

**INFORME TÉCNICO UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA**

Proceso:	Revisión de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Azacitidina 100mg inyectable
Indicación específica:	Leucemia Mieloide Aguda de reciente diagnóstico no elegibles para quimioterapia intensa
Institución que lo solicita:	ESSALUD
Número de casos anuales:	No específica

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Azacitidina
Formulación propuesta para inclusión	Azacitidina 100mg inyectable
Verificación de Registro Sanitario¹:	Cuenta con 04 registros sanitarios
Alternativas en el PNUME²:	-----

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**a. PREGUNTA CLÍNICA**

¿En pacientes con leucemia mieloide aguda de reciente diagnóstico no elegible para quimioterapia intensiva, el tratamiento con azacitidina 100 mg inyectable es más eficaz y seguro que el tratamiento de soporte?

P	Pacientes con leucemia mieloide aguda de reciente diagnóstico no elegibles para quimioterapia intensiva
I	Azacitidina 100mg inyectable
C	Tratamiento de soporte
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Eventos adversos Calidad de vida

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**Tipos de estudios:**

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso diciembre 2016.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Diciembre 2016.

³ Haynes B: Of studies, Synthesis, Synopses, Summaries and Systems; the 5S's evolution of information services for evidence-based health care decisions, *Evidence Based Nursing*. 2007; 10: 6-7.



- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta abril 2017

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed, sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	("acute myeloid leukemia" OR "aml" OR "acute non-lymphocytic leukemia" OR "acute granulocytic leukemia" OR "acute myeloblastic leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) AND ("nsc 102816" OR vidaza OR azacitidine OR "Azacitidine"[Mesh]) Filtros: Randomized Controlled Trial: 42 Meta-Analysis: 0 Systematic Reviews: 2	0 RS 0 MET 2 ECAs

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La leucemia es un tipo de cáncer de la sangre. Hay diferentes formas de leucemia, dependiendo del tipo de glóbulo sanguíneo que resulte afectado. La palabra aguda describe una progresión rápida y la palabra mieloblástica denota su origen a partir de los mielocitos, células inmaduras que normalmente se convierten en eritrocitos, leucocitos o trombocitos maduros. En la leucemia mieloide aguda, la médula espinal produce demasiados glóbulos sanguíneos inmaduros que no llegan a madurar. Los trombocitos desempeñan una función de crítica importancia en la interrupción de las hemorragias, mientras que los eritrocitos sirven para proporcionar oxígeno a todas las células del cuerpo. El exceso de la producción de mielocitos inmaduros en la médula ósea impide, en última instancia, la producción normal de eritrocitos, lo cual deriva en anemia y en la



reducción de la producción de trombocitos o trombocitopenia. Los pacientes con leucemia mieloide aguda suelen buscar atención médica debido a la falta de energía y a la fatiga producida por la anemia, o a las hemorragias o los hematomas debidos a la falta de trombocitos. Sin suficientes leucocitos con funcionamiento normal, el sistema inmunitario del organismo también se debilita y se vuelve propenso a las infecciones. Otros síntomas incluyen fiebre, disnea y dolor de huesos. En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes, aunque no todos, presentan una cifra de leucocitos que supera la cantidad normal.⁴

Para un diagnóstico de la leucemia mieloide aguda por lo general se requiere tener al menos un 20% de blastos en la médula o la sangre. También puede ser diagnosticada si se descubre que los blastos contienen un cambio cromosómico que ocurre solamente en un tipo específico de leucemia mieloide aguda, aun si el porcentaje no alcanza el 20%.⁵

La Organización Mundial de la Salud en el 2016 realiza una nueva revisión de las neoplasias mieloides y leucemia aguda, en esta revisión clasifica a la leucemia mieloide aguda en varios grupos:⁶

- LMA con ciertas anomalías genéticas
- LMA con cambios relacionados con mielodisplasia:
 - Antecedentes de síndrome mielodisplásico
 - Anomalía citogénica relacionada con el síndrome mielodisplásico
 - Displasia multilineaje.
- LMA relacionado con la administración previa de quimioterapia o radiación
- Sarcoma mieloide
- Proliferación mieloide relacionada con el síndrome de Down

La leucemia con displasia multilineaje se caracteriza por presentar 20% o más de blastos en la sangre o la médula ósea, y displasia en dos o más líneas celulares mieloides, que en general incluyen megacariocitos. Para hacer un diagnóstico, la displasia debe estar presente en 50% o más de las células de por lo menos dos linajes y debe estar presente en una muestra de médula ósea antes del tratamiento. Es posible que la LMA con displasia multilineaje aparezca de novo o después de un síndrome mielodisplásico, o un trastorno mielodisplásico y mieloproliferativo. Toda vez que un síndrome mielodisplásico precede a una leucemia mieloide aguda se debe usar la terminología para el diagnóstico "leucemia mieloide aguda con displasia multilineaje con síndrome mielodisplásico previo". Esta categoría de leucemia mieloide aguda afecta principalmente a los pacientes de edad avanzada. Los pacientes con este tipo de leucemia mieloide aguda suelen padecer de pancitopenia grave.⁷

No se conoce la causa de las leucemias; sin embargo, la investigación ha mostrado que existen algunos factores de riesgo para el desarrollo de leucemias como la infección por virus oncogénicos (virus Epstein Barr, HTLV-1 y HIV); exposición a radiaciones ionizantes (Bombas atómicas, radioterapia para el cáncer, rayos X), consumo de tabaco, exposición crónica a benceno, quimioterapia, diagnóstico de síndrome mielodisplásico, síndrome de Down, etc. Un meta-análisis publicado a inicios de este año identifica a los contaminantes relacionados con el tránsito vehicular como factor de riesgo para leucemia infantil lo cual abre una ventana a la prevención y brinda una razón más para la lucha contra dicha forma

⁴ Fundación Contra el Cáncer. European Society for Medical Oncology. LMA: una guía para pacientes-Basada en la guía de práctica clínica de la ESMO-v.2011.2

⁵ Instituto Nacional del Cáncer. NIH Leucemia [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2017]. URL disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia>

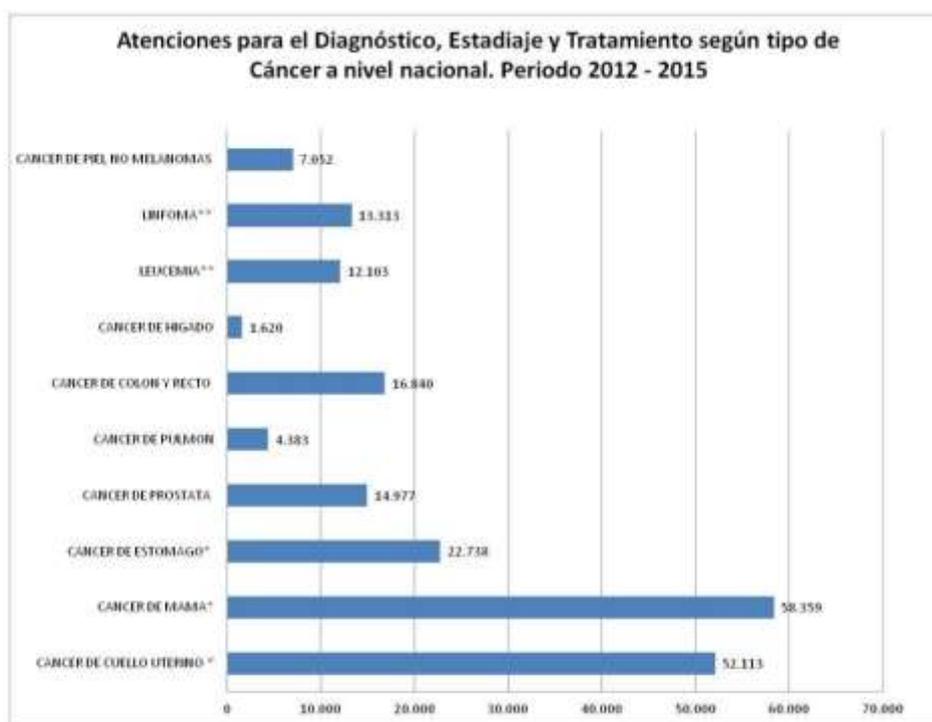
⁶ Swerdlow SH et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016 May 19; 127:2375.

⁷ Instituto Nacional del Cáncer. NIH Leucemia [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2017]. URL disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia>



de contaminación tan frecuente. Las neoplasias del sistema hematológico, constituidas mayoritariamente por las leucemias, se constituyen en enfermedades catastróficas, en primer término por afectar a población infantil y adolescente (primera causa de muerte en adolescentes) representando una causa de pérdida importante de años de vida por muerte prematura. La Vigilancia Epidemiológica de Cáncer registró en el período 2006-2011 un total de 5561 neoplasias del sistema hematológico de las cuales, 1679 se presentaron en niños y adolescentes. Asimismo, cada año fallecen en nuestro país 1350 personas por leucemia lo que corresponde a 4-5 defunciones por cada 100 000 personas. Según el último estudio de carga de enfermedad publicado por la Dirección General de Epidemiología con datos del año 2012, el cáncer con mayor carga a nivel nacional fueron las leucemias con 51 835 años de vida saludable perdidos (AVISA) superando al cáncer de estómago (el de mayor carga en estudios previos) que registró 47 833 AVISA. En segundo término, constituyen enfermedades catastróficas por los elevados costos de su tratamiento para el estado peruano el cual se realiza a través de ciclos de quimioterapias y radioterapia llegando incluso a ser más costo efectivo el trasplante de médula ósea. Datos del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) muestran que en el período entre 2012 y abril 2014 se ha financiado el diagnóstico y tratamiento de 2429 casos de leucemia por un monto de 27 millones de soles; mientras que, sólo en trasplante alogénico emparentado se ha financiado 10 casos por un monto cercano a 12 millones de soles.⁸

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en su publicación de los principales resultados para la prevención y control del cáncer en el marco del plan esperanza (julio 2011-septiembre 2016) presenta el siguiente cuadro:⁹



(*) Mayo 2016 *Sólo Estadía y Tratamiento, ** Sólo Diagnóstico y Tratamiento
Fuente: SIAF - MEF 2016 /(Proporcionado por OGPP-INEN)

⁸ Ministerio de Salud. Boletín epidemiológico. La carga de leucemia en el Perú. Volumen 23 – Semana Epidemiológica N° 32. 2014

⁹ MINSA. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Principales resultados del INEN para la prevención y el control del cáncer en el marco del plan esperanza. Julio 2011-Septiembre 2016.



Así mismo en la publicación de los cuadros estadísticos 2000-2014 señala que los casos nuevos de leucemia mieloide registrados en el INEN en el 2014 fueron de 214 pacientes.¹⁰ En el Perú, de acuerdo a los resultados de los registros de cáncer poblacionales de Lima, Trujillo y Arequipa, se ha estimado que en el año 2004 habían ocurrido 1,389 casos nuevos de leucemia. En la ciudad de Trujillo las leucemias ocupan el séptimo lugar en incidencia; las leucemias mieloides presentan tasas de 3.2 en hombres y 2.7 en mujeres; en Arequipa se encuentra que las leucemias mieloides representan el 1.7 por 100 mil habitantes en ambos sexos, el 1.1 en hombres y 2.4 en mujeres. En Lima Metropolitana, para el período 2004-2005, la leucemia mieloide presentó una tasa de 2.14 casos por 100 mil habitantes, un promedio de 181 casos por año, la tasa de incidencia en mujeres fue de 1.9 y en hombres 2.4. La casuística del INEN revela que entre los años 2000 y 2009 se han recibido un promedio de 153 casos de LMA por año. Finalmente, el indicador de Años de Vida Saludable Perdidos (AVISA) reportado en el estudio de carga de enfermedad para el Perú sitúa a la leucemia en cuarto lugar en importancia, para ambos sexos: representa 15,842 AVISAs en hombres y 14,572 AVISAs en mujeres; 30,414 AVISAs en total por año.¹¹

La leucemia mieloide aguda afecta predominantemente a la población de mayor edad sobre los jóvenes. La incidencia de leucemia mieloide aguda en los Estados Unidos es de 2,7 por 100 000 personas, 14,7 por 100 000 en mayores de 65 años.¹²

V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO¹³

a. FARMACODINAMIA

Se cree que azacitidina ejerce sus efectos antineoplásicos mediante diversos mecanismos, que incluyen citotoxicidad sobre las células hematopoyéticas anormales en la médula ósea e hipometilación del ADN. Los efectos citotóxicos de azacitidina pueden deberse a diversos mecanismos, que incluyen la inhibición del ADN, el ARN y la síntesis de proteínas, la incorporación en el ARN y en el ADN, y la activación de las vías que causan daño en el ADN. Las células no proliferativas son relativamente insensibles a azacitidina. La incorporación de azacitidina en el ADN produce la inhibición de las metiltransferasas de ADN, lo que lleva a la hipometilación del ADN. La hipometilación del ADN de genes metilados aberrantemente, que intervienen en las vías de regulación normal del ciclo celular, diferenciación y muerte puede producir la re-expresión de genes y el restablecimiento de funciones supresoras del cáncer en las células cancerosas. No se ha establecido la importancia relativa de la hipometilación del ADN frente a la citotoxicidad u otras actividades de azacitidina con los desenlaces clínicos.

b. FARMACOCINÉTICA

Absorción. Tras la administración por vía subcutánea de una dosis única de 75 mg/m², azacitidina se absorbió rápidamente; produciéndose concentraciones plasmáticas máximas de 750±403 ng/ml a las 0,5 horas después de la administración. La biodisponibilidad absoluta de azacitidina después de la administración por vía subcutánea en relación con la intravenosa (dosis únicas de 75 mg/m²) fue de aproximadamente el 89%, basado en el área bajo la curva (AUC). El área bajo la curva y la concentración

¹⁰ MINSa. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Datos Epidemiológicos. Casos nuevos registrados en el INEN, período 2000-2014 (ambos sexos). [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2017]. URL disponible en: [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/estadistica/datos_estadisticos/NUEVOS%20CANCER%20INEN%202000-2014%20\(ambos%20sexos\).jpg](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/estadistica/datos_estadisticos/NUEVOS%20CANCER%20INEN%202000-2014%20(ambos%20sexos).jpg)

¹¹ MINSa. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guía de Práctica Clínica Leucemia Mieloide Aguda 2011

¹² P Lovato. Leucemia mieloide aguda en adultos: estudios comparativos sobre tratamiento y pronóstico por grupos etarios. Rev Med Hered vol.26 no.3 Lima jul. 2015.

¹³ European Medicines Agency (EMA). Vidaza® (Azacitidina) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2017]. URL disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000978/WC500050239.pdf



plasmática máxima (C_{máx}) de la administración de azacitidina por vía subcutánea fueron aproximadamente proporcionales en el intervalo de dosis de 25 a 100 mg/m².

Distribución. Después de la administración por vía intravenosa, el volumen medio de distribución fue de 76±26 l, y el aclaramiento sistémico fue de 147±47 l/h.

Biotransformación A partir de la información obtenida in vitro, aparentemente, el metabolismo de azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST). Azacitidina sufre hidrólisis espontánea y desaminación mediada por la citidina deaminasa. En fracciones S9 del hígado humano, la formación de metabolitos fue independiente del NADPH, lo que implica que el metabolismo de azacitidina no fue mediado por las isoenzimas del citocromo P450.

Eliminación Azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación (t_{1/2}) media de 41 ± 8 minutos, después de la administración por vía subcutánea. No se produce acumulación de azacitidina tras la administración subcutánea de 75 mg/m² una vez al día durante 7 días. La excreción urinaria es la principal ruta de eliminación de azacitidina y/o de sus metabolitos. Después de la administración por vías intravenosa y subcutánea de 14C-azacitidina, el 85% y 50% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina respectivamente, mientras que <1% se recuperó en las heces.

Poblaciones especiales No se han estudiado formalmente los efectos de la insuficiencia hepática, del sexo, de la edad o de la raza sobre las propiedades farmacocinéticas de azacitidina.

Insuficiencia renal La insuficiencia renal no tiene un efecto importante en la exposición farmacocinética de azacitidina tras administraciones únicas y múltiples por vía subcutánea.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

Best Practice:¹⁴

La quimioterapia es el tratamiento de elección para los pacientes que se consideran lo suficientemente aptos para tolerar regímenes intensivos. Idealmente el paciente debe estar inscrito en un ensayo clínico. Los objetivos del tratamiento es lograr una remisión completa (<5% de blastos en la morfología de la médula ósea) y reducir el riesgo de recaída. El objetivo a largo plazo es mejorar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, con el mínimo posible de toxicidad relacionada con el tratamiento. Para los pacientes jóvenes (<60 años de edad) son tratados con quimioterapia intensiva, siendo el objetivo general curar la enfermedad. En los pacientes mayores, el objetivo principal es lograr una remisión completa que extienda la vida del paciente a un estándar de buena calidad.

En pacientes ≥ 60 años:

Inducción Quimioterapia

- Se recomienda si el paciente es evaluado como capaz de tolerar una quimioterapia intensiva.

¹⁴ K Raj P Mehta Acute myelogenous leukaemia. BestPractice [Internet]. Actualizado Jan 21, 2016. [Consultado febrero del 2017]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>



- Se recomienda evaluar y referenciar para un ensayo clínico. Si el paciente no es calificado como apto para un ensayo clínico, puede usarse un régimen de inducción similar (es decir, citarabina más una antraciclina), o puede usarse mitoxantrona en combinación con citarabina.
- Por lo general, un curso es suficiente (aunque en Europa se puede impartir 2 cursos).
- Opción primaria: Citarabina + idarubicina o daunorubicina
- Opción secundaria: Citarabina + mitoxantrona

Dosis baja de citarabina subcutánea

- La citarabina subcutánea en dosis bajas es el estándar de atención para los pacientes incapaces de tolerar la quimioterapia intensiva. Se debe ofrecer ensayos clínicos que comparen la citarabina subcutánea a dosis bajas con un agente novedoso, o un agente novedoso más dosis bajas de citarabina subcutánea, si están disponibles.

Cuidados de apoyo

- El mejor cuidado de apoyo (por ejemplo, hidratación, productos sanguíneos, tratamiento de infecciones, medidas de leucorreducción, tratamiento del síndrome de lisis tumoral, alivio de los síntomas) pueden ser más adecuado en pacientes que no pueden tolerar quimioterapia.

Best Practice sobre la azacitidina indica que este medicamento es un análogo de la pirimidina sintética que inhibe las metiltransferasas del ADN y se clasifica como un agente desmetilante. En un ensayo clínico en pacientes con síndrome mielodisplásico con hasta 30% de blastos, ha demostrado eficacia en la inducción de remisiones completas y disminución de las necesidades transfusionales. Un ensayo controlado aleatorizado de fase 3 mostró que la sobrevida global se prolongó significativamente en pacientes tratados con azacitidina. Debe considerarse para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en pacientes con un bajo porcentaje de blastos. El ensayo UK MRC AML 16 está evaluando el papel de la azacitidina para prolongar la sobrevida libre de enfermedad y global en los entornos de mantenimiento después de la inducción intensiva y la consolidación de la quimioterapia en pacientes ancianos con leucemia mieloide aguda.

Uptodate¹⁵:

Terapia Menos Intensiva

Para los pacientes de edad avanzada con leucemia mieloide aguda indolente (sin síntomas), comorbilidad grave o enfermedad de riesgo desfavorable, se sugiere que tengan solo atención de apoyo o quimioterapia menos intensiva, en lugar de la quimioterapia de inducción de remisión convencional. El tratamiento de apoyo puede incluir el uso de transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, antibióticos y el control de la leucocitosis con agentes tales como hidroxurea. La terapia menos intensiva utiliza azacitidina, decitabina o dosis bajas de citarabina.

Tanto la azacitidina como la decitabina son análogos nucleósidos pirimidínicos de la citidina que inhiben fuertemente la metilación del ADN y se usan comúnmente para el tratamiento de los síndromes mielodisplásicos (SMD). Azacitidina y decitabina como agente único puede inducir remisiones y potencialmente prolongar la sobrevida en una fracción de los pacientes de edad avanzada con LMA recién diagnosticada (aunque por lo general aquellos con recuentos bajos de blastocitos y enfermedad menos proliferativa) o SMD avanzado.

Ninguno de estos agentes ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la LMA. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aprobado la decitabina para el tratamiento

¹⁵ R Larson. Treatment of acute myeloid leukemia in older adults UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>.



de la LMA y la azacitidina para el tratamiento de la LMA que se ha desarrollado a partir de SMD, si los pacientes no son candidatos a la quimioterapia intensiva.

Mientras que la azacitidina y la decitabina han demostrado niveles de respuesta superiores en comparación con solo el tratamiento de soporte convencional, no se han comparado directamente entre sí en un ensayo aleatorio; cualquiera de los dos agentes se puede utilizar en esta configuración. Algunos clínicos prefieren decitabina porque se administra por vía intravenosa durante menos días. Otros clínicos prefieren la azacitidina debido a su capacidad para ser administrada subcutáneamente como paciente ambulatorio, requiriendo menos tiempo en un centro de infusión.

Azacitidina

(5-azacytidine, 5-aza) se utiliza comúnmente para el tratamiento del síndrome mielodisplásico (SMD) y ha demostrado actividad en pacientes con LMA. Estudios en LMA sugieren que, en comparación con solo el cuidado de apoyo, la azacitidina mejora los síntomas y la calidad de vida.

Dynamed¹⁶

Tratamiento inicial de la leucemia mieloide aguda:

Quimioterapia de Inducción.

- A todos los pacientes se les debe ofrecer participar en un ensayo clínico.
- Para los pacientes menores de 60 años de edad:
 - Antraciclina más citarabina en un régimen de "3+7", que consiste en usar daunorubicina 45-90 mg/m² o idarubicina 12 mg/m² IV una vez al día durante 3 días más el estándar de la dosis de citarabina 100-200 mg/m²/día IV durante 7 días.
 - Daunorubicina 60 mg/m² IV una vez al día durante 3 días más cladribina 5 mg/m² IV una vez al día durante 5 días, más una dosis estándar de citarabina 200 mg/m²/día IV durante 7 días.
 - Dosis altas de citarabina 2 g/m² IV cada 12 horas por 6 días o 3 g/m² IV cada 12 horas durante cuatro días, más ya sea idarubicina 12 mg/m² o daunorubicina 60 mg/m² por 3 días (1 ciclo).
 - Antraciclina más citarabina en régimen "3+10", que consta de daunorubicina 45-60 mg/m² IV una vez a día durante 3 días más citarabina en una dosis estándar 100-200 mg/m²/día IV, ya sea mediante infusión continua durante 12 horas o en dosis divididas dos veces al día durante 10 días.
- Para pacientes mayores de 60 años de edad. Si el estado funcional (ECOG o OMS) es de 0-2:
 - En LMA de novo con estado de riesgo favorable o intermedia, o sin antecedentes de trastorno hematológico o LMA relacionada a tratamiento, se puede considerar:
 - Dosis estándar de citarabina 100-200 mg/m²/día IV durante 7 días más idarubicina 12 mg/m² (preferido), daunorubicina 45-90 mg/m², o mitoxantrona 12 mg/m² IV una vez al día durante 3 días.
 - Terapia de baja intensidad con citarabina subcutánea, 5-azacitidina o decitabina
 - Si el estado de riesgo es pobre o antecede un trastorno hematológico o la LMA es inducida por el tratamiento, se puede considerar:
 - terapia de baja intensidad con dosis bajas de citarabina subcutánea o 5-azacitidina o decitabina
 - Dosis estándar de citarabina 100-200 mg/m²/día IV durante 7 días más idarubicina 12 mg/m² (preferido), daunorubicina 45-60 mg/m², o mitoxantrona 12 mg/m² IV una vez al día durante 3 días.

¹⁶ Acute myeloid leukemia. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.



- Para pacientes mayores de 60 años de edad: con estado funcional >2 o si el estado funcional es 0-3 con comorbilidades importantes o si los pacientes son ≥ 75 años de edad:
 - Terapia de baja intensidad:
 - Dosis bajas de citarabina subcutánea
 - 5-azacitidina o decitabina
 - Mejor tratamiento de soporte, incluido el apoyo de transfusión y/o hidroxiurea

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

INTERNACIONALES

CANADÁ (2015)¹⁷

El Servicio de salud de Alberta en su guía de práctica clínica sobre leucemia mieloide aguda señala que si las afecciones comórbidas afectan la capacidad de proceder con una óptima terapia agresiva, se recomienda el tratamiento con citarabina en bajas dosis o azacitidina, ya que se ha demostrado que aumenta la supervivencia general en comparación con solo los cuidados de soporte. La azacitidina es recomendada en pacientes con 20-30% de blastos medulares con displasia y para pacientes con citogenética de riesgo, basándose en dos ensayos aleatorios de fase III. Para los pacientes con $>30\%$ de blastos y citogenética de riesgo intermedio, citarabina en bajas dosis y azacitidina tienen supervivencias similares; citarabina en bajas dosis tiene la ventaja de tener un menor costo y ser administrado domiciliariamente. Las dosis recomendadas de azacitidina es de $75 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ por vía subcutánea durante 7 días, cada 28 días, durante al menos seis ciclos. En pacientes que no responden a citarabina en bajas dosis, se puede utilizar azacitidina; sin embargo citarabina en bajas dosis no parece ser eficaz en los fracasos de azacitidina. Los pacientes que no pueden o no quieren recibir estos tratamientos, o no responden a estos, solo el cuidado de apoyo es apropiado con hidroxiurea para controlar el conteo circulante de los blastos.

REINO UNIDO (2016)¹⁸

El sistema público de salud del Norte de Inglaterra en su Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de la leucemia mieloide aguda señala:

- La quimioterapia intensiva es fundamental para el tratamiento si se ofrece a los pacientes una terapia potencialmente curativa. En general, este tratamiento se ofrece a los pacientes hasta la edad de 70 años, pero no todos los pacientes están en condiciones de tolerar la terapia intensiva y algunos pacientes mayores de 70 años de edad pueden ser considerados candidatos adecuados.
- Para el manejo de los pacientes mayores de 60 años de edad que sean adecuadamente aptos para la quimioterapia intensiva se les debe ofrecer participar en el ensayo clínico AML-18, los pacientes que no son adecuados para la quimioterapia intensiva debe considerarse ofrecer la participación al ensayo clínico NCRI AML LI-1.
- Los pacientes que no fueron sometidos a ensayos clínicos para recibir quimioterapia intensiva deben recibir quimioterapia de inducción estándar de DA (DA 3+10 y DA 3+8), seguido de consolidación con DA (2 + 5) o citarabina en dosis altas ($1,5 \text{ g/m}^2$ fuera de un ensayo) si el paciente puede tolerar un abordaje más intensivo.

Daunorubicin+Ara-C (citarabina) (DA: 2+5)

Daunorubicin 50 mg/m^2 IV días 1 y 3 (2 dosis)

¹⁷Alberta Health Services. Clinical practice guideline LYHE-006 version3. Acute Myeloid LEukemia. May 2015

¹⁸NHS Northern England Strategic Clinical Networks. Haematology Cancer Clinical Guidelines. Junio 2016



Ara-C 100 mg/m² IV cada 12 horas días 1 al 5 (10 dosis)

Daunorubicin+Ara-C (DA: 3+10)

Daunorubicin 50 mg/m² IV días 1, 3 y 5 (3 dosis)

Ara-C 100 mg/m² IV cada 12 horas días 1 al 10 (20 dosis)

Daunorubicin+Ara-C (DA: 3+8)

Daunorubicin 50 mg/m² IV días 1, 3 y 5 (3 dosis)

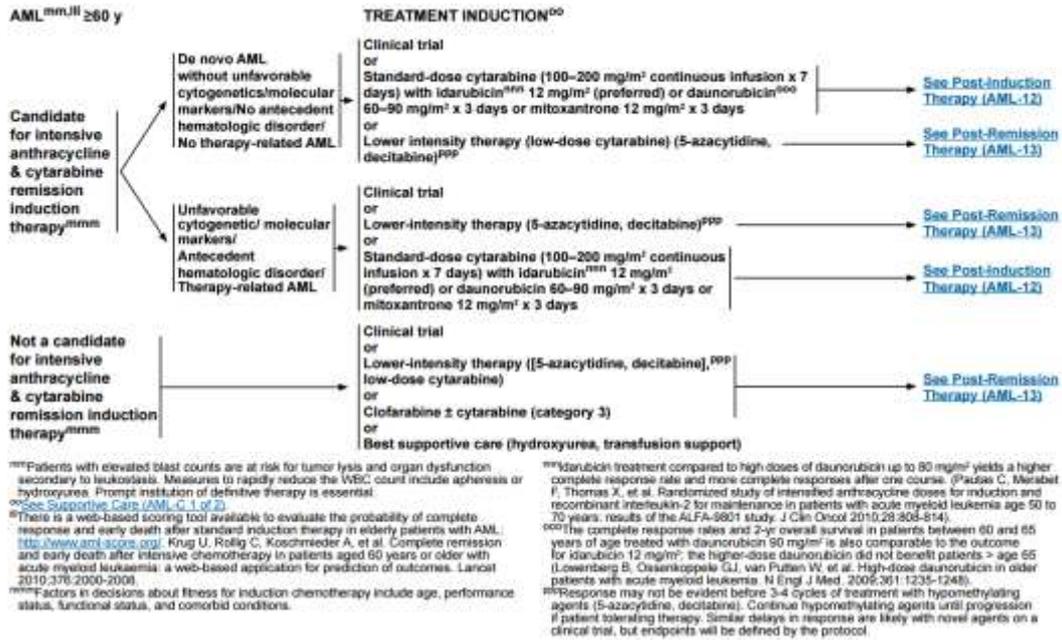
Ara-C 100 mg/m² IV cada 12 horas días 1 al 8 (16 dosis)

- Los pacientes que no fueron sometidos a ensayos clínicos, considerados no aptos para una quimioterapia intensiva deben ser tratados con un régimen paliativo.
- Las posibles opciones paliativas como tratamiento de primera línea o para enfermedades refractarias/recidivantes incluyen:
 - Dosis baja de Ara-C, 20mg dos veces al día, por vía sub cutánea por 10 días.
 - Hidroxicarbamida 1g diario vía oral, titulado a la respuesta del recuento de células
 - Etoposido 50 mg en días alternados inicialmente por vía oral, titulada a la respuesta del recuento de células.
 - Idarubicina/etoposido, este es un régimen más mielosupresor que los descritos anteriormente, pero se ha demostrado que induce remisiones temporales. Idarubicina 20 mg/m² los días 1 al 3 vía oral, Etoposido 80 mg/m² los días 1 al 3 vía oral.
 - Azacitidina está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda con 20-30% de blastos y displasia multilineaje, que no son elegibles para trasplante de células madre hematopoyéticas. La dosis inicial recomendada para el primer ciclo de tratamiento, para todos los pacientes independientemente de los valores basales de laboratorio de hematología, es de 75 mg/m² de superficie corporal, inyectada por vía sub cutánea, diariamente durante 7 días. Cada tratamiento de 7 días es seguido de un periodo de descanso de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días). Se recomienda que los pacientes sean tratados por un mínimo de 6 ciclos. El tratamiento se debe continuar mientras el paciente continúe beneficiándose o hasta la progresión de la enfermedad.

