

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

#### Azacitidin til behandling av voksne pasienter med akutt myelogen leukemi (AML)

##### 1.1 Oppsummering

Metoden er både ny indikasjon, ny formulering og ny styrke av et eksisterende virkestoff (1). Metoden har MT i USA. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2).

##### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode:  
L01B C07  
Virkestoffnavn:  
Azacitidin  
Handelsnavn: NA  
Legemiddelform:  
Peroral  
MT-søker/innehaver:  
BMS (Celgene)

##### 1.3 Metodetype

- Legemiddel  
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*
- ##### 1.4 Tag (merknaed)
- Vaksine  
 Genterapi  
 Medisinsk stråling  
 Companion diagnostics  
 Annet:

##### 1.5 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

##### 1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Blod-  
beinmargs- og lymfekreft

##### 1.7 Bestillingsanbefaling

- Metodevurderinger**  
 Fullstendig metodevurdering  
 Hurtig metodevurdering (CUA)  
 Forenklet vurdering  
 Avvente bestilling  
 Ingen metodevurdering  
**Kommentar:**

##### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativ til komparator  
 Sikkerhet relativ til komparator  
 Kostnader / Ressursbruk  
 Kostnadseffektivitet  
**Kommentar:**
- Juridiske konsekvenser  
 Etske vurderinger  
 Organisatoriske konsekvenser  
 Annet

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslere. Metodevarslere som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslere og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft der umodne blodceller (myeloblaster) i beinmargen vokser og deler seg uhemmet. Den ukontrollerte celledelingen av disse umodne og lite funksjonelle cellene fortrenger og forstyrrer produksjonen av normale hvite og røde blodlegemer samt blodplater, og det oppstår beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Ved høyt antall kreftceller kan organinfiltrasjon forekomme. Som regel fremgår ikke noen klar årsak for utviklingen av AML, men det er kjent at eksponering for radioaktiv stråling, cellegift eller sigarettøyking kan være medvirkende faktorer (3, 4).

AML er en svært heterogen sykdom, der den karakteristiske overproduksjonen av umodne blodceller kan tilskrives ulike genetiske avvik som endrer de normale mekanismene for cellevekst og celledeling. Hvilke genetiske avvik som er tilstede er predikerende for prognose og til dels styrende for valg av behandling.

Det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig, og median alder ved diagnosetidspunkt er i underkant av 70 år (4). Det er usikkert hvor mange av disse som vil være aktuelle for behandling med azacitidine.

### Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av AML, oppdatert i 2019 (4). I forhold til de behandlingsmessige konsekvenser kan AML inndeles i to hovedgrupper, akutt promyelocytiske leukemi (APL) og ikke-APL. APL har spesielle genetiske avvik og krever spesiell håndtering i forhold til andre typer AML.

Behandlingen består i hovedsak av:

- 1) induksjonsbehandling med kombinasjoner av kjemoterapi, hvor målet er å oppnå tilbakegang av sykdommen,
- 2) konsoliderende behandling med legemidler og/eller stamcelletransplantasjon, med mål om å eliminere gjenværende sykdom og redusere antall kreftceller til et så lavt nivå at lengre tids sykdomsfri overlevelse kan være mulig, og
- 3) behandling ved tilbakefall eller refraktær sykdom (svarer ikke på vanlig behandling).

Foretrukket induksjonsbehandling der det er mulig er intensiv kjemoterapi i henhold til 3+7-regimet (cytotoksisk antibiotika av antrasyklintypen dag 1-3 + cytarabin 200 mg/m<sup>2</sup> dag 1-7). Eldre pasienter eller pasienter med andre alvorlige sykdommer som gjør at de ikke tåler intensiv behandling tilbys behandling som sannsynligvis ikke vil gi fullstendig tilbakegang av kreften, men som forhåpentligvis kan stabilisere sykdommen og gi akseptabel livskvalitet for en tidsbegrenset periode. Blant slik ikke-intensiv behandling angis azacitidin som førstevalg, særlig for pasienter med ugunstige genetiske avvik. Andre alternativer er decitabine eller lavdose cytarabin (LDAC). (4)

### Virkningsmekanisme

Det antas at azacitidin utøver sine antineoplastiske effekter ved flere mekanismer, inkludert cytotoksitet mot abnorme hematopoetiske celler i benmargen og hypometylering av DNA. De cytotoksiske effektene av azacitidin kan være et resultat av flere mekanismer, inkludert hemming av DNA, RNA og proteinsyntese, inkorporering i RNA og DNA og aktivering av veier for DNA-skade.

### Tidligere godkjent indikasjon

Azacitidin har tidligere godkjent indikasjon for formuleringen 'pulver til injeksjonsvæske', samt annen dosestyrke: Til behandling av voksne pasienter som ikke kvalifiserer for hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) med:

- mellomstadium-2 og høyrisiko myelodysplastiske syndromer (MDS) i henhold til International Prognostic Scoring System (IPSS),
- kronisk myelomonocytisk leukemi (KMML) med 10-29 % margblaster uten myeloproliferativ sykdom,
- akutt myelogen leukemi (AML) med 20-30 % blaster og multilineær dysplasi i henhold til Verdens helseorganisasjons (WHO)-klassifisering,
- AML med > 30 % margblaster i henhold til WHO-klassifiseringen.

### Mulig indikasjon

Til behandling av voksne pasienter med AML som oppnår komplett respons (CR) etter induksjonsbehandling, med eller uten konsolideringsbehandling, og som ikke har gjennomgått stamcelletransplantasjon (ref. innspill fra MT-innehaver).

### Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)  
 Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)

Kommentar fra FHI:

## 3. Dokumentasjonsgrunnlag

### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter over 55 år med AML, som har oppnådd komplett respons etter induksjonsbehandling, med eller uten konsolideringsbehandling (n=427)	Azacitidine 300 mg 14 dager på, 14 dager av (28 dagers behandlingssyklus)	Placebo	Primærutfallsmål: Totaloverlevelse (OS)  Sekundærutfallsmål: Tilbakefallsoverlevelse (RFS) Komplett respons (CR)	<a href="#">NCT01757535</a> Fase III (QUAZAR AML-001)	Desember 2021

### 3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering ( <a href="#">ID2019_31</a> )
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt ( <a href="#">NICE TA218</a> )
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel innenfor indikasjonen ( <a href="#">ID2020_087</a> ).

## 4. Referanser

1. European Medicines Agency (hentet 06.10.2020, Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-14-17-september-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-14-17-september-2020_en.pdf))
2. Specialist Pharmacy Services (hentet 06.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/azacitidine/>
3. Legemiddelhåndboken, akutt myelogen leukemi (hentet 06.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/akutt-myelogen-leukemi/>
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, Helsedirektoratet (oppdatert 31.januar 2019) (hentet 06.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/kreft/maligne-blodsykdommer>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.11.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden