI – National Cancer Institute, s.c. – podanie podskórne, i.v. – podanie dożylnie, AspAT – aminotransferaza asparaginowa, AlAT – aminotransferaza alaninowa, IWG – International Working Group, OS – przeżycie całkowite, CTH – chemioterapia, MRD – minimalna choroba resztkowa, NK – komórki „natural killers”

### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### RELAZA

Wszystkich 20 pacjentów otrzymało badane leczenie i stanowili populację z zamiarem leczenia. Mediana wieku leczonej populacji wynosiła 58 lat (20–74), 17 pacjentów z AML, w tym 3 pacjentów z wtórną AML po MDS. Dwóch pacjentów miało nawrót po allo-HSCT i przeszło drugi przeszczep. Prewencyjne leczenie azacytydyną rozpoczęto średnio 13 dni (zakres 2–37 dni) po pierwszym wykryciu MRD.

Odpowiedź kliniczna na pierwsze cztery cykle AZA

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.

## Odpowiedź na leczenie – follow-up

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.

Tabela 5. Wyniki badania RELAZA

| punkt końcowy  | wynik                              | n/N   |
|--|------------------------------------|-------|
| większa odpowiedź na leczenie<br>(wzrost chimeryzmu dawcy)                           | 50%; 95%CI: 27–73                  | 10/20 |
| mniejsza odpowiedź na leczenie<br>(chimeryzm <80%,<br>brak nawrotu hematologicznego) | 30%; 95%CI: 12–54                  | 6/20  |
| nawrót ogółem (follow-up)<br>średnia: 231 dni (56–558) po pierwszym<br>wykryciu MRD  | 65%                                | 13/20 |
| II allo-HSCT<br>mediana: 336 dni (199–610)   | 31%                                | 4/13  |
| OS   | 40%<br>mediana: 487 dni (236–1440) | 8/20  |

## Bezpieczeństwo

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 GvHD u pacjentów bez wcześniejszej GvHD w wywiadzie. Całkowite zaprzestanie leczenia immunosupresyjnego było możliwe u czterech z sześciu pacjentów bez wyraźnego zaostrzenia GvHD.

## Wniosek autorów

*Badanie wykazało, że leczenie azacytydyną nacelowane na eradykację MRD wydaje się być skuteczną strategią zapobiegania lub istotnego opóźnienia nawrotów hematologicznych przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa u pacjentów z MDS lub AML po HSCT. Wyniki te potwierdzają dalsze badania tej strategii w większych populacjach pacjentów przy użyciu większej liczby ciągłych cykli azacytydyny, co może potencjalnie dodatkowo zwiększyć liczbę osób z odpowiedzią długoterminową.*

## Woo 2017

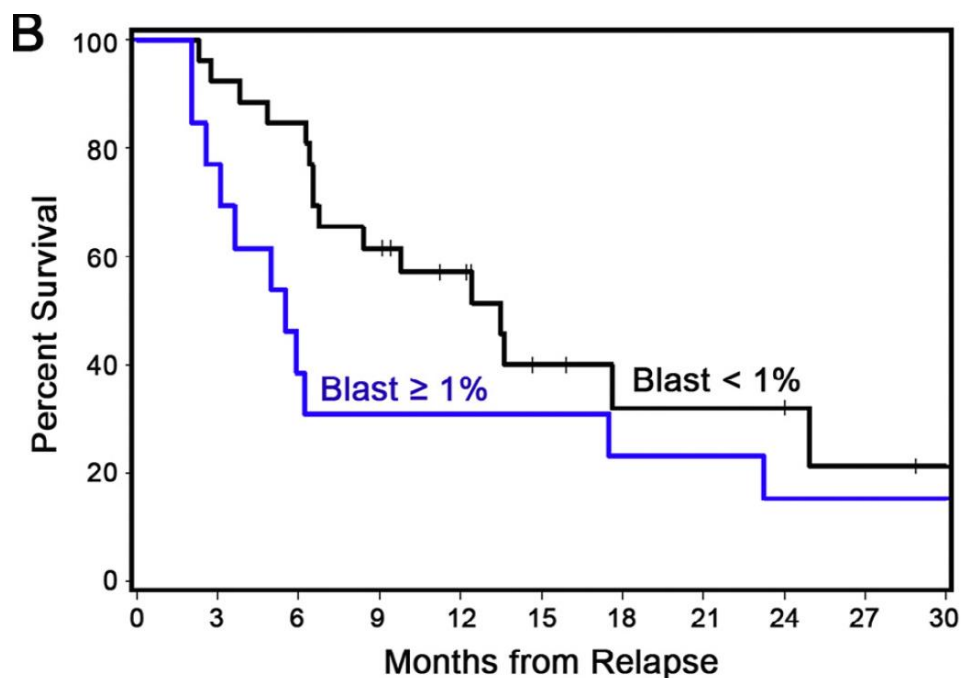
Do badania włączono 39 pacjentów z zespołem mielodysplastycznym (13) lub AML (26), którzy przeszli allogeniczny HSCT od spokrewnionych lub niespokrewnionych dawców po kondycjonowaniu różnymi schematami o dużej lub zmniejszonej intensywności. Mediana wieku wyniosła 52 (23-76) lat, 54% (21 pacjentów) stanowili mężczyźni, minimalną chorobę resztkową potwierdzono u 42% pacjentów z AML. Kondycjonowanie metodą busulfan + fludarabina/cyklofosfamid tBu4 Flu/CY (jak u wnioskowanej populacji) zastosowano u 26% pacjentów z grupy badanej.

W czasie 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: kladrybiny, 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).

**Tabela 6. Wyniki badania Woo 2017**

| punkt końcowy   | wynik   | n/N                                   |
|---|---|---------------------------------------|
| odpowiedź na leczenie:<br>PD<br>SD<br>CR<br>PR<br>niepowodzenie | 5%<br>8%<br>8%<br>23%<br>56%                    | 2/39<br>3/39<br>3/39<br>9/39<br>23/39 |
| OS  | 28%<br>średnia: 15 (9-47) miesięcy              | 11/39                                 |
| 2-letni OS<br>u pacjentów z odpowiedzią na leczenie             | 25%<br>71%                                      | -<br>-                                |
| odpowiedź na AZA<br>schematy pre-HSCT → ↑ koloni granulocytów   | HR 0,36; 95%CI 0,1; 1,0; p = 0,06               |                                       |
| przeżycie, obecność blastów <1% (ref.)                          | HR 1,99; 95% CI 0,9; 4,3; p = 0,08 (rysunek 1.) |                                       |

PD – progresja choroby, SD – stabilizacja choroby, CR – całkowita odpowiedź na leczenie, PR – częściowa odpowiedź na leczenie, OS – przeżycie całkowite, AZA – azacytydyna, HSCT – przeszczep komórek krwiotwórczych szpiku, ref. – grupa referencyjna, HR – iloraz hazardów, CI – przedział ufności



**Rysunek 1. Przeżycie po nawrocie zależne od odsetka blastów w szpiku przy nawrocie <1% w porównaniu z ≥ 1%**

#### Wniosek autorów

Wyniki wskazują na skuteczność azacytydyny w kontrolowaniu progresji choroby u pacjentów z MDS lub AML, u których wystąpił nawrót po HSCT. Dalsze badania klinicznej użyteczności związków hipometylujących w większych kohortach z nawrotami po przeszczepieniu są uzasadnione.

#### Karakulska-Prystupiuł 2018

Dwudziestu ośmiu pacjentów (18 mężczyzn) w średnim wieku 60 (15-78) lat zostało włączonych do badania. Diagnoza u 15 pacjentów wskazała na AML (54%), u 8 na MDS (29%), 4 pacjentów było z przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML) (14%) i 1 z pierwotnym zwłóknieniem szpiku (3%). Pod względem genetycznym 17 pacjentów miało nieprawidłowy kariotyp, w tym 7 złożony (jak we wnioskowanej populacji). Piętnastu pacjentów (54%) otrzymało kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności. Dziesięciu pacjentów (36%) przeszło



przeszczep od spokrewnionego dawcy, 18 (64%) od niespokrewnionego. Mediana czasu między allo-HSCT i AZA osiągnęła 103 (52-1608) dni.

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) cykli 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.

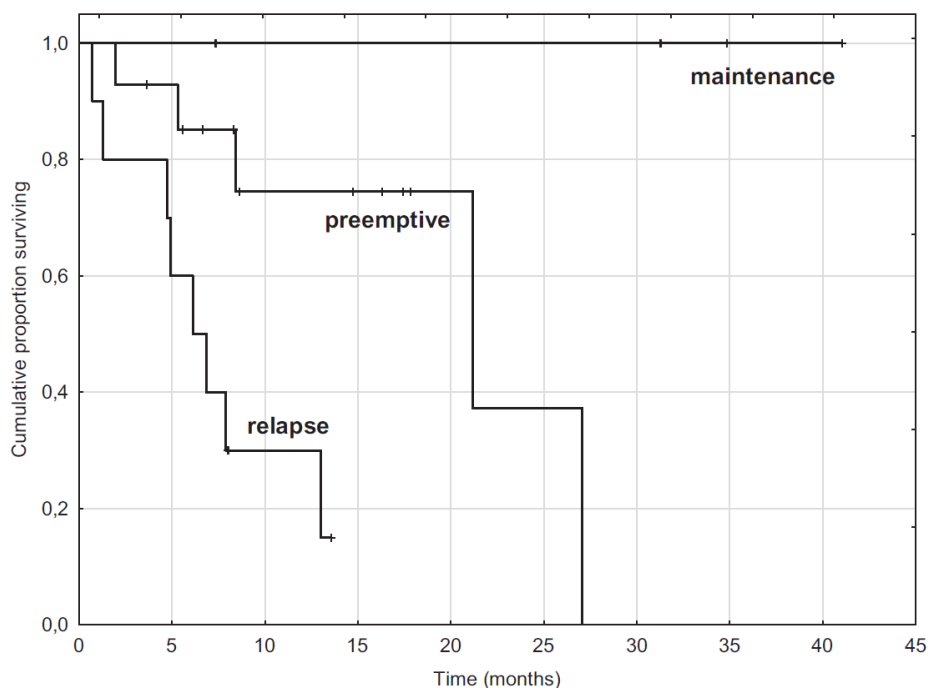
Czternastu pacjentów leczono zapobiegawczo (w tym 12, którzy rozpoczęli leczenie <6 miesięcy po HSCT). Pacjenci otrzymali medianę 5,5 (2-9) cykli AZA. Mediana OS wyniosła 21,2 miesiąca (95% CI 8,4; ne). Całkowitą remisję cytogenetyczną i całkowity chimeryzm uzyskano u 6 chorych (43%). Dwóch pacjentów 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.

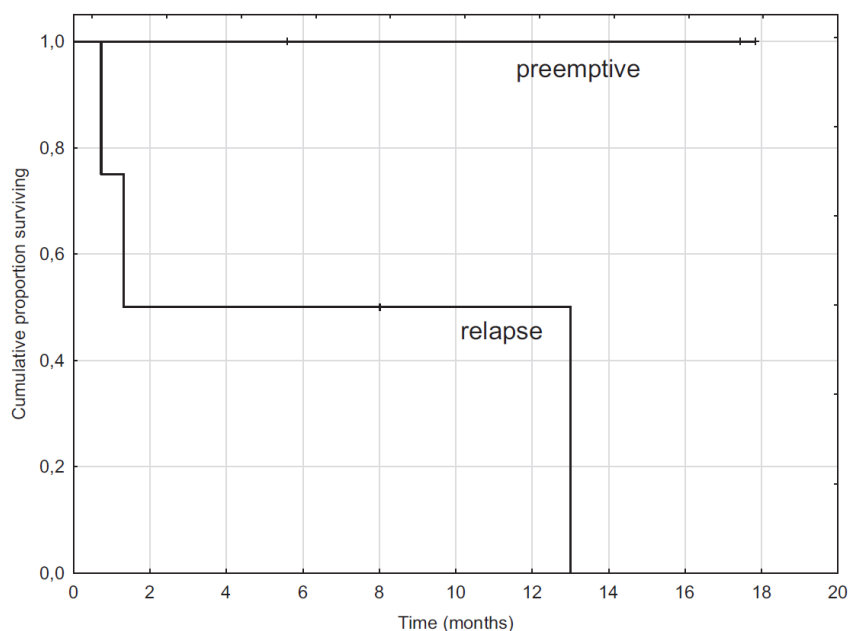
**Tabela 7. Wyniki badania Karakulska-Prystupiuł 2018**

| punkt końcowy  | wynik  | n/N                        |
|--|--|----------------------------|
| OS<br>pacjenci z nawrotem<br>pacjenci w profilaktyce<br>pacjenci na podtrzymującej | mediana: 6,1 miesiąca (95% CI 0,7; 13)<br><b>mediana: 21,2 miesiąca (95% CI 8,4; ne)</b><br>100% | 2/10<br><b>6/14</b><br>4/4 |
| odpowiedź na leczenie – kariotyp złożony   | całkowita remisja (grupa nawrót)<br>całkowita remisja (grupa profilaktyka)                       | 1/1<br>3/3                 |

OS – przeżycie całkowite, CI – przedział ufności, ne – nie oszacowano



**Rysunek 2. Przeżycie pacjentów leczonych AZA po allo-HSCT w podziale na grupy badane**



**Rysunek 3. Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych AZA po allo-HSCT w subpopulacji pacjentów ze złożonym kariotypem**

#### Bezpieczeństwo

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.

#### Wniosek autorów

*Dane z badania potwierdzają hipotezę, że AZA jest najlepiej stosowana w prewencyjnej terapii przeciw nawrotom u pacjentów po allo-HSCT wykonanym z powodu nowotworu AML. Przepisanie AZA jako leczenia trwającego nawrotu po allo-HSCT może prowadzić do stabilizacji choroby i umożliwić wykonanie drugiego allo-HSCT. Optymalny czas rozpoczęcia i czas trwania terapii zapobiegawczej wymaga dalszych badań. Analiza cytogenetyczna odgrywa rolę w monitorowaniu po przeszczepieniu choroby resztkowej po leczeniu.*

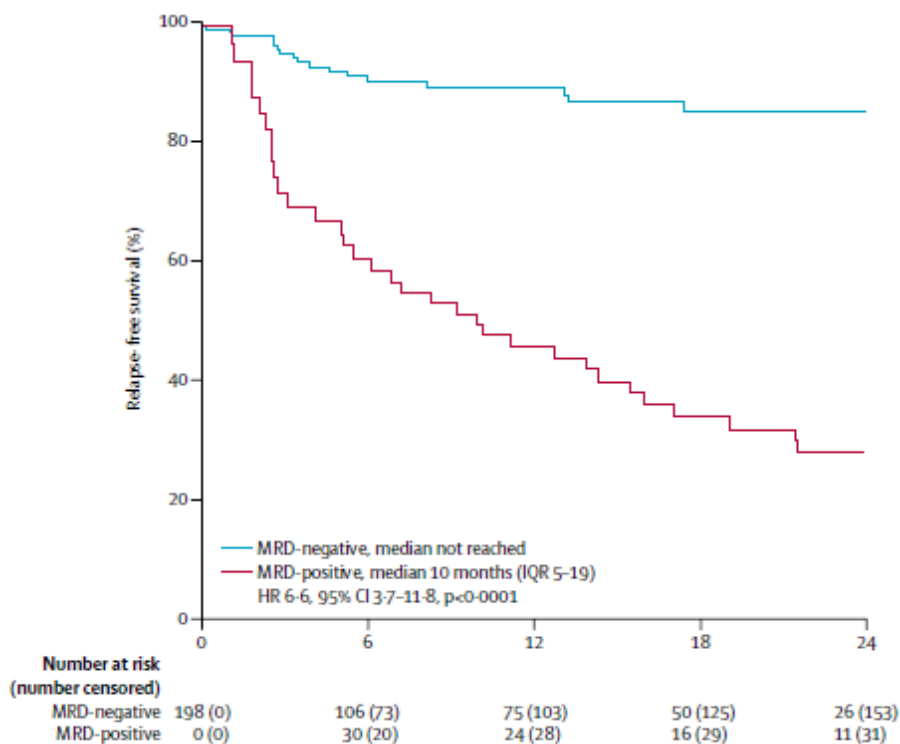
#### RELEZA2

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. U 60 (30%) ze 198 pacjentów poddanych badaniu przesiewowemu w planowanym 24-miesięcznym okresie rozwinęło się MRD, z których 53 (88%) pacjentów kwalifikowało się do rozpoczęcia leczenia; 7 (12%) zostało wykluczonych → 5 miało nawrót hematologiczny, dwóch choroby współistniejące.

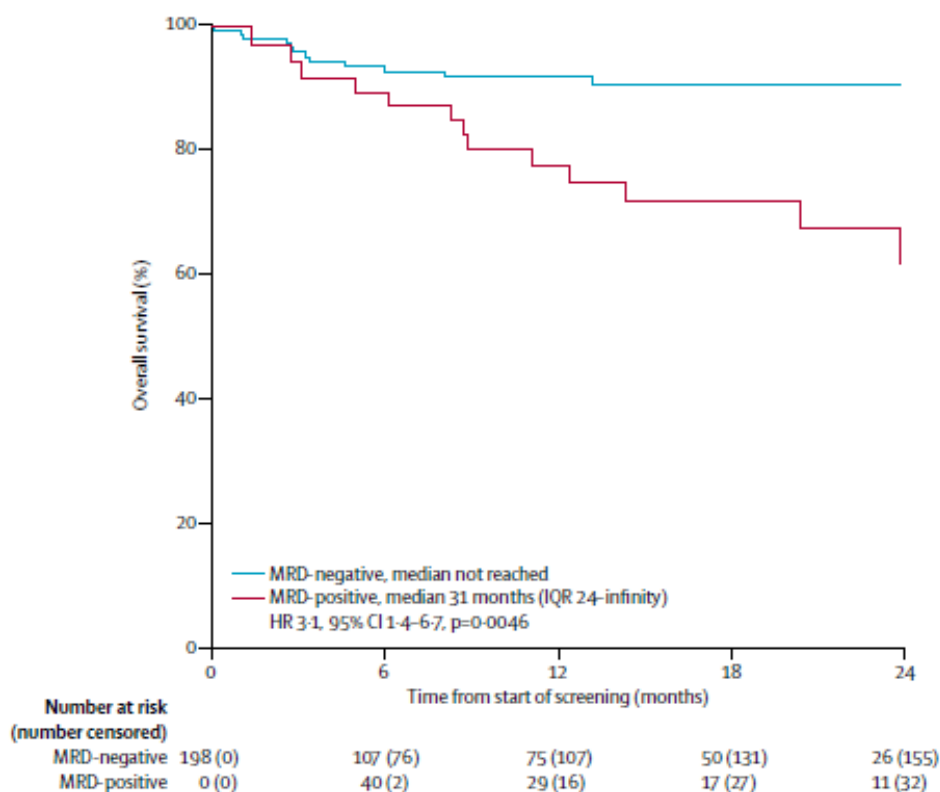
W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 13 miesięcy (IQR 8,5–22,8) po rozpoczęciu leczenia zapobiegawczego ukierunkowanego na eradykacji MRD. 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii AZA 31 z 53 pacjentów (58%, 95% CI 44; 72) było bez nawrotów (p < 0,0001). 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,  $p = 0,021$ ).



Rysunek 4. Wykres Simona-Makuch dla przeżycia wolnego od nawrotu w zależności od statusu choroby resztkowej



Rysunek 5. Wykres Simona-Makuch dla przeżycia całkowitego w zależności od statusu choroby resztkowej

**Tabela 8. Wyniki badania RELAZA2**

| punkt końcowy  | wynik                                | n/N            |
|--|--------------------------------------|----------------|
| odpowiedź na leczenie<br>brak nawrotów<br>ujemny wynik MRD | 58%, 95% CI 44; 72; p <0,0001<br>61% | 31/53<br>19/31 |
| OS po roku   | 75%; 95% CI 61; 88                   | 13/53          |
| RFS po roku  | 46% 95% CI 32; 59                    | 26/53          |

OS – przeżycie całkowite, RFS – przeżycie wolne od nawrotów, CI – przedział ufności

#### Wniosek autorów

*Badanie wykazało, że monitorowanie MRD może zidentyfikować pacjentów, u których istnieje prawdopodobieństwo nawrotu, leczenie azacytydyną może być skuteczną strategią zapobiegania lub znacznego opóźnienia nawrotów hematologicznych przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w przypadku eradykacji MRD. Badanie to może posłużyć jako podstawa do zaprojektowania przyszłych badań terapii celowanej na minimalizację MRD, łączącej środki hipometylujące z nowatorskimi terapiami, w tym immunomodulującymi, poza allogenicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych.*

#### Komentarz analityków Agencji – 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.

### 3.4. Dodatkowe informacje

#### 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 intensywnych 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.

**Tabela 9. Analiza zgromadzonych dowodów naukowych w publikacji Schroeder 2016**

| Author                         | Year | Type of study         | Drug        | Schedule                                      | DLI | Patients | Diagnosis      | Overall response (CR, PR) | Survival  | Acute GvHD     | Chronic GvHD   |
|--------------------------------|------|-----------------------|-------------|---|-----|----------|----------------|---------------------------|---|----------------|----------------|
| Graef <i>et al.</i>            | 2007 | Case report           | Azacitidine | 100 mg/m <sup>2</sup><br>5 days               | Yes | 1        | sAML           | CR                        | Alive, 7 months after start of therapy                    | No             | No             |
| Kim <i>et al.</i>              | 2010 | Case series           | Azacitidine | 75 mg/m <sup>2</sup><br>7 days                | No  | 4        | MDS            | 75% (50%, 25%)            | 2 patients alive, 14 and 35 months after start of therapy | No             | Limited 75%    |
| Jabbour <i>et al.</i>          | 2009 | Case series           | Azacitidine | 16–40 mg/m <sup>2</sup><br>5 days             | No  | 9        | AML            | 55% (33%, 22%)            | 2-year overall survival 80%                               | Not reported   | Not reported   |
| Lübbert <i>et al.</i>          | 2010 | Retrospective         | Azacitidine | 100 mg absolute<br>3 days                     | Yes | 26       | AML, CMML      | 16% CR, PR not reported   | Median survival 136 days, 2-year overall survival 16%     | 8%             | Limited, 4%    |
| Czibere <i>et al.</i>          | 2010 | Retrospective         | Azacitidine | 100 mg/m <sup>2</sup><br>5 days               | Yes | 22       | AML, MDS, MPN  | 41% (23%, 18%)            | Median survival 144 days, 2-year overall survival 23%     | 33%            | 18%            |
| Bolanos-Meade <i>et al.</i>    | 2011 | Retrospective         | Azacitidine | 75 mg/m <sup>2</sup> 5 to 7 days              | Yes | 10       | AML, MDS       | 60% (60%, 0%)             | Median survival 423 days                                  | 0%             | 10%            |
| Singh <i>et al.</i>            | 2012 | Case report           | Decitabine  | 20 mg/m <sup>2</sup><br>5 days                | No  | 1        | AML            | CR                        | Alive, 26 months after start of therapy                   | No exacerbatio | No exacerbatio |
| Drozd-Sokolowska <i>et al.</i> | 2016 | Case series           | Azacitidine | 75 mg/m <sup>2</sup><br>7 days                | Yes | 9        | AML, MDS       | 0% (0%, 0%)               | Median survival 6.8 months                                | 11%            | 0%             |
| Steinmann <i>et al.</i>        | 2015 | Retrospective         | Azacitidine | 100 mg absolute<br>3 days                     | Yes | 72       | AML, MDS, CMML | 10% CR, PR not reported   | Median survival 108 days                                  | 10%            | 4%             |
| Ganguly <i>et al.</i>          | 2013 | Case series           | Decitabine  | 20 mg/m <sup>2</sup><br>5 days                | Yes | 8        | AML            | 38% CR, PR not reported   | Not reported  | 75%            | Not reported   |
| Wang <i>et al.</i>             | 2016 | Case report           | Decitabine  | 10 mg/m <sup>2</sup><br>5 days                | Yes | 1        | sAML           | CR                        | Alive, 10 months after start of therapy                   | yes            | Not reported   |
| Ghobadi <i>et al.</i>          | 2016 | Prospective, phase I  | Azacitidine | 45–75 mg/m <sup>2</sup><br>d4/6/8/10 post DLI | Yes | 8        | AML            | 75% (75%, 0%)             | Median survival 12.5 months                               | 62.5%          | 0%             |
| Tessoulin <i>et al.</i>        | 2014 | Retrospective         | Azacitidine | 75 mg/m <sup>2</sup><br>7 days                | Yes | 31       | AML, MDS, MPN  | 14% (14%, 0%)             | Median survival 153 days, 1-year overall survival 14%     | Not reported   | Not reported   |
| Schroeder <i>et al.</i>        | 2013 | Prospective, phase II | Azacitidine | 100 mg/m <sup>2</sup><br>5 days               | Yes | 20       | AML, MDS       | 30% (23%, 7%)             | 2-year overall survival 17%                               | 37%            | 17%            |
| Schroeder <i>et al.</i>        | 2015 | Retrospective         | Azacitidine | 50–100 mg/m <sup>2</sup><br>for 5–7 days      | Yes | 154      | AML, MDS, MPN  | 33% (27%, 6%)             | 2-year overall survival 29%                               | 23%            | 27%            |
| Inoue <i>et al.</i>            | 2014 | Case report           | Azacitidine | 32–75 mg/m <sup>2</sup><br>5 days             | No  | 1        | tMDS           | CR                        | Alive, 26 months after HSCT                               | No             | No             |
| Craddock <i>et al.</i>         | 2016 | Retrospective         | Azacitidine | 75 mg/m <sup>2</sup><br>5–7 days              | Yes | 181      | AML, MDS       | 29% (15%, 14%)            | 2-year overall survival 12%                               | 7%             | Not reported   |
| Antar <i>et al.</i>            | 2013 | Case series           | Azacitidine | 32–75 mg/m <sup>2</sup><br>5–7 days           | No  | 2        | AML            | 1 ongoing CR              | One patient alive, 17 month after start of therapy        | Not reported   | Not reported   |

**Wniosek autorów**

*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.*

W ramach publikacji analizowano także dowód z badania Ricaza przytoczony przez konsultant opiniującą wniosek (Craddock 2016), w związku z czym nie przedstawiano opisu odrębnie.

**Percival 2019**

Praca jest stanowiskiem eksperckim opartym o przeprowadzony przegląd istniejących dowodów naukowych oraz trwających badań klinicznych. Na podstawie zgromadzonych informacji pacjenci z AML, którzy mają MRD, znajdują się w trudnej sytuacji klinicznej. We wcześniejszych badaniach ustalono, że wyniki u takich pacjentów w przypadku jakichkolwiek uznanych metod leczenia, w tym standardowej chemioterapii i allo-HSCT, nie są skuteczne ani wiarygodne w zakresie eliminacji MRD. Zgodnie z najlepszą wiedzą, żaden z ostatnio zatwierdzonych leków przeciw AML nie został przebadany w sposób prospektywny w leczeniu MRD, chociaż trwające badania wykorzystują gemtuzumab ozogamycyny (NCT03737955) i enasidenib (NCT03728335).

Ponadto wenetoklaks może oddziaływać na komórki macierzyste białaczki, gdy jest stosowany w połączeniu z azacytydyną, chociaż MRD przedstawione jest jako część wyników badania klinicznego. Trwające obecnie w Chinach badanie koncentruje się obecnie na pacjentach z MRD, którzy nie kwalifikują się do allo-HSCT (NCT03021395). Łącznie zostanie zakwalifikowanych 300 pacjentów, a ci, którzy mają pozytywny wynik MRD, otrzymają 3 cykle 5-dniowej decytabiny. Pierwszorzędnym punktem końcowym będzie wskaźnik negtywizacji MRD w ciągu 6 miesięcy od leczenia decytabiną. Inne chińskie badanie analizuje dodanie decytabiny do leczenia konsolidacyjnego cytarabiną w dużych dawkach u pacjentów z MRD w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów otrzymujących samą cytarabinę w dużych dawkach (NCT03417427).

Terapia HMA z azacytydyną i decytabiną jest atrakcyjna jako strategia eradykacji MRD, ponieważ leki są dobrze tolerowane i wykazano, że są skuteczne w warunkach leczenia podtrzymującego i leczenia nawrotów choroby po procedurze przeszczepienia allo-HSCT.

Autorzy publikacji odnaleźli cztery próby kliniczne wykorzystujące AZA lub DEC u pacjentów, w celu minimalizacji choroby resztkowej. Badania z azacytydyną były zdecydowanie mniej licznymi grupami w porównaniu do badań z decytabiną (20 i 53 vs. 300 i 100).

**Tabela 10. Wybrane prospektywne badania nakierowane na eradykację MRD u dorosłych z AML**

| Short Study Title<br>(ClinicalTrials.gov NCT Identifier) | Study Population | Phase | Drug        | Outcome Measure       | Notes  |
|--|------------------|-------|-------------|-----------------------|--|
| <b>Hypomethylating Agents</b>                            |                  |       |             |                       |  |
| RELAZA (NCT00422890)                                     | 20               | 2     | Azacitidine | CD34+ donor chimerism | Accrual complete; 16 of 20 post-HCT patients experienced stabilization and/or improvement in donor chimerism |
| RELAZA2 (NCT01462578)                                    | 53               | 2     | Azacitidine | RFS                   | Accrual complete; 12-mo RFS rate of 46%  |
| Decitabine for MRD (NCT03021395)                         | 300              | 1/2   | Decitabine  | MRD clearance rate    | Patients with MRD after consolidation therapy who are not eligible for HCT receive 3 courses of decitabine   |
| Decitabine with high-dose cytarabine (NCT03417427)       | 100              | 2     | Decitabine  | MRD clearance (flow)  | Randomized to HIDAC vs HIDAC plus decitabine   |
| SGL-110 plus DLI (NCT02684162)                           | 90               | 2     | SGL-110     | MRD clearance         | Study arms also include morphologic disease recurrence and "high-risk" AML and MDS                           |

## 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 ( $p = 0,002$ ).

## Informacje na podstawie ChPL

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dorośli pacjenci 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%), działanie 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.).

Dorośli pacjenci 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.).

Pacjenci w podeszłym wieku

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania azacytydyny u pacjentów w wieku  $\geq 85$  lat są ograniczone (w badaniu AZA-AML-001 wzięło udział 14 [5,9%] pacjentów w wieku  $\geq 85$  lat).

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności**

#### Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku nie zaleca się szczególnego dostosowywania dawki. Ponieważ w przypadku pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zmniejszonej czynności nerek, u tych pacjentów użyteczne może być kontrolowanie czynności nerek.

#### Toksyczność hematologiczna

Leczenie azacytydyną jest związane z występowaniem niedokrwistości, neutropenii i trombocytopenii, szczególnie w czasie pierwszych 2 cykli. Należy wykonywać pełną morfologię krwi tak często, jak to jest konieczne, aby obserwować odpowiedź i toksyczność, jednak co najmniej przed każdym cyklem leczenia. Po podaniu zalecanej dawki dla pierwszego cyklu, należy obniżyć dawkę dla następnych cykli lub opóźnić jej podanie w oparciu o wartości nadiru i odpowiedź hematologiczną. Należy poinstruować pacjenta, by niezwłocznie zgłaszał epizody gorączkowe.

Pacjenci i lekarze powinni być również poinstruowani, by zwracali uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia.

#### Niewydolność wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań z udziałem pacjentów z niewydolnością wątroby. U pacjentów z rozległym obciążeniem nowotworem z powodu choroby przerzutowej, zgłaszano występowanie postępującej śpiączki wątrobowej i śmierci podczas leczenia azacytydyną, w szczególności u pacjentów z początkowym stężeniem albuminy w surowicy  $< 30$  g/l. Azacytydyna jest przeciwwskazana dla pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi wątroby.

#### Niewydolność nerek

Zaburzenia czynności nerek, począwszy od podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy aż po niewydolność nerek i śmierć, były zgłaszane u pacjentów leczonych dożylnie azacytydyną w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Dodatkowo, u 5 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ang. Chronic Myelogenous Leukaemia, CML), leczonych azacytydyną i etopozydem, rozwinęła się kwasica kanalikowo-nerkowa, zdefiniowana jako obniżenie stężenia dwuwęglanów w surowicy do  $< 20$  mmol/l, któremu towarzyszyły mocznik i hipokaliemia (stężenie potasu w surowicy  $< 3$  mmol/l). W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego obniżenia stężenia dwuwęglanów w surowicy ( $< 20$  mmol/l) lub wzrostów stężenia kreatyniny w surowicy lub BUN, należy zmniejszyć dawkę lub opóźnić podanie leku.

Należy poinstruować pacjentów, aby natychmiast zgłaszali pracownikom służby zdrowia wystąpienie skąpomoczu i bezmoczu.

Chociaż nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych między pacjentami z prawidłową czynnością nerek a pacjentami z niewydolnością nerek, należy ściśle obserwować

pacjentów z niewydolnością nerek w celu wykrycia toksyczności, ponieważ azacytydyna i(lub) jej metabolity są wydalane głównie przez nerki.

#### Testy laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym cyklem leczenia należy wykonać próby czynnościowe wątroby, oznaczyć stężenie kreatyniny oraz dwuwęglanów w surowicy. Pełną morfologię krwi należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia oraz tak często, jak to jest konieczne, aby obserwować odpowiedź i toksyczność, lecz nie rzadziej niż przed każdym cyklem leczenia.

#### Choroby serca i płuc

Pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca, klinicznie niestabilną chorobą serca lub chorobą płuc w wywiadzie, byli wykluczeni z głównych badań rejestracyjnych (AZA PH GL 2003 CL 001 oraz AZA-AML-001), i z tego powodu nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Vidaza u tych pacjentów. Najnowsze dane z badań klinicznych u pacjentów z chorobami serca i płuc w wywiadzie wykazały istotne zwiększenie częstości zdarzeń dotyczących serca związanych ze stosowaniem azacytydyny. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności przy przepisywaniu azacytydyny tym pacjentom. Przed oraz w trakcie leczenia należy rozważyć przeprowadzenie oceny wydolności krążeniowo-oddechowej.

#### Martwicze zapalenie powięzi

U pacjentów leczonych produktem Vidaza zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym przypadki zakończone zgonem. W pacjentów, u których wystąpi martwicze zapalenie powięzi należy przerwać podawanie produktu Vidaza oraz bezzwłocznie wdrożyć właściwe leczenie.

#### Zespół rozpadu guza

Ryzyko zespołu rozpadu guza dotyczy pacjentów z dużym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być starannie monitorowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.



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

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

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

W dniu 24.02.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- światowe: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>;
- europejskie: European Society For Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) <https://ptok.pl/>.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje   |
|------------------|---|
| ESMO 2020        | <p><b>Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</b></p> <p><b>[Ostra białaczka szpikowa u dorosłych pacjentów: ESMO Wytyczne dotyczące diagnozy, leczenia i obserwacji]</b></p> <p><u>Pierwotnie oporni i nawrotowi AML kwalifikujący się do standardowej CHT i allo-HSCT</u></p> <p>ChT może wywołać odpowiedź całkowitą u części pacjentów z nawrotem po allo-HSCT, ale wiąże się ze znaczną toksycznością. Leczenie z wykorzystaniem HMA, w szczególności azacytydyny, stanowi istotną oraz mniej toksyczną alternatywę.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>  |
| NCCN 2021        | <p><b>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)</b></p> <p><b>Acute Myeloid Leukemia Version 2.2021 – November 2020</b></p> <p><b>[Wytyczne NCCN dotyczące praktyki klinicznej w onkologii (wytyczne NCCN)</b></p> <p><b>Ostra Białaczka Szpikowa Wersja 2.2021 – 12 listopada 2020 r.]</b></p> <p><u>Leczenie opornej/nawrotowej AML</u></p> <p>Włączenie do badania klinicznego</p> <p>Terapia celowana</p> <p>Leczenie agresywne (dla wybranych grup pacjentów)</p> <p><b>Leczenie o niższej intensywności</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Środki hipometylujące (azacytydyna lub decytabina)</li> <li>• LDAC – cytarabina w niskich dawkach (2B)</li> <li>• Venetoclax + HMA/LDAC</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: 2A</i></p> <p><b>Siła dowodów:</b></p> <p><i>Kategoria 1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</i></p> <p><i>Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</i></p> <p><i>Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</i></p> <p><i>Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe).</i></p> |

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>PTOK 2020</b> | <p><b>Ostra białaczka szpikowa</b></p> <p><u>Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML) w wieku ponad 60–65 lat niekwalifikujący się do intensywnego leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azacytydyna (IA)</li> <li>• Decytabina (IA)</li> <li>• LD-Ara-C (IB)</li> <li>• BSC (IC) – tylko u chorych, którzy nie mogą tolerować żadnej innej terapii przeciwbiałaczkowej, lub nie wyrażają zgody na inne leczenie;</li> </ul> <p>Chorzy zdyskwalifikowani z intensywnego leczenia indukującego ze względu na zaawansowany wiek lub współistnienie poważnych chorób przewlekłych powinni być leczeni za pomocą umiarkowanie intensywniej CTH. Wyniki randomizowanych badań wskazują, że terapia za pomocą HMA wydłuża OS starszych chorych w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi. Szczególną korzyść z leczenia HMA odnoszą chorzy z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego lub z białaczką z cechami zależnymi od mielodysplazji.</p> <p><u>Choroba oporna i nawrotowa</u></p> <p>Dotychczas nie ma standardowego postępowania u chorych z oporną i nawrotową AML, dlatego rekomenduje się leczenie w ramach badań klinicznych z wykorzystaniem nowych leków. Propozycję postępowania w tej grupie chorych przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kladyrybina + cytarabina + g-csf + mitoksantron lub idarubicyna (IIB)</li> <li>• fludarabina + cytarabina + g-cfs + idarubicyna (IIB)</li> <li>• etopozyd + cytarabina + mitotrakson (IIB)</li> <li>• fludarabina, cytarabina, amsakryna + ric-allo-hsct (IIB)</li> <li>• allo-hsct (IIIB)</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><b>Poziom dowodów:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>I. dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności,</li> <li>II. małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności,</li> <li>III. prospektywne badania kohortowe,</li> <li>IV. retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne,</li> <li>V. badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</li> </ol> <p><b>Stopień rekomendacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>A. silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi –postępowanie silnie rekomendowane,</li> <li>B. silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, niemniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną –postępowanie generalnie rekomendowane,</li> <li>C. niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania –postępowanie opcjonalne,</li> <li>D. umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych –generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane,</li> <li>E. silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych –postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane.</li> </ol> |
|------------------|--|

allo-HSCT (Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; AML – Ostra białaczka szpikowa; G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; HMA – środki hipometylujące, LDAC – cytarabina w niskich dawkach; RIC (reduced-intensity conditioning) – zredukowane kondycjonowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne trzech towarzystw: PTOK 2020, NCCN 2021 oraz ESMO 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.

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.

Podczas rozmowy telefonicznej przeprowadzonej w dniu 1 marca 2021 r. z dr Bożeną Katarzyną Budziszewską, potwierdzono poprawność wyboru komparatora, który zgodnie z najlepszą wiedzą decytabina (lek Dacogen, rej. centralna EMA) nie jest dostępna w Europie.

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. W obrocie znajdują się produkty generyczne zawierające azacytydynę. Produkt leczniczy Azacitidine Accord znajduje się na aktualnej liście refundacyjnej i wyznacza podstawę limitu.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku, gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

**Tabela 12. Ceny i koszty produktu leczniczego Vidaza 100 mg (azacytydyna)**

| Źródła danych  | Cena leku za opakowanie jednostkowe 100 mg [PLN]   | Koszt 3 miesięcy terapii [PLN]                       |
|--|--|--|
| wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ  | ██████████<br>██████████                           | ██████████<br>██████████                             |
| według obwieszczenia MZ z 18 lutego 2021 r.                                    | 1 070,21 (netto) <sup>A</sup><br>1 155,83 (brutto) | 16 053,19 (netto) <sup>A</sup><br>17 337,45 (brutto) |
| według obwieszczenia MZ z 18 lutego 2021 r. – na podstawie limitu finansowania | 641,24 (netto)<br>663,39 (brutto)                  | 9 213,57 (netto)<br>9 950,85 (brutto)                |

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość brutto terapii pomniejszona o VAT (8%)

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi ██████████. Oszacowane koszty terapii mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu, np. z uwagi na instrumenty podziału ryzyka.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest stosowanie decytabiny. Produkt leczniczy Dacogen – 50 mg był oceniany w 2019 roku w ramach RDTL (OT.422.35.2019). W przeprowadzonych oszacowaniach wykorzystano koszt decytabiny na podstawie zlecenia MZ. PLD.46434.1956.2019.1.AK. Zgodnie z ChPL Dacogen, w ramach 3 cykli terapii wymagane będzie użycie 15 fiolek produktu (schemat dawkowania – codzienne wlewy przez 5 kolejnych dni w 28-dniowym cyklu). Koszt 3-miesięcznej terapii (3 cykle) decytabiną ponoszony przez płatnika na 1 pacjenta wyniesie ok. ██████████ przy uwzględnieniu sposobu dawkowania z ChPL oraz ceny ze zlecenia MZ.

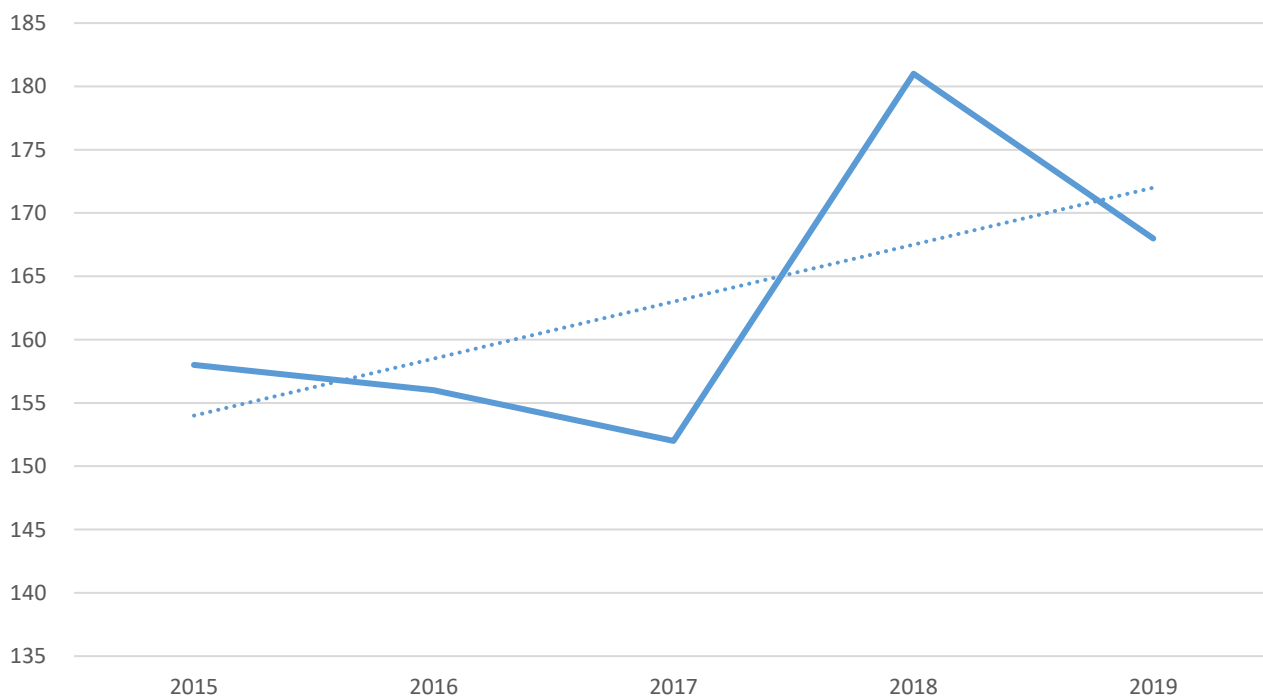
## 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

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. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Liczba pacjentów z AML po allo-HSCT (statystyki.nfz.gov.pl) wraz z szacunkiem w roku kolejnym

| Nazwa JGP  | 2015       | 2016       | 2017       | 2018       | 2019*      | Rok kolejny |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| allo-HSCT od rodzeństwa identycznego w HLA (S22)                 | 35         | 30         | 31         | 35         | 41         | 42          |
| allo-HSCT od dawcy alternatywnego (S23)                          | 123        | 126        | 121        | 146        | 124        | 127         |
| allo-HSCT dla populacji <18 r.ż. od dawcy alternatywnego (PZS03) | -          | -          | -          | -          | 3          | 3           |
| <b>SUMA</b>  | <b>158</b> | <b>156</b> | <b>151</b> | <b>181</b> | <b>168</b> | <b>172</b>  |

\* od 2019 roku pacjenci < 18 r.ż. rozliczani są w ramach JGP PZS03



Rysunek 6. Liczba pacjentów z AML po allo-HSCT na podstawie statystyki.nfz.gov.pl

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%.

**Tabela 14. Szacowana liczba pacjentów z MRD, u których można zastosować analogi pirymidyny**

| Nazwa JGP  | Warianty analizy |            |            |
|--|------------------|------------|------------|
|  | Minimalny        | Podstawowy | Maksymalny |
|  | 49%              | 57%        | 65%        |
| allo-HSCT od rodzeństwa identycznego w HLA (S22)                 | 21               | 24         | 27         |
| allo-HSCT od dawcy alternatywnego (S23)                          | 62               | 72         | 83         |
| allo-HSCT dla populacji <18 r.ż. od dawcy alternatywnego (PZS03) | 1                | 2          | 2          |
| <b>SUMA</b>  | <b>84</b>        | <b>98</b>  | <b>112</b> |

W związku z danymi przedstawionymi w tabelach powyżej przyjęto, że azacytydyna będzie mogła być wykorzystywana u 84-112 nowo zdiagnozowanych przypadków w ciągu roku.

**Tabela 15. Wydatki NFZ na 3 miesiące terapii netto/brutto [mln PLN]**

| Nazwa JGP  | Warianty analizy           |                            |                            |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|  | Minimalny                  | Podstawowy                 | Maksymalny                 |
|  | 49%                        | 57%                        | 65%                        |
| <b>Wariant cenowy według wniosku dołączonego do zlecenia MZ</b>                                    |                            |                            |                            |
| allo-HSCT od rodzeństwa identycznego w HLA (S22)   |                            |                            |                            |
| allo-HSCT od dawcy alternatywnego (S23)  |                            |                            |                            |
| allo-HSCT dla populacji <18 r.ż. od dawcy alternatywnego (PZS03)                                   |                            |                            |                            |
| <b>SUMA</b>  |                            |                            |                            |
| <b>Wariant cenowy według obwieszczenia MZ z 18 lutego 2021 r. na podstawie limitu finansowania</b> |                            |                            |                            |
| allo-HSCT od rodzeństwa identycznego w HLA (S22)   | 0,19<br>0,21               | 0,22<br>0,24               | 0,25<br>0,27               |
| allo-HSCT od dawcy alternatywnego (S23)  | 0,57<br>0,62               | 0,66<br>0,72               | 0,76<br>0,83               |
| allo-HSCT dla populacji <18 r.ż. od dawcy alternatywnego (PZS03)                                   | 0,01<br>0,01               | 0,02<br>0,02               | 0,02<br>0,02               |
| <b>SUMA</b>  | <b>0,77</b><br><b>0,84</b> | <b>0,90</b><br><b>0,98</b> | <b>1,03</b><br><b>1,11</b> |

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL we wnioskowanej populacji przez 3 miesiące terapii wyniesie [REDACTED] w wariantcie cenowym według wniosku dołączonego do zlecenia MZ. Ten sam koszt w wariantcie 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.



## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Karakulska-Prystupik 2018** Karakulska-Prystupik E, Drozd-Sokołowska J, Waszczuk-Gajda A, Stefaniak A, Dwilewicz-Trojaczek J, Kulikowska A, Chmarzyńska-Mróż E, Basak G, Paluszewska M, Boguradzki P, Jędrzejczak W. Azacitidine for Relapse After Allogeneic Stem Cell Transplantation-Single-Center Study. *Transplant Proc.* 2018 Sep;50(7):2212-2217. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.148. Epub 2018 Mar 14. PMID: 30177138.
- Platzbecker 2011** Platzbecker U, Wermke M, Radke J, Oelschlaegel U, Selmann F, Kiani A, Klut IM, Knoth H, Röllig C, Schetelig J, Mohr B, Graehlert X, Ehninger G, Bornhäuser M, Thiede C. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia.* 2012 Mar;26(3):381-9. doi: 10.1038/leu.2011.234. Epub 2011 Sep 2. PMID: 21886171; PMCID: PMC3306138.
- Platzbecker 2018** Platzbecker U, Middeke JM, Sockel K, Herbst R, Wolf D, Baldus CD, Oelschlägel U, Müttherig A, Fransecky L, Noppeney R, Bug G, Götze KS, Krämer A, Bochtler T, Stelljes M, Groth C, Schubert A, Mende M, Stölzel F, Borkmann C, Kubasch AS, von Bonin M, Serve H, Hänel M, Dührsen U, Schetelig J, Röllig C, Kramer M, Ehninger G, Bornhäuser M, Thiede C. Measurable residual disease-guided treatment with azacitidine to prevent haematological relapse in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia (RELAZA2): an open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):1668-1679. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30580-1. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30442503.
- Woo 2017** Woo J, Deeg HJ, Storer B, Yeung C, Fang M, Mielcarek M, Scott BL. Factors Determining Responses to Azacitidine in Patients with Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia with Early Post-Transplantation Relapse: A Prospective Trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Jan;23(1):176-179. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.10.016. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27789363.

### Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2020** Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2020
- NCCN 2020** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Myeloid Leukemia Version 2.2021 – November 12, 2020
- PTOK 2020** Ostra białaczka szpikowa Agnieszka Wierzbowska, zalecenia PTOK tom 2, 2020

### Pozostałe publikacje

- ChPL Dacogen** Charakterystyka Produktu Leczniczego Dacogen
- ChPL Vidaza** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vidaza
- Schroeder 2016** Schroeder T, Rautenberg C, Haas R, Kobbe G. Hypomethylating agents after allogeneic blood stem cell transplantation. *Stem Cell Investig.* 2016 Nov 28;3:84. doi: 10.21037/sci.2016.11.04. PMID: 28066786; PMCID: PMC5182210.
- Percival 2019** Percival MM, Estey EH. Current treatment strategies for measurable residual disease in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2019 Sep 15;125(18):3121-3130. doi: 10.1002/cncr.32354. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31291012.
- Mamaev 2020** Mamaev NN, Shakirova AI, Barkhatov IM et al. Crucial role of BAALC-expressing leukemic precursors in origin and development of posttransplant relapses in patients with acute myeloid leukemias. *Hematol Transfus Int J.* 2020;8(6):127–131. DOI: 10.15406/htij.2020.08.00240

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 04.01.2021 r.)

| Nr | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| 1  | "acute myeloblastic leukaemia"[All Fields] OR "leukemia, myeloid, acute"[MeSH Terms] OR ("leukemia"[All Fields] AND "myeloid"[All Fields] AND "acute"[All Fields]) OR "acute myeloid leukemia"[All Fields] OR ("acute"[All Fields] AND "myeloblastic"[All Fields] AND "leukemia"[All Fields]) OR "acute myeloblastic leukemia"[All Fields]   | 81 423          |
| 2  | "neoplasm, residual"[MeSH Terms] OR ("neoplasm"[All Fields] AND "residual"[All Fields]) OR "residual neoplasm"[All Fields] OR ("minimal"[All Fields] AND "residual"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "minimal residual disease"[All Fields]   | 27 003          |
| 3  | ("acute myeloblastic leukaemia"[All Fields] OR "leukemia, myeloid, acute"[MeSH Terms] OR ("leukemia"[All Fields] AND "myeloid"[All Fields] AND "acute"[All Fields]) OR "acute myeloid leukemia"[All Fields] OR ("acute"[All Fields] AND "myeloblastic"[All Fields] AND "leukemia"[All Fields]) OR "acute myeloblastic leukemia"[All Fields]) AND ("neoplasm, residual"[MeSH Terms] OR ("neoplasm"[All Fields] AND "residual"[All Fields]) OR "residual neoplasm"[All Fields] OR ("minimal"[All Fields] AND "residual"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "minimal residual disease"[All Fields])  | 2 151           |
| 4  | "azacitidine"[MeSH Terms] OR "azacitidine"[All Fields] OR "vidaza"[All Fields]   | 7 648           |
| 5  | ("acute myeloblastic leukaemia"[All Fields] OR "leukemia, myeloid, acute"[MeSH Terms] OR ("leukemia"[All Fields] AND "myeloid"[All Fields] AND "acute"[All Fields]) OR "acute myeloid leukemia"[All Fields] OR ("acute"[All Fields] AND "myeloblastic"[All Fields] AND "leukemia"[All Fields]) OR "acute myeloblastic leukemia"[All Fields]) AND ("neoplasm, residual"[MeSH Terms] OR ("neoplasm"[All Fields] AND "residual"[All Fields]) OR "residual neoplasm"[All Fields] OR ("minimal"[All Fields] AND "residual"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "minimal residual disease"[All Fields]) AND ("azacitidine"[MeSH Terms] OR "azacitidine"[All Fields] OR "vidaza"[All Fields]) | 32              |