



## Oral beredning av azacitidin, CC-486 (Onureg), som underhållsbehandling vid akut myeloisk leukemi

Tidig bedömningsrapport 2021-04-26

Läkemedlet	
<b>Substans (läkemedel)</b>	Azacitidin
<b>Nyhetsbeskrivning</b>	Peroral beredning för underhållsbehandling. Azacitidin är tidigare godkänt för subkutan administrering.
<b>Klassificering</b>	ATC-kod: L01BC07
<b>Företag</b>	Bristol-Myers Squibb, Celgene
<b>Indikation, förväntad</b>	Vuxna patienter med akut myeloisk leukemi, AML, som efter induktionsterapi (med eller utan konsolideringsbehandling) svarar med komplett remission eller komplett remission med inkomplett återhämtning av blodceller och som inte är kandidater för hematopoetisk stamcellstransplantation [1].
<b>Verkningsmekanism</b>	CC-486 är en cytidinnukleosidanalogue som inkorporeras i DNA och RNA. Den antineoplastiska effekten anses vara DNA-hypometylering och direkt cytotoxisk effekt på abnorma hematopoetiska celler i benmärgen. DNA-hypometylering anses återställa den normala genfunktionen som är avgörande för differentiering och proliferation [2].
<b>Dosering, förväntad</b>	300 mg x 1 peroralt under 14 dagar per 28 dagars cykel fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet.
<b>Administreringsätt</b>	Som tablett per os.
<b>Regulatorisk information</b>	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020–05 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2021–03 PRIME: <input type="checkbox"/> Säriläkemedelsstatus EU: <input type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> USA
<b>Berörd vårdverksamhet</b>	Hematologer, onkologer.
<b>Försäljningsätt</b>	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
<b>Läkemedelskostnad</b>	Prisuppgifter för Sverige föreligger ej, men i USA där denna produkt är godkänd anges ett pris av 22 098 \$ för 14 tabletter à 300 mg [3]. Med nuvarande växelkurs (8,83) skulle det motsvara en årskostnad på cirka 2,3 miljoner SEK.  Enligt FASS.se är den subkutana beredningen av azacitidin ett utbytbart läkemedel utanför förmånen. På en apotekskedja anges ett pris för den subkutana beredningen av Vidaza (Pulver till injektionsvätska, suspension 25 mg/ml Azacitidin) 4 milliliter rekonstituerad, Injektionsflaska) 4 299,50 kr.  I Sverige och övriga Norden ges Vidaza som subkutan injektion i dosen 100 mg/m <sup>2</sup> , maximalt 200 mg/dag, under fem dagar var fjärde vecka.



	(Ref NMDS vårdprogram). Det ger en maximal kostnad för en individ på 43 000 SEK per cykel eller cirka 560 000 SEK för ett år.
<b>Annan påverkan</b>	Utöver en ökad kostnad för läkemedlet ses ingen annan påverkan.
<b>Sjukdomen</b>	
<b>Förekomst</b>	<p><b>Antal patienter aktuella för behandlingen:</b></p> <p>I Sverige diagnostiseras varje år cirka 350 vuxna personer med akut myeloisk leukemi, AML, vilket motsvarar en incidens av 3–4 fall per 100 000 invånare och år. AML förekommer i alla åldrar, men incidensen ökar med stigande ålder och medianåldern vid diagnos är 71 år. Prevalensen AML i Sverige har beräknats till 13,7 per 100 000 invånare [4].</p> <p>Hur många patienter som kan bli aktuella för CC-486 beror på antalet patienter med AML som når komplett remission och som inte är aktuella för hematopoetisk stamcellstransplantation.</p>
<b>Sjukdomens svårighetsgrad</b>	Resultaten vid behandling av äldre patienter med AML är betydligt sämre än hos yngre. Uppdaterade svenska AML-registerdata visar att 3-års överlevnaden har förbättrats till cirka 25 procent för åldern 65–69 år, men kvarstår kring 10 procent för åldern 70–74 år, 7 procent för åldern 75–79 år och nära 0 procent för åldern 80 år och äldre [4].
<b>Nuvarande behandling</b>	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p><b>Behandlingsriktlinjer:</b></p> <p>Slutgiltig diagnos av AML, inklusive korrekt subklassificering och riskstratifiering, innebär en sammanvägning av sjukhistoria (tidigare cytostatika- eller strålbehandling, MDS eller MPN), morfologi, immunfenotyp samt cytogenetiska och molekyllärgenetiska fynd där NGS-baserade genpaneler nu ingår i diagnostiken.</p> <p>Flera nya läkemedel och behandlingsprotokoll vid AML finns nu tillgängliga. Patienter bör om möjligt erbjudas inklusion i ett lämpligt studieprotokoll.</p> <p>Hos majoriteten av AML-patienterna upp till 75 års ålder bör man överväga remissionssyftande behandling. Hypometylerande behandling med (subkutant) azacitidin är ett alternativ för patienter som inte är aktuella för induktionsbehandling.</p> <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Regionala cancercentrum i samverkan. Akut myeloisk leukemi (AML) Nationellt vårdprogram 2019-04-29 Version: 4.1 2019 [4]  <a href="https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/aml/varldprogram/nationellt-varldprogram-akut-myeloisk-leukemi-aml.pdf">https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/aml/varldprogram/nationellt-varldprogram-akut-myeloisk-leukemi-aml.pdf</a></p>



Vetenskaplig dokumentation	
	<b>Quazar AML-001 NCT0175753 [5, 6]</b>
<b>Typ av studie</b>	Fas III, randomiserad, dubbelblind
<b>Status</b>	pågående
<b>Antal patienter</b>	472
<b>Patientpopulation</b> Inklusion, urval	Ålder $\geq$ 55 år, med AML (de novo eller sekundärt) som svarat på induktions-kemoterapi med komplett remission (CR) eller CR med inkomplett återhämtning av blodceller (CRI). ECOG $\leq$ 3
Exklusion, urval	Kandidat för hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)
<b>Interventionsbehandling</b>	300 mg en gång dagligen under 14 dagar av 28 dagars cykel.
<b>Jämförelsearm</b>	placebo
<b>Resultat</b> Primär utfallsvariabel	<b>Totalöverlevnad (overall survival, OS)</b> <b>CC-486:</b> 24,7 månader (median) (95% KI: 18,7–30,5) <b>Placebo:</b> 14,8 månader (median) (95% CI: 11,7–17,6) HR 0,69 (95% KI, 0,55–0,86; P = 0,0009)
Sekundär utfallsvariabel (urval)	<b>Återfallsfri överlevnad (relaps free survival, RFS)</b> <b>CC-486:</b> 10,2 månader <b>Placebo:</b> 4,8 månader HR 0,65 (95% KI, 0,52–0,81; P = 0,0001) Livskvalitet HRQoL ingen skillnad jämfört med placebo
<b>Säkerhet</b>	<b>Allvarliga biverkningar (SAE):</b> CC-486: 34% Placebo: 25% Infektioner (SAE) CC-486: 17% Placebo 8% <b>Studieavbrott på grund av biverkningar</b> CC-486: 12% Placebo: 5% <b>Studieavbrott pga GI-biverkningar</b> CC-486: 5% Placebo 0,4% <b>Biverkningar grad 3–4</b> CC-486: 72% Placebo: 63% <b>Hematologiska biverkningar grad 3–4</b> Neutropeni CC-486: 41% Placebo 24% Trombocytopeni CC-486: 23% Placebo: 22% Anemi CC-486: 14% Placebo: 13%
<b>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</b>	Den jämförande behandling som hade varit mest informativ för bedömningen av CC-486 är den subkutana beredningen av samma substans. Även om det finns studier på patienter med AML och den subkutana beredningen är det svårt att värdera huruvida den perorala administreringen medför en bättre effekt.



Pipeline	
<b>Andra läkemedel med indikationen</b>	<p>Enligt Pharmaprojects utvecklar även företaget Pharmion en oral beredning av azacitidin för behandling av AML och myelodysplastiskt syndrom (MDS).</p> <p>Följande substanser befinner sig i pipeline på indikationen AML: <b>Pre-registrering:</b> KX2-391</p> <p><b>Fas-III:</b> ASTX-030, cediranib, crenolanib, devimistat, donafenib, dovitinib, entinostat, givinostat, napabucasin, novonex (oral), pacritinib</p> <p><b>Fas-II:</b> ASTX-660, alisertib, antroquinonol, APG-115, APG-2575, AT-406, bemcentinib, bomedemstat, brequinar, CCS-1477, CFI-400945, COTI-2, dactolisib, domatinostat, DS-1001, eltanexor, entospletinib, EPZ-015666, FF-10101, FF-10501-01, HM-43239, HMPL-523, ladademstat, idasanutlin, indoximod, ivaltinostat, KRT-232, ningetinib, NMS-P948, olutasidenib, ONC-201, onvansertib, OTS-167, PLX-2853, PNT-737, seklidemstat, telaglenastat, tioureidobutyronitrid, tipifarnib, tosedostat, trikiribinefosfat, ulixertinib, valemestostat</p>
<b>Andra indikationer för läkemedlet</b>	<p>Perifert T-cellslymfom Fas II [7]</p> <p>Kronisk myeloisk leukemi, myelodysplastiskt syndrom Fas-II [8, 9], Fas-III [10]</p> <p>Nasofarynxcancer Fas-II [11], icke-småcellig lungcancer Fas-II [12, 13]</p> <p>Bröstcancer Fas-II [14]</p> <p>Ovarialcancer Fas-II [15]</p> <p>Avancerade solida tumörer Fas-II [16].</p>
Övrigt	
–	
Författare	
<p>Carl-Olav Stiller Docent, överläkare Klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm</p> <p>Jävsdeklaration har lämnats.</p>	



## Referenser

1. FDA. *FDA approves Onureg (azacitidine tablets) for acute myeloid leukemia*. 2020 [cited 2020-10-19]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-onureg-azacitidine-tablets-acute-myeloid-leukemia>.
2. FDA label. *ONUREG (azacitidine) tablets, for oral use* 2020 [cited 2020-10-19]; Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/214120s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214120s000lbl.pdf).
3. [www.drugs.com](http://www.drugs.com). *Onureg Prices, Coupons and Patient Assistance Programs*. 2020 [cited 2020-10-29]; Available from: <https://www.drugs.com/price-guide/onureg>.
4. Regionala cancercentrum i samverkan. *Akut myeloisk leukemi (AML) Nationellt vårdprogram 2019-04-29 Version: 4.1* 2019 [cited 2020-10-19]; Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/aml/vardprogram/nationellt-vardprogram-akut-myeloisk-leukemi-aml.pdf>.
5. clinicaltrials.gov. *NCT01757535 Efficacy of Oral Azacitidine Plus Best Supportive Care as Maintenance Therapy in Subjects With Acute Myeloid Leukemia in Complete Remission (QUAZAR AML-001)*. 2019 [cited 2020-10-19]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01757535?term=CC-486&cond=AML&draw=2&rank=6>.
6. Wei, A.H., et al., *The QUAZAR AML-001 Maintenance Trial: Results of a Phase III International, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of CC-486 (Oral Formulation of Azacitidine) in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission*. *Blood*, 2019. **134** (Supplement\_2) <https://doi.org/10.1182/blood-2019-132405>; p. LBA-3 och ppt för presentation denna studie på American Society of Hematology (ASH) 2019. Tillhandahållen av Celgene.
7. Clinicaltrials.gov. *NCT03542266 CC486-CHOP in Patients With Previously Untreated Peripheral T-cell Lymphoma*. 2020 [cited 2020-10-29]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03542266?term=CC-486&draw=1&rank=8>.
8. Clinicaltrials.gov. *NCT04173533 Randomised Study of Oral Azacitidine vs Placebo Maintenance in AML or MDS Patients After Allo-SCT (AMADEUS)*. 2019 [cited 2020-10-19]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04173533?term=CC486&cond=AML&draw=2&rank=2>.
9. Clinicaltrials.gov. *NCT02281084 Safety and Efficacy Study of CC-486 in Subjects With Myelodysplastic Syndromes*. 2020 [cited 2020-10-29]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02281084?term=CC-486&draw=1&rank=13>.
10. Clinicaltrials.gov. *NCT01566695 The Efficacy and Safety of Oral Azacitidine Plus Best Supportive Care Versus Placebo and Best Supportive Care in Subjects With Red Blood Cell (RBC) Transfusion-Dependent Anemia and Thrombocytopenia Due to International Prognostic Scoring System (IPSS) Low Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)*. 2020 [cited 2020-10-29]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01566695?term=CC-486&draw=1&rank=27>.
11. Clinicaltrials.gov. *NCT02269943 Safety and Efficacy of CC-486 in Previously Treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma*. 2018 [cited 2020-10-29]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02269943?term=CC-486&draw=2&rank=2>.



12. Clinicaltrials.gov. *NCT02546986 Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer*. 2020 [cited 2020-10-29]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02546986?term=CC-486&draw=1&rank=4>.
13. Clinicaltrials.gov. *NCT02250326 Safety and Efficacy Study of Nab<sup>®</sup>-Paclitaxel With CC-486 or Nab<sup>®</sup>-Paclitaxel With Durvalumab, and Nab<sup>®</sup>-Paclitaxel Monotherapy as Second/Third-line Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer (abound2L+)*. 2019 [cited 2020-10-29]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02250326?term=CC-486&draw=1&rank=11>.
14. Clinicaltrials.gov. *NCT02374099 Study to Assess the Efficacy and Safety of the Epigenetic Modifying Effects of CC-486 (Oral Azacitidine) in Combination With Fulvestrant*. 2018 [cited 2020-10-29]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02374099?term=CC-486&draw=1&rank=5>.
15. Clinicaltrials.gov. *NCT02900560 Study of Pembrolizumab With or Without CC-486 in Patients With Platinum-resistant Ovarian Cancer*. 2020 [cited 2020-10-29]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02900560?term=CC-486&draw=1&rank=10>.
16. Clinicaltrials.gov. *NCT02811497 Study of Azacitidine and Durvalumab in Advanced Solid Tumors (METADUR)*. 2019 [cited 2020-10-29]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02811497?term=CC-486&draw=1&rank=25>.

## Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad ([johanna.glad@skane.se](mailto:johanna.glad@skane.se)), Region Skåne.