EEUU (2016)¹⁹

El National Comprehensive Cancer Network (NCCN), en su guía de práctica clínica sobre leucemia mieloide aguda, señala que para los pacientes mayores de 60 años de edad que no son candidatos a recibir terapia intensiva de inducción de remisión con antraciclina y citarabina, las opciones de tratamiento incluyen participar en un ensayo clínico, terapia de menor intensidad con agentes epigenéticos como los fármacos hipometilantes 5-azacitidina y decitabina (solo o en combinación con inhibidores de la histona deacetilasa) o dosis bajas de citarabina. La clofarabina con o sin citarabina es una recomendación de categoría 3. También se debe considerar el mejor cuidado de apoyo con hidroxurea y el apoyo transfusional.

¹⁹National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia. V.2.2016. Accessed at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp on febrero, 2017.



c. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

REINO UNIDO (2016)²⁰

La NICE (National Institute for Health and Care Excellence) en su evaluación de la azacitidina para el tratamiento de leucemia mieloide aguda con más de 30% de blastos en médula ósea, señalan no recomendar la azacitidina para la autorización de comercialización en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda con más de 30% de blastos medulares en pacientes de 65 años o más que no son elegibles para el trasplante de células madre hematopoyéticas. Esta evaluación fue revisada en base al estudio AZA-AML-0001 que tuvo como comparador un grupo control de regímenes de cuidados convencionales. El comité evaluador señaló la falta de significancia estadística en el desenlace principal (sobrevivida global), así como en los desenlaces secundarios, y que el grado de eficacia de azacitidina comparado con los regímenes de cuidados convencionales individuales es bastante incierto, y que los análisis estadísticos usados para ajustar por el cambio de tratamiento y covariables de línea de base fueron todos susceptibles a sesgo y limitaciones.

PERÚ (2016)²¹

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI en su Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria sobre la eficacia y seguridad de azacitidina en el tratamiento de leucemia mieloide aguda de reciente diagnóstico no elegibles para quimioterapia intensa concluye:

- A la fecha de esta evaluación, no se dispone de evidencia suficiente que sustente el uso de azacitidina como una alternativa terapéutica más eficaz y segura que cuidados convencionales para los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda no tributarios para quimioterapia intensa con conteo de blastos 30% o más.

²⁰ Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [en línea]. 2016 [Fecha de consulta: marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.nice.org.uk/>

²¹ ESSALUD. Instituto de evaluación de tecnologías en salud e investigación-IETSI. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°083-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016 eficacia y seguridad de azacitidina en el tratamiento de leucemia mieloide aguda debut no elegibles para quimioterapia intensa. URL disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietesi/pdfs/directivas/DICT_083_SDEPFYOTS_DETS.pdf



- La evidencia del ECA de fase III identificado (AZA-AML-001) no apoya el uso de azacitidina en el tratamiento de LMA. No obstante, es preciso notar que la población de dicho estudio no incluye a los pacientes con LMA con conteo de blastos entre 20% y 30% lo cuales eran anteriormente clasificados como pacientes con síndrome mielodisplásico, pero ahora, de acuerdo con la nueva clasificación de la OMS, forman parte de la clasificación de LMA.
- Así, los criterios de selección empleados en el estudio AZA-LMA-001 no permitieron evaluar el uso de azacitidina en los pacientes con LMA con conteo de blastos entre 20% y 30%. Sin embargo, los expertos hematólogos entre los autores del presente dictamen preliminar, indicaron que este tipo de pacientes con conteos de 20% a 30% eran considerados en la antigua definición como síndrome mielodisplásico, y apuntaron que esta población ha sido incluida en el Dictamen Preliminar 028-IETSI-ESSALUD-2016 donde se aprueba azacitidina en síndrome mielodisplásico de riesgo-2 intermedio o alto riesgo. Con ello, los especialistas opinaron que dada la nueva clasificación de LMA, aquellos pacientes con conteo de blastos entre 20% y 30% sí podrían beneficiarse del uso de azacitidina en concordancia con el dictamen preliminar 028-IETS-ESSALUD-2016.
- La opinión de expertos se condice además con la evidencia de un análisis por subgrupo del estudio AZA-001, y con la evaluación de tecnología sanitaria de NICE identificadas. Así, en el análisis por sub-grupo se encontró que el uso de azacitidina en pacientes con conteo de blastos entre 20% y 30% ofrece a dichos pacientes un beneficio reflejado en la sobrevida global y la independencia transfusional. Por su parte, la evaluación de tecnología sanitaria de NICE concluye que azacitidina es una opción de tratamiento en pacientes con LMA con conteo de blastos entre 20% y 30% no elegibles para trasplante de médula ósea.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de azacitidina como alternativa de tratamiento en pacientes con leucemia mieloide aguda debut con conteo blastos entre 20% y 30% y no elegibles para terapia intensa. El periodo de vigencia de este dictamen es de dos años y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS

YUN S (2016)²²

Yun S. et al realizaron una revisión sistemática con el objetivo de determinar si hay alguna ventaja terapéutica de los agentes hipometilantes frente a los regímenes convencionales de atención, e indirectamente comparar la eficacia de azacitidina y decitabina, en pacientes ancianos y en aquellos que no son aptos para el trasplante alogénico de células madre.

Los criterios de selección de los estudios fueron:

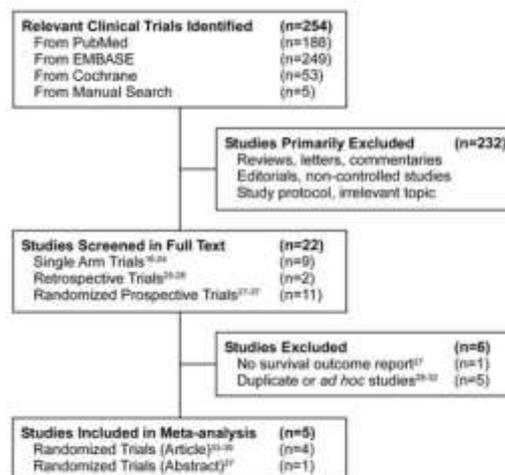
- ECA
- Pacientes adultos mayores de 18 años
- Diagnóstico morfológicamente probado de leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico sin ningún trasplante alogénico de células madre.
- Pacientes tratados con agentes hipometilantes (azacitidina o decitabina) o regímenes convencionales de atención (mejor tratamiento de soporte, citarabina a bajas dosis o quimioterapia intensiva) en un entorno de tratamiento de primera línea.

