

Arbeitsgruppe off-label-use

Abschlussbericht (Prüfbericht)

Datum: 01.01.2012

1.a Wirkstoff (INN)	Azacitidin
1.b Zugelassene Arzneimittel Handelsnamen der in der Schweiz mit diesem Wirkstoff zugelassenen Arzneimittel (ohne Berücksichtigung der Indikation) Bundesamt für Gesundheit - Spezialitätenliste	Vidaza In der Schweiz zugelassen in folgender Indikation: Behandlung des myelodysplastischen Syndroms mit hohem Risiko wie refraktäre Bi- oder Panzytopenien mit oder ohne Ringsideroblasten (RCMD, RCMD-RS) oder refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss (RAEB).
2. überprüfte Indikation	Monotherapie der akuten myeloischen Leukämie (AML)
3. Medizinische Beurteilung	
3.1 In CH für die Indikation zugelassene Arzneimittel (Alternativen)	Lanvis (Thioguanin); Methotrexat
3.2. Von PDQ (Physician Data Query, NCI), ESMO , BCCA , ASCO oder anderen Guidelines erwähnte Therapien: a) Standard	Es gibt keine Standardtherapie für das Patientenkontinuum einer möglichen Vidaza-Therapie (s. 3.5)
3.2. Von PDQ (Physician Data Query, NCI), ESMO , BCCA , ASCO oder anderen Guidelines erwähnte Therapien: b) andere	(Daunorubicin/Idarubicin) Hydroxyurea Niedrig-dosiertes Cytarabin Clofarabine Clotetazine
3.3. EMA- und FDA-Status für die Indikation a) EMA	Sekundäre AML als Folge eines MDS mit 20 bis 30% abnormalen Zellen (Blasten) im Knochenmark.
3.3. EMA- und FDA-Status für die Indikation b) FDA	AML wird nicht erwähnt, nur MDS mit Blasten (d.h. nach aktueller Klassifikation myeloische Blasten < 20%)
3.4. Für den Entscheid der Arbeitsgruppe relevante Studien	Es gibt keine eigenständige Phase III Studie zum Stellenwert von Vidaza in der AML-Behandlung (1, 2). Der Stellenwert von Vidaza in der AML Therapie beruht sehr stark auf Studien zur Behandlung von „intermediate“ bzw. „high-risk“ MDS. In der wohl prominentesten Phase III Studie (3) wurde in der genannten Indikation „best supportive care (BSC)“ gegen Vidaza verglichen. Da das Studienkonzept auf einer alten MDS Klassifikation beruhte, wurden ca. 30% aller Patienten mit einem Blastengehalt von 20-30% eingeschlossen, was heutzutage gemäss aktueller AML Klassifikation als (sekundäre) AML eingestuft wird. Damit wird in der Studie eine ungeplante, retrospektive Subgruppenanalyse zur Beurteilung von Vidaza durchgeführt. Von 113 älteren Patienten (medianes Alter 70 Jahre) unfit für intensive Chemotherapie erhielten 55 Vidaza und 58 BSC. Das

Geschäftsstelle:

	mediane Gesamtüberleben (mediane Beobachtungszeit von 20 Monaten) betrug 24,5 Monate für Vidaza und 16,0 Monate für BSC (hazard ratio = 0.47; 95% CI, 0.28 to 0.79; p = 0.005) mit einer 2-Jahresüberlebensrate von 50% im Vidaza- und 16% im BSC-Arm (p = 0.001). Zusätzlich mussten Vidaza Patienten seltener aufgrund von Komplikationen hospitalisiert werden (p < .0001). 1) Blum W, Klisovic RB, Hackanson B, et al. Phase I study of decitabine alone or in combination with valproic acid in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2007; 25:3884-3891. 2) Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, DiPersio JF. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2010;28:556-561. 3) Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2010; 28:562-569.
3.5. Medizinische Beurteilung/Kommentar	AML Patienten/innen sollten, wenn immer möglich, mit intensiven Therapieverfahren und ggf. einer Stammzelltransplantation als Konsolidation behandelt werden. Eine Indikation für den Einsatz von Azacitidin ausserhalb der zugelassenen Indikation sehe ich nur für (ältere) Patienten/innen, die intensivere Therapieverfahren nicht tolerieren bzw. für diese nicht qualifizieren (im Sinne einer Palliation). In den Studien bzw. Compassionate-Use Programm haben insbesondere ältere unbehandelte Patienten/innen mit WBC Werten $<10 \times 10^9/L$ profitiert. Der Benefit besteht in einer Krankheitsstabilisierung (ca. 40% aller Patienten) für mehrere Monate, Stabilisierung der Blutbild-/Knochenmarkparameter und einer 1-Jahresüberlebensrate von knapp 30%. Das Ansprechen war häufig unabhängig vom Knochenmark Blastengehalt. Der Benefit ist bei rasch-proliferativer AML und bei vortherapierten Patienten/innen geringer, die Komplikationsrate insbesondere aufgrund der deutlich verstärkten Myelosuppression höher. Die Dosis wird bei vortherapierten Patienten/innen häufig auf 100 mg total pro Applikation reduziert. Vereinzelt werden Zytostatika wie MTX oder Thioguanin als Monotherapie zur Blastenreduktion bei akuten Leukämien eingesetzt. Diese Substanzen wurden aber nicht in randomisierten Studien bzgl. ihrer Wirksamkeit getestet und damit kein Vorteil in Bezug auf progressionsfreies- oder Gesamtüberleben belegt. Von den Monotherapien wird Cytarabine am häufigsten bei der AML im Rahmen zur Palliation eingesetzt. Im Vergleich zu dieser Substanz konnte Vidaza in den oben zitierten Studien eine Überlegenheit präsentieren. <u>Fazit:</u> <i>Vidaza stellt bei (älteren) AML Patienten mit langsamer Krankheitsprogression unabhängig vom Blastengehalt im Knochenmark insbesondere in der Erstlinientherapie eine Therapiealternative zu anderen palliativen Monotherapien dar. Dies berücksichtigt auch das Toxizitätsprofil bzw. Komplikationsrate verschiedener Optionen in dieser Indikation. Die Therapie sollte gestoppt werden, wenn nach max. 6 Zyklen (6 Monaten) kein Ansprechen/Benefit zu verzeichnen ist.</i>
4. Ökonomische Beurteilung	

Geschäftsstelle:

4.1 Medikamentenkosten pro Monat (Publikumspreis des kostengünstigsten Präparates)	Fr. 5846.50 (bei 75 mg/m ² während 5 Tagen alle 4 Wochen)
5. Fazit	
5.1 Medizinisch (rot ¹ /grün ²)	grün (für die unter 3.5 eingeschränkte Indikation)
5. Fazit	
5.2 Ökonomisch (rot ³ /gelb ⁴ /grün ⁵)	gelb (bei Dosierung von 75 mg/ m ² während 5 Tagen alle vier Wochen)
6. Bemerkungen	

¹ Nutzen nicht erwiesen

² Nutzen erwiesen

³ Wirkstoffkosten > CHF 8'000.-/Monat. In der Regel keine Kostenübernahme durch den Versicherer

⁴ Wirkstoffkosten CHF 1'000.- bis 8'000.-/Monat. In der Regel Kostengutsprache für Behandlung bis zum Zeitpunkt der Reevaluation durch den behandelnden Onkologen.

⁵ Wirkstoffkosten < CHF 1'000.- /Monat. In der Regel Kostengutsprache ohne weitere Formalitäten.

Geschäftsstelle: