



EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento	: Azacitidina 100mg polvo para inyección
Indicación/Condición Clínica	: Síndromes mielodisplásicos

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

– Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación:

Food and Drug Administration (FDA): (Mayo 2004)¹

Está indicado en los siguientes subtipos de Síndromes mielodisplásicos según la clasificación French-American-British (FAB):

- Anemia refractaria (RA)
- Anemia refractaria con sideroblastos (RARS), si requiere transfusiones sanguíneas o acompañado por neutropenia o trombocitopenia.
- Anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB)
- Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (RAEB-T) y;
- Leucemia mielomonocítica crónica.

European Medicines Agency (EMA): (Diciembre 2008)²

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que no se consideran aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen:

- Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS).
- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con el 10 al 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.
- Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilinea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

– Dosis y administración:

La dosis inicial recomendada para el primer ciclo de tratamiento, para todos los pacientes, independientemente de los valores hematológicos iniciales, es de 75mg/m² de superficie corporal, inyectada por vía subcutánea, diariamente, durante siete días, seguido de un periodo de reposo de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días)^{1,2}.

¹ Food and Drug Administration (FDA). VIDAZA® (Azacitidin) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2013]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

² European Medicines Agency (EMA). VIDAZA® (Azacitidin) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2013]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.



Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento durante un mínimo de seis ciclos.

2.1 EFICACIA

- AZA-001.³ Fenaux et al. 2009. Este estudio se llevó a cabo debido a las deficiencias metodológicas del ensayo CALGB 9221 por lo que la FDA y la EMA obligaron a realizar un nuevo ensayo en el que se incluyeron 358 pacientes con SMD, éste es el ensayo AZA-001 y que ha sido el ensayo pivotal para la aprobación de azacitidina en SMD por parte de la EMA.

Se trata de un estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado, paralelo, abierto y controlado en pacientes > 18 años con síndrome mielodisplásicos de alto riesgo: AREB, AREB-t o LMMC con IPSS (Índice pronóstico internacional) intermedio-2 o alto riesgo, que fueron aleatorizados a recibir:

Grupo de tratamiento (179 pacientes): Azacitidina 75mg/m² durante 7 días y 21 días de descanso (ciclo cada 28 días) + mejor tratamiento de soporte.

Grupo control (179 pacientes): Tratamiento convencional: Mejor tratamiento de soporte solo (n=105), citarabina bajas dosis (n=49) o quimioterapia intensiva (n=25) a elección del investigador previa a la randomización.

- Terapia de soporte consistente en transfusiones, tratamiento antibiótico y Factor estimulante de colonias si fuera necesario
- Citarabina dosis bajas: 20mg/m² x 14 d cada 28 días s.c.
- QT estándar: Ara-C: 100-200mg/m² x 7d + daunorubicina, idarubicina o mitoxantrona x 3d; ciclos de 28 días.

La variable principal de eficacia: Supervivencia global (meses).

- El tratamiento con azacitidina se asoció a una mediana de supervivencia global de 24.46 meses, en comparación con 15.02 meses en el caso de los que recibieron el tratamiento convencional, una diferencia de 9.4 meses (HR 0,58; IC 95%: 0.43-0.77; p=0.0001).
- La tasa de supervivencia a los dos años fueron del 50,8% en el caso de los pacientes tratados con azacitidina, en comparación con el 26.2% de los pacientes que recibieron tratamiento convencional (p<0.0001). (NNT=4, es decir, hay que tratar a 4 pacientes con azacitidina para que un paciente sobreviva al menos 2 años).

Las variables secundarias de eficacia: Tiempo hasta transformación de leucemia mieloide aguda, respuesta hematológica y citogénica.

- Tiempo hasta la transformación de leucemia mieloide aguda fue de 17.8 meses en el grupo azacitidina comparado con 11.5 meses en el grupo de tratamiento convencional, una mejoría de 6,3 meses (HR 0.50; IC 95% 0.35-0.70; p<0.0001). Sin embargo cabe señalar que estos datos no coinciden con el informe EPAR de la EMA (13 meses en el grupo azacitidina y 7.6 meses en los pacientes que recibieron tratamiento convencional, una mejoría de 5,4 meses). Los resultados del subgrupo mostraron una diferencia significativa en el tiempo hasta la transformación de LMA para azacitidina versus mejor cuidado de soporte. Sin embargo, no

³ AZA-001: Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. The Lancet Oncology 2009; 10: 223-324.



hubo diferencia significativa en las comparaciones de azacitidina con dosis bajas de citarabina o quimioterapia intensiva.

	BSC only (n=222)				Low-dose cytarabine (n=94)				Intensive chemotherapy (n=42)			
	Azacitidine (n=117)	BSC (n=105)	HR (95%CI)	pvalue	Azacitidine (n=45)	Low-dose cytarabine (n=49)	HR (95%CI)	pvalue	Azacitidine (n=17)	Intensive chemotherapy (n=25)	HR (95%CI)	pvalue
Overall survival (months)	21.1 (10.5-NR)	11.5 (5.7-NR)	0.58 (0.40-0.85)	0.0045	24.5 (8.4-34.7)	15.3 (4.9-25.8)	0.36 (0.20-0.65)	0.0006	25.1 (10.0-NR)	15.7 (8.2-24.1)	0.76 (0.33-1.74)	0.51
Time to transformation to AML (months)	15.0 (8.8-27.6)	10.1 (3.9-19.8)	0.41 (0.27-0.63)	<0.0001	15.0 (7.3-25.5)	14.5 (4.9-19.2)	0.55 (0.28-1.11)	0.097	23.1 (6.4-25.4)	10.7 (4.6-15.4)	0.48 (0.16-1.45)	0.19

Data are median (IQR). Hazard ratios calculated with stratified Cox proportional hazards model adjusted for treatment, subgroup, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, lactate dehydrogenase, haemoglobin, number of previous red-blood-cell transfusions, and presence or absence of cytogenetic -7/del(7q) abnormality. No subgroup-by-treatment interactions were significant (p>0.20). BSC=best supportive care. NR=not reached. HR=hazard ratio. AML=acute myeloid leukaemia.

Table 2: Overall survival and time to progression to acute myeloid leukaemia comparison for groups according to investigator preselection

- La proporción de pacientes con remisión completa y parcial fue significativamente alta en el grupo de azacitidina que el grupo del tratamiento convencional. En el análisis de subgrupos la remisión completa con azacitidina fue significativamente alto con ya sea el mejor cuidado de soporte o bajas dosis de citarabina pero no altas con quimioterapia intensiva.

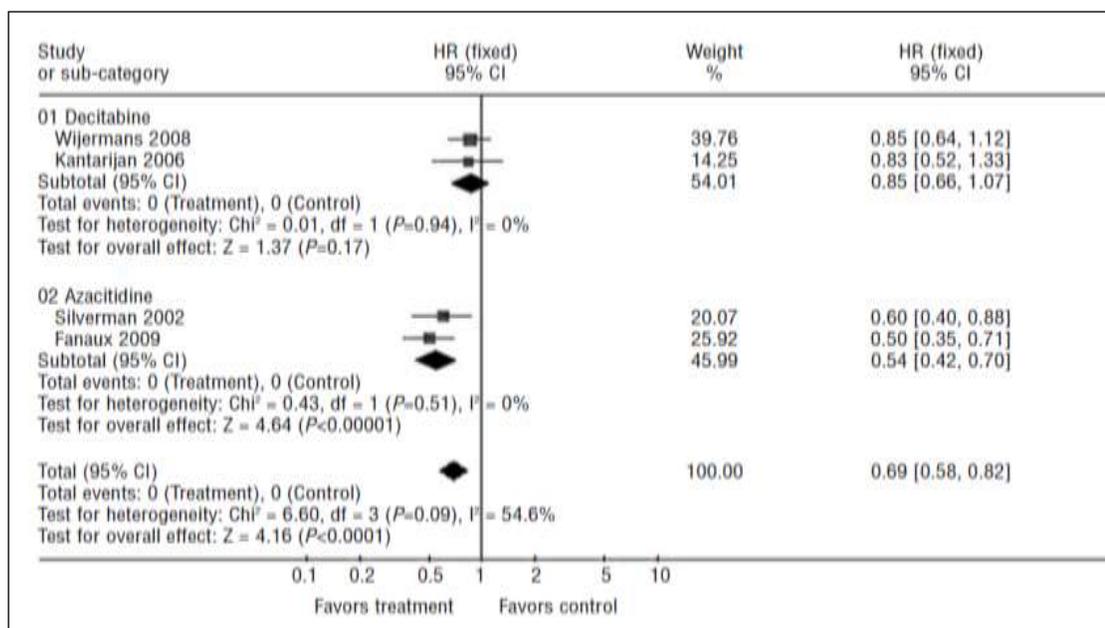
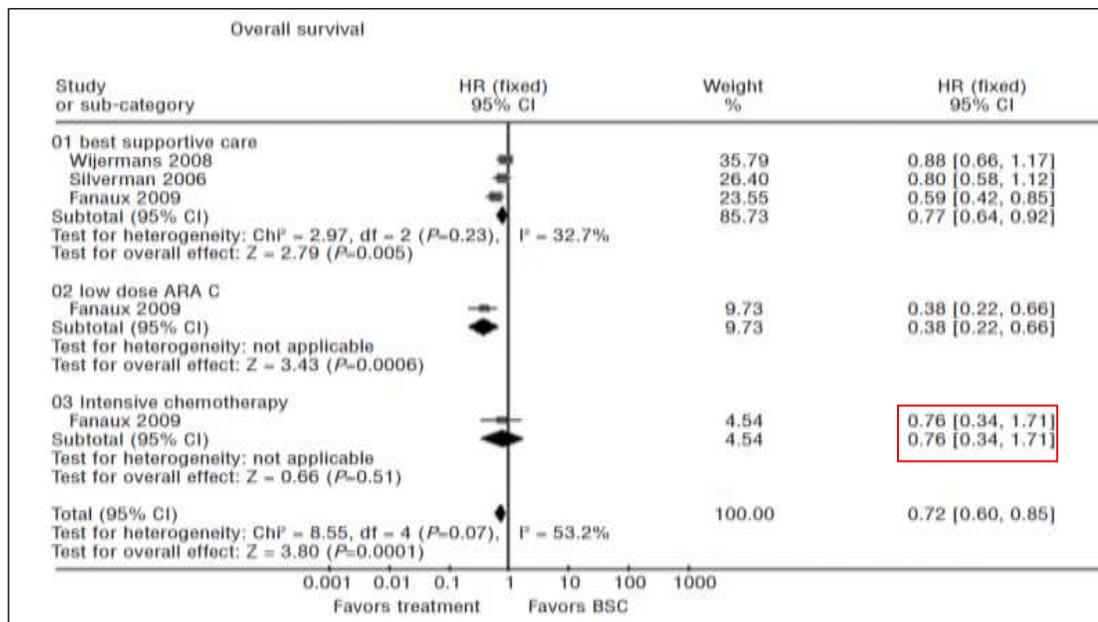
	Total ITT (n=358)			BSC only (n=222)			Low-dose cytarabine (n=94)			Intensive chemotherapy (n=42)		
	Azacitidine (n=179)	CCR (n=179)	pvalue*	Azacitidine (n=117)	BSC (n=105)	pvalue*	Azacitidine (n=45)	Low-dose cytarabine (n=49)	pvalue*	Azacitidine (n=17)	Intensive chemotherapy (n=25)	pvalue*
Haematological response												
Any remission	51 (29%)	21 (12%)	0.0001	32 (27%)	5 (5%)	<0.0001	14 (31%)	6 (12%)	0.042	5 (29%)	10 (40%)	0.53
Complete remission	30 (17%)	14 (8%)	0.015	14 (12%)	1 (1%)	0.0008	11 (24%)	4 (8%)	0.047	5 (29%)	9 (36%)	0.75
Partial remission	21 (12%)	7 (4%)	0.0094	18 (15%)	4 (4%)	0.0058	3 (7%)	2 (4%)	0.67	0	1 (4%)	1.00
Stable disease	75 (42%)	65 (36%)	0.33	52 (44%)	41 (39%)	0.50	15 (33%)	18 (37%)	0.83	8 (47%)	6 (24%)	0.18

- Gurion, et al 2009.⁴ realizaron un meta-análisis y revisión sistemática de estudios controlados aleatorizados que comparaban el tratamiento con agentes hipometilantes (azacitidina, decitabina) y el tratamiento convencional, por ejemplo: mejor cuidado de soporte o quimioterapia en pacientes con SMD. Fueron seleccionados 4 estudios que incluían 952 pacientes que analizaron el efecto de azacitidina y decitabina. El tratamiento con agentes hipometilantes mejoró significativamente la supervivencia global (HR: 0,66; IC95% 0.55-0.82; 3 ensayos) y el tiempo de transformación a LMA o muerte (HR 0.69; IC95% 0.58-0.82; 4 ensayos). En el análisis de subgrupos según el tipo de medicamento estos beneficios podrían ser mostrados para azacitidina pero no para decitabina. Cabe

⁴ Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P, and Shpilberg O. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome - a systematic review and meta-analysis. Haematologica. 2010; 95:303-310. doi:10.3324/haematol.2009.010611



señalar que uno de los dos estudios con azacitidina incluidos en el meta-análisis es el estudio AZA-001.



EXPERIENCIAS CON EL USO DE AZACITIDINA

- Ozbalak et al. 2011.⁵ En un estudio retrospectivo, reportaron los resultados de 25 pacientes "vida real" con síndrome mielodisplásicos, leucemia mielomonocítica crónica o leucemia mieloide aguda tratados con azacitidina entre 2005 y 2009, todos los pacientes cumplieron el criterio de la OMS para SMD y LMA. No fueron

⁵ Ozbalak M, Cetiner M, Bekoz H, et al. Azacitidine has limited activity in "real life" patients with MDS and AML:a single centre experience. Hematol Oncol (2011)



considerados criterios de selección diferentes al diagnóstico. La tasa de respuesta completa (RC) fue observada en tres de los 25 pacientes (12%) con una mediana de duración de RC de 5 meses (4-6 meses). Siete pacientes (28%) tuvieron mono- o bi mejora en el linaje hematológico y 15 pacientes (60%) no mostraron respuesta morfológica ni hematológica. Entre los 17 pacientes sin LMA, la mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento con Azacitidina hasta la transformación a LMA fue de 10 meses (4-15 meses). La tasa de mortalidad global fue del 72%. Todos los pacientes (N=8) con LMA murieron. La tasa de mortalidad entre los pacientes sin LMA fue de 59%. A diferencia de los resultados de los ensayos clínicos, los datos muestran que Azacitidina tiene una actividad limitada en pacientes 'vida real' con SMD y LMA. Los autores concluyen que es obvio que Azacitidina pueden inducir respuestas completas o parciales en un considerable número de pacientes con SMD, pero las respuestas no son por lo general duraderas como hemos observado en nuestros pacientes.

2.2 SEGURIDAD

- AZA-001.⁶ Fenau et al. 2009. Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia con el tratamiento con azacitidina fueron reacciones hematológicas trombocitopenia y neutropenia (generalmente de grado 3 o 4). Durante los tres primeros meses de tratamiento ocurrieron 11% (20/179) muertes con el grupo azacitidina vs 9% (9/179) en el grupo de tratamiento convencional que fueron atribuidas al tratamiento.

	Total ITT (n=358)		BSC only (N=222)		Low-dose cytarabine (N=94)		Intensive chemotherapy (N=42)	
	Azacitidine (n=179)	Conventional care (n=179)	Azacitidine (n=117)	BSC (n=105)	Azacitidine (n=45)	Low-dose cytarabine (n=49)	Azacitidine (n=17)	Intensive chemotherapy (n=25)
Deaths	82 (46%)	113 (63%)	53 (45%)	66 (63%)	20 (44%)	31 (63%)	9 (53%)	16 (64%)
Deaths during first 3 months* of treatment	20 (11%)	16 (9%)	13 (11%)	9 (9%)	5 (11%)	7 (14%)	2 (12%)	0
Safety population	175	165	114	102	45	44	16	19
Discontinuation before study completion due to haematological adverse events†	8 (5%)	4 (2%)	3 (3%)	2 (2%)	4 (9%)	2 (5%)	1 (6%)	0
Grade 3 or 4 toxicity‡								
Neutropenia	159 (91%)	126 (76%)	104 (91%)	70 (69%)	40 (89%)	39 (89%)	15 (94%)	17 (90%)
Thrombocytopenia	149 (85%)	132 (80%)	93 (82%)	72 (71%)	42 (93%)	42 (96%)	14 (88%)	18 (95%)
Anaemia	100 (57%)	112 (68%)	62 (54%)	67 (66%)	29 (64%)	34 (77%)	9 (56%)	11 (58%)
Baseline grade 0-2 progressed to grade 3 or 4 during treatment‡								
Neutropenia	67/80 (84%)	46/76 (61%)	45/53 (85%)	22/46 (48%)	14/18 (78%)	19/24 (79%)	8/9 (89%)	5/6 (83%)
Thrombocytopenia	72/97 (74%)	68/94 (72%)	49/69 (71%)	29/54 (54%)	17/20 (85%)	29/30 (97%)	6/8 (75%)	10/10 (100%)
Anaemia	84/156 (54%)	83/130 (64%)	52/103 (51%)	48/79 (61%)	25/40 (63%)	28/37 (76%)	7/13 (54%)	7/14 (50%)

Data are number (%) or number/number with data (%). *3 months = 91 days. † Study completion defined as 12 months after the last patient was randomised. ‡ National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria toxicities based on laboratory data.

Table 4: Deaths, discontinuations, and grade 3 or 4 haematological toxicity by treatment group and investigator preselection

- La revisión sistemática⁷ reportó una mayor tasa de eventos adversos grado 3/4 con el uso de azacitidina y decitabina.

⁶ AZA-001: Fenau P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. The Lancet Oncology 2009; 10: 223-324.

⁷ Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P, and Shpilberg O. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome - a systematic review and meta-analysis. Haematologica. 2010; 95:303-310. doi:10.3324/haematol.2009.010611



2.3 REGISTROS

A Enero 2013⁸

Medicamento	Nº de Registros Sanitarios vigentes
Azacitidina 100mg inyectable	1
Citarabina 100mg inyectable	5
Citarabina 500mg inyectable	6
Daunorubicina 20mg inyectable	2

2.4 COSTO

Medicamento	Precios (S/.)
Azacitidina 100mg inyectable	1904.00
Citarabina 100mg inyectable	12.26

III. CONCLUSIÓN

En base a la información revisada respecto a Azacitidina 100mg inyectable para síndromes mielodisplásicos, el Equipo Técnico no considera su inclusión en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME vigente. A la fecha existen pocos estudios respecto a su eficacia así como limitada información sobre su seguridad, aparentemente presenta indicios de mejora en la sobrevida sin embargo se requiere de mayor evidencia para poder evaluar el uso de este medicamento en la indicación solicitada.

Recomendamos que la DIGEMID al amparo del Art. 6.14 de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA tenga en consideración estas conclusiones para la opinión sustentada sobre este medicamento.

⁸ Sistema integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. [Fecha de consulta: Enero 2013]