²² Yun S, Vincelette ND, Abraham I, Robertson KD, Fernandez-Zapico ME, Patnaik MM. Targeting epigenetic pathways in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a systematic review of hypomethylating agents trials. Clin Epigenetics 2016; 8:68



- Incluyan sobrevida global y resultados de la respuesta del tratamiento.

El resultado inicial de la búsqueda de la literatura arrojó un total de 254 posibles resúmenes, de esta cantidad solo fueron elegibles para el análisis 5 ensayos clínicos aleatorizados abiertos de fase III.



Trial Selection Process for the Systematic Review

En el análisis fueron incluidos un total de 1755 pacientes. De estas 880 fueron tratadas con azacitidina (n=519) o decitabina (n=361), y 875 con regímenes convencionales de atención que incluyeron mejor tratamiento de soporte (n=384), citarabina a bajas dosis (n=422) y quimioterapia intensiva (n=69). El rango de edad media de los pacientes en los ensayos seleccionados fue de 68-75 años. El número de pacientes con blastos medulares $\geq 30\%$ (n=858), LMA oligoblástica de 20 a 30 % blastos medulares (n=366), LMA de novo (n=312) y LMA citogenética de riesgo intermedio/bajo (n=1278). Tres estudios incluyeron pacientes tanto con LMA y síndrome mielodisplásico, y dos estudios incluyeron solo pacientes LMA.

Los resultados de la revisión señalan que la sobrevida global fue de 33.2 frente a 21.4% (RR 0.83; IC95% 0.71 – 0.98) y una tasa de respuesta global de 23.7 vs 13.4% (RR 0.87; IC95% 0.81-0.93) para los agentes hipometilantes y los regímenes convencionales de atención.

En el análisis de sub grupos, el tratamiento con azacitidina se asoció significativamente con una mejor sobrevida global en comparación con el régimen convencional de atención (HR 0.67 IC95%: 0.56-0.79 p <0.00001), mientras que no se observó ningún beneficio estadísticamente significativo sobre la sobrevida global en el grupo de tratamiento con decitabina (HR 0.86 IC95%0.73-1.02, p=0.08).

Subgroup analysis of overall survival from available data

Criteria	Subgroup Characteristics	No. of studies	OS HR (95 % CI) ^d	Weight (%)	Heterogeneity within subgroup	
					I ² (%)	p value
Experimental drug	Azacitidine ^a	3	0.67 (0.56, 0.79)	48.3	0	0.38
	Decitabine	2	0.86 (0.73, 1.02)	51.7	0	0.85
	Subgroup difference		<i>p</i> = 0.04*			
Cytogenetics risk ^b	Poor risk	3	0.75 (0.56, 1.00)	43.9	26	0.26
	Intermediate risk	3	0.78 (0.40, 1.52)	37.0	65	0.06
	Good risk	2	0.63 (0.42, 0.93)	19.0	0	0.64
	Subgroup difference		<i>p</i> = 0.75			
BM blast count ^c	More than 30 %	2	0.79 (0.68, 0.92)	48.9	0	0.32
	Less than 30 %	3	0.82 (0.57, 1.18)	51.1	74	0.02
	Subgroup difference		<i>p</i> = 0.85			
Conventional care regimens	BSC only	2	0.76 (0.53, 1.10)	28.4	44	0.18
	BSC and CTX ^e	3	0.73 (0.60, 0.90)	71.6	53	0.12
	Subgroup difference		<i>p</i> = 0.85			

^aOne study [25, 30] included only RAEB and RAEB-T for the HR analysis of OS

^bTwo studies [30, 32] did not report subgroup survival outcome data according to cytogenetic risk

^cOne study [30] did not report subgroup survival outcome data according to BM blast count (≥30 vs. <30 %)

^dHR value was extracted from subgroup analysis data of individual trial

^eCTX includes low dose cytarabine and intensive chemotherapy

*Statistically significant

Los investigadores concluyen que en el análisis de ensayos controlados aleatorios prospectivos en pacientes de edad avanzada con LMA o síndrome mielodisplásico, la terapia con agentes hipometilantes se asoció con mejores tasas de respuesta y sobrevida global en comparación con los regímenes convencionales de atención, que incluía mejor tratamiento de soporte, citarabina en bajas dosis y quimioterapia intensiva. Un análisis más detallado demostró que el beneficio observado en la sobrevida se restringió al tratamiento con azacitidina, lo que sugiere que la azacitidina puede ser una mejor opción terapéutica para los pacientes con LMA y con síndrome mielodisplásico. Por último, concluyen también en la necesidad de un trabajo mecánico y epigenética adicional para comprender mejor los mecanismos de acción de los agente hipometilantes, estrategias de dosificación óptimos, y la identificación de marcadores de pronóstico y biomarcadores para ayudar mejor a predecir y controlar la respuesta al tratamiento con estos agentes.

La revisión sistemática no analiza los resultados de supervivencia global del tratamiento con azacitidina solo en LMA. De los 5 estudios seleccionados en la revisión sistemática solo uno (Dombret H) responde a la pregunta clínica planteado inicialmente para este informe y como señalan los investigadores hasta la fecha de revisión (octubre del 2015) este estudio solo contaba con el resumen, siendo publicado en texto completo posteriormente.

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

DOMBRET H (2015)²³

Dombert H et al, realizaron un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto de fase III para evaluar la eficacia y seguridad de azacitidina frente a los regímenes de atención convencional en 488 pacientes ≥ 65 años de edad con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada (novo) o secundaria, recientemente diagnosticada, con >30% de blastos

²³ H Dombret, J Seymour, A Butrym, A Wierzbowska, DSelleslag, J Jang, R Kumar, J Cavenagh, Andre C. Schuh, A Candoni, C Récher, I Sandhu, T Bernal del Castillo, H Al-Ali, G Martinelli, J Falantes, R Noppeney, R Stone, Mark D. Minden, H McIntyre, S Songer, L Lucy, C Beach and H Döhner. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts Blood 2015 126:291-299;



medulares según la clasificación de la OMS y que no eran candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas. Este estudio comparó azacitidina (n=241) más el mejor tratamiento de soporte (n=247) con las pautas de cuidados convencionales, las pautas de cuidados convencionales consistieron en mejor de tratamiento de soporte solo (n=45), citarabina a dosis bajas más el mejor tratamiento de soporte (n=158) o quimioterapia intensiva estándar con citarabina y antraciclina más el mejor tratamiento de soporte (n=44).

Antes de la aleatorización, los pacientes fueron preseleccionados por su médico para una de las tres pautas de cuidados convencionales. Como parte de los criterios de inclusión, se exigió a los pacientes que tuviera un estado funcional de 0 a 2 del ECOG y anomalías citogenéticas de riesgo intermedio o desfavorable. El criterio principal de valorización del ensayo fue la sobrevida global. Azacitidina se administró por vía subcutánea a una dosis de 75 mg/m² al día durante 7 días, seguido de un periodo de reposo de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días), durante una mediana de 6 ciclos. Pacientes quienes solo reciben mejor tratamiento de soporte durante una mediana de tratamiento de 3 ciclos, pacientes a quienes reciben tratamiento de citarabina a dosis bajas durante una mediana de 4 ciclos y pacientes con quimioterapia intensiva estándar durante una mediana de 2 ciclos.

Los parámetros individuales al inicio eran comparables entre los grupos de tratamiento con azacitidina y con las pautas de cuidados convencionales. La mediana de edad de los sujetos fue de 75 años (intervalo: 64-91 años), el 75,2% eran caucásicos y el 59% eran de sexo masculino. La LMA del 60.7% de los pacientes fue clasificada como LMA sin especificar, del 32.4% como LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia, del 4.1% como neoplasia mieloide relacionada con el tratamiento y del 2,9% como LMA con anomalías genéticas recurrentes.

De los resultados del estudio en el análisis por intención de tratar (ITT) de los 488 pacientes (241 con azacitidina y 247 con pautas de cuidados convencionales), el tratamiento con azacitidina se asoció a una mediana de sobrevida de 10.4 meses y el tratamiento con las pautas de cuidados convencionales a una mediana de 6.5 meses, con una diferencia de 3.8 meses, con un valor p de 0.1009. La razón de riesgo para el efecto del tratamiento fue de 0.85 (IC95%:0.69-1.03). Las tasas de sobrevida al año fueron de 46.5% en los pacientes tratados con azacitidina y del 34.3% en los pacientes que recibieron pautas de cuidados convencionales.

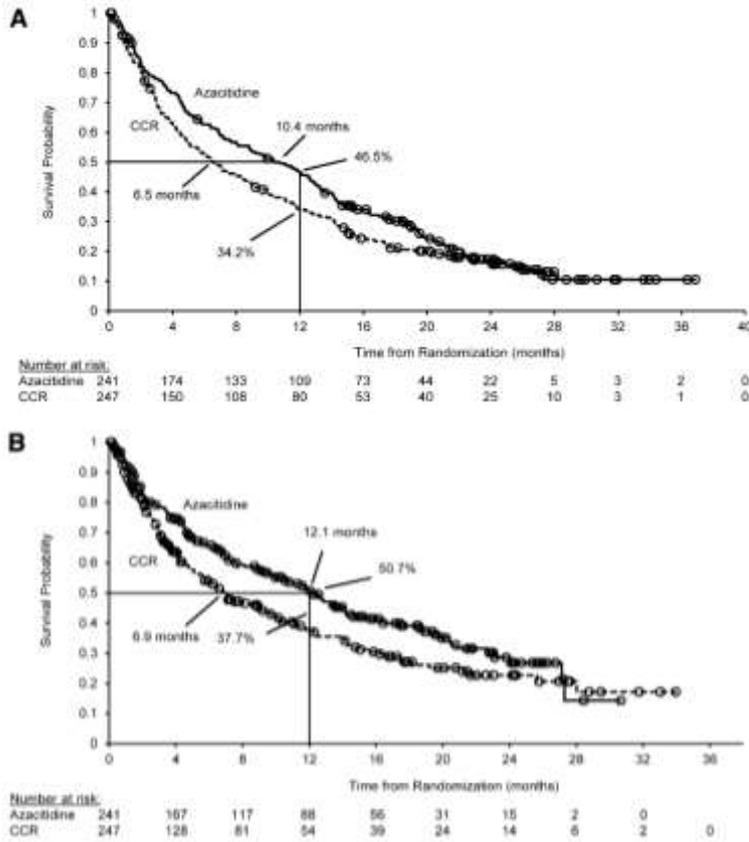


Figure 1. Primary and preplanned sensitivity analyses for OS of AML therapy. (A) Primary analysis: OS for the intention-to-treat population. Median OS was 10.4 months (95% CI, 8.0-12.7 months) for the azacitidine arm and 6.5 months (95% CI, 5.0-8.8 months) for the CCR arm. In the analysis stratified by ECOG PS and cytogenetic risk, the HR was 0.85 (95% CI, 0.69-1.03; log-rank $P = .1009$). One-year survival was 46.5% for the azacitidine arm and 34.2% for the CCR arm (difference, 12.3%; 95% CI, 3.5%-21.0%). Median follow-up for OS was 24.4 months. There were 193 deaths in the azacitidine arm (80.1%) and 201 deaths in the CCR arm (81.4%). (B) Preplanned sensitivity analysis: OS censored for subsequent AML therapy (67 azacitidine patients and 75 CCR patients were censored at the time they received subsequent AML therapy). Median OS was 12.1 months (95% CI, 9.2-14.2 months) for the azacitidine arm and 6.9 months (95% CI, 5.1-9.6) for the CCR arm. In the analysis stratified by ECOG PS and cytogenetic risk, the HR was 0.76 (95% CI, 0.60-0.96; log-rank $P = .0190$). CIs for the difference in 1-year survival probabilities were derived by using Greenwood's variance estimate. (C) Censored patient.

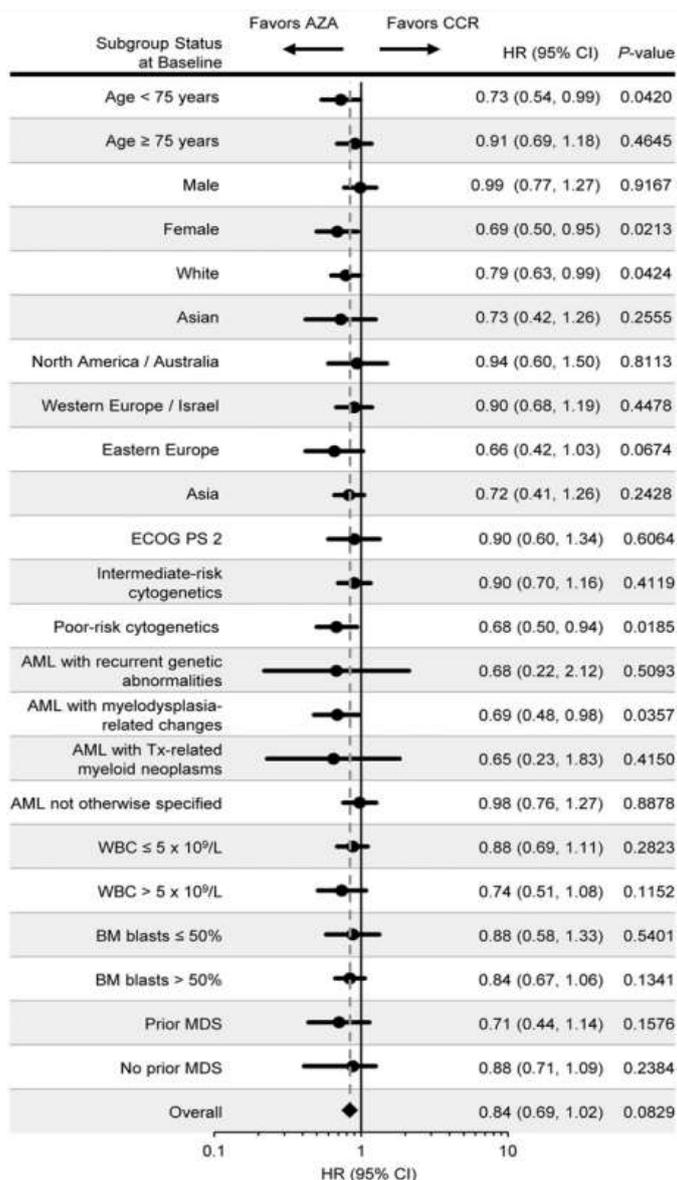


Figure 2. Overall survival in univariate analyses of patient subgroups. Patient subgroups were defined by baseline demographic and disease characteristics. The dotted line represents the overall unstratified HR for azacitidine vs CCR.

Table 3. Kaplan-Meier estimated median OS and 1-y survival comparisons within preselected treatment subgroups

	No. of patients	OS							1-y survival			
		Median		Difference		HR	95% CI	P	%	95% CI	Difference	95% CI
		Months	95% CI	Months	95% CI							
Preselected for BSC only	89											
Azacitidine	44	5.8	3.6-9.7	2.1	-1.0-5.2	0.60	0.38-0.95	.0288	30.3	17.5-44.2	11.7	-6.3-29.8
BSC	45	3.7	2.8-5.7						18.6	8.7-31.4		
Preselected for LDAC	312											
Azacitidine	154	11.2	8.8-13.4	4.8	1.7-7.9	0.90	0.70-1.16	.4270	48.5	40.3-56.2	14.5	3.5-25.5
LDAC	158	6.4	4.8-9.1						34.0	26.6-41.6		
Preselected for IC	87											
Azacitidine	43	13.3	7.2-19.9	1.1	-5.4-7.6	0.85	0.52-1.38	.5032	55.8	39.8-69.1	4.9	-16.2-26.0
IC	44	12.2	7.5-15.1						50.9	35.2-64.6		



FENAUx (2010)²⁴

El estudio AZA-001²⁵ 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, con una mediana de seguimiento de 21.1 meses, 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.

De este estudio se hace un análisis de subgrupo y se encuentra que utilizando los criterios de la OMS la AREB-t (anemia refractaria con exceso de blastos en transformación) se considera LMA (pacientes con $\geq 20\%$ de blastos medulares o blastos periféricos). Se encontró que de los 358 pacientes incluidos en el estudio original de fase III, 113 pacientes fueron considerados como LMA. Para el estudio de forma aleatoria se asignó 55 pacientes al grupo de tratamiento con azacitidina y 58 pacientes al grupo de régimen convencional de atención, estos a la vez fueron sub divididos a recibir 27 pacientes (47%) mejor tratamiento de soporte solo, 20 pacientes (34%) a citarabina a bajas dosis y 11 pacientes (19%) para quimioterapia intensiva.

Las características basales fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento, la mediana de edad fue de 70 años, y la mediana de recuento de blastos medulares fue de 23% en ambos grupos. El 86% de los pacientes se consideraron aptos para quimioterapia intensiva con una mediana de seguimiento de 20.1 meses, la mediana de sobrevida global para los pacientes tratados con azacitidina fue de 24.5 meses en comparación con 16.0 meses para los pacientes tratados con regímenes convencionales de atención (RR 0.47; IC95%: 0.28 – 0.79; p=0.005) y las tasas de supervida global a los 24 meses fueron del 50% para azacitidina y 16% para los pacientes tratados con regímenes convencionales de atención (p=0.001). Las tasas de supervida global a 24 meses fueron mayores con azacitidina frente a los pacientes tratados con regímenes convencionales de atención, en pacientes considerados no aptos para quimioterapia intensiva (p=0.0003). Azacitidina se asoció con un menor número total de días en el hospital (P<0.0001) que los tratados con regímenes convencionales de atención.

²⁴ Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A 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 28:562-569. 2010

²⁵ 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.

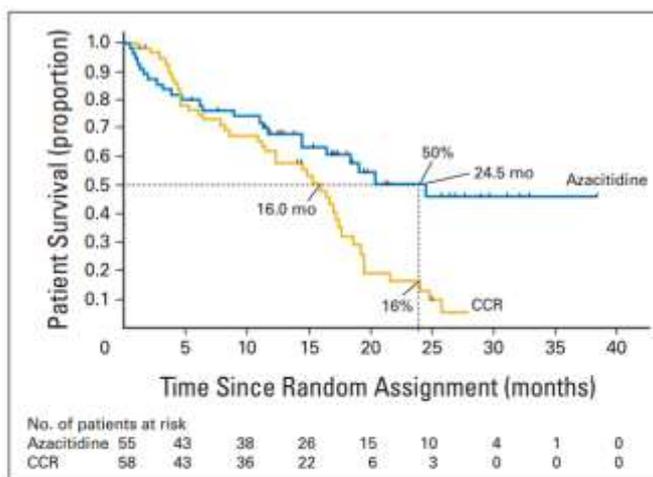


Fig 2. Kaplan-Meier plot of overall survival in patients receiving azacitidine (n = 55) or conventional care regimens (CCR; n = 58). Although the flat part of the curve between 20 and 24 months appears unstable, a consistent effect was observed through these time points with a significantly higher overall survival rate in the azacitidine group versus the CCR group at month 20 (54.1% [95% CI, 38.1% to 67.5%] v 19.1% [95% CI, 8.4% to 33.2%], respectively; difference = 34.9% [95% CI, 15.2% to 54.6%]; P = .0005), month 24 (50.2% [95% CI, 33.8% to 64.5%] v 15.9% [95% CI, 6.2% to 29.7%], respectively; difference = 34.3% [95% CI, 14.4% to 54.1%]; P = .0007), and month 27 (45.6% [95% CI, 28.7% to 61.1%] v 4.8% [95% CI, 0.5% to 17.9%]; difference = 40.8% [95% CI, 22.3% to 59.4%]; P < .0001).

Table 2. OS Comparison for Azacitidine v CCR in All Patients and According to Investigator Preselection

OS Measure	All Patients		P	Azacitidine v BSC Only		P	Azacitidine v LDAC		P	Azacitidine v Intensive Chemotherapy		P
	Azacitidine (n = 55)	CCR (n = 58)		Azacitidine (n = 36)	BSC Only (n = 27)		Azacitidine (n = 14)	LDAC (n = 20)		Azacitidine (n = 5)	Intensive Chemotherapy (n = 11)	
OS, months			.005			.03			.08			.97
Median	24.5	16.0		19.1	13.4		24.5	17.0		NR	14.2	
95% CI	14.6 to NR	11.5 to 17.5		11.2 to NR	5.2 to 17.5		18.4 to NR	14.5 to 25.8		2.7 to NR	10.8 to 24.1	
HR for OS	0.47			0.48			0.37			0.97		
95% CI	0.28 to 0.79			0.24 to 0.94			0.12 to 1.13			0.19 to 5.10		
2-year OS rate, %	50.2	15.9	.001	46.3	0	< .0001	56.3	31.8	.29	60.0	25.0	.19
95% CI	33.8 to 64.5	6.2 to 29.7		27.7 to 63.0			16.4 to 83.3	9.4 to 57.5		12.6 to 88.2	4.1 to 54.8	

Abbreviations: OS, overall survival; CCR, conventional care regimen; BSC, best supportive care; LDAC, low-dose cytarabine; NR, not reached; HR, hazard ratio.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA

ESPAÑA (2012)²⁶

El Grupo Andaluz de Síndromes Mielodisplásicos en su Guía andaluza de síndromes mielodisplásicos señala que el efecto adverso más frecuente durante el tratamiento con azacitidina es la mielosupresión que, a su vez, es lo que suele condicionar la interrupción o disminución de dosis. En el CALGB 9221, se observó leucopenia grado 3-4 en el 59%, neutropenia en el 81% y trombocitopenia en el 70% de los pacientes. Se comunicaron episodios infecciosos en el 20% de los casos. La mayoría de estos efectos se comunicaron en los primeros dos ciclos, y no fueron más numerosos en los pacientes mayores. Hubo una muerte relacionada con el tratamiento en el CALGB y cuatro en el AZA-001. En este último, la toxicidad hematológica grado 3-4 publicada fue: neutropenia 91%, trombocitopenia 85%, y anemia 57%. Un 5% de los pacientes interrumpieron el tratamiento en este estudio debido a toxicidad hematológica. Otros efectos adversos

²⁶ Grupo andaluz de síndromes mielodisplásicos. Guía andaluza de síndromes mielodisplásicos.2012



frecuentes no hematológicos fueron los gastrointestinales (náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea y anorexia), y los asociados con la administración subcutánea. Otros menos comunes fueron artralgias, dolor de cabeza, debilidad, mareos e insomnio.

b. REVISIONES SISTEMÁTICAS.

GURION (2009)²⁷

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

c. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS- ECAS

FENAU (2009)²⁸

En el estudio AZA-001 realizado por Fenaux et al. 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.

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

	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.

²⁷ 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

²⁸ 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

**d. VIGIACCES²⁹**

En la base de datos VigiAccess de la OMS indica que desde 2006 hasta el 2017 se recuperaron 7662 registros que reportaron 14 931 tipos de sospechas de reacciones adversas divididos de la siguiente forma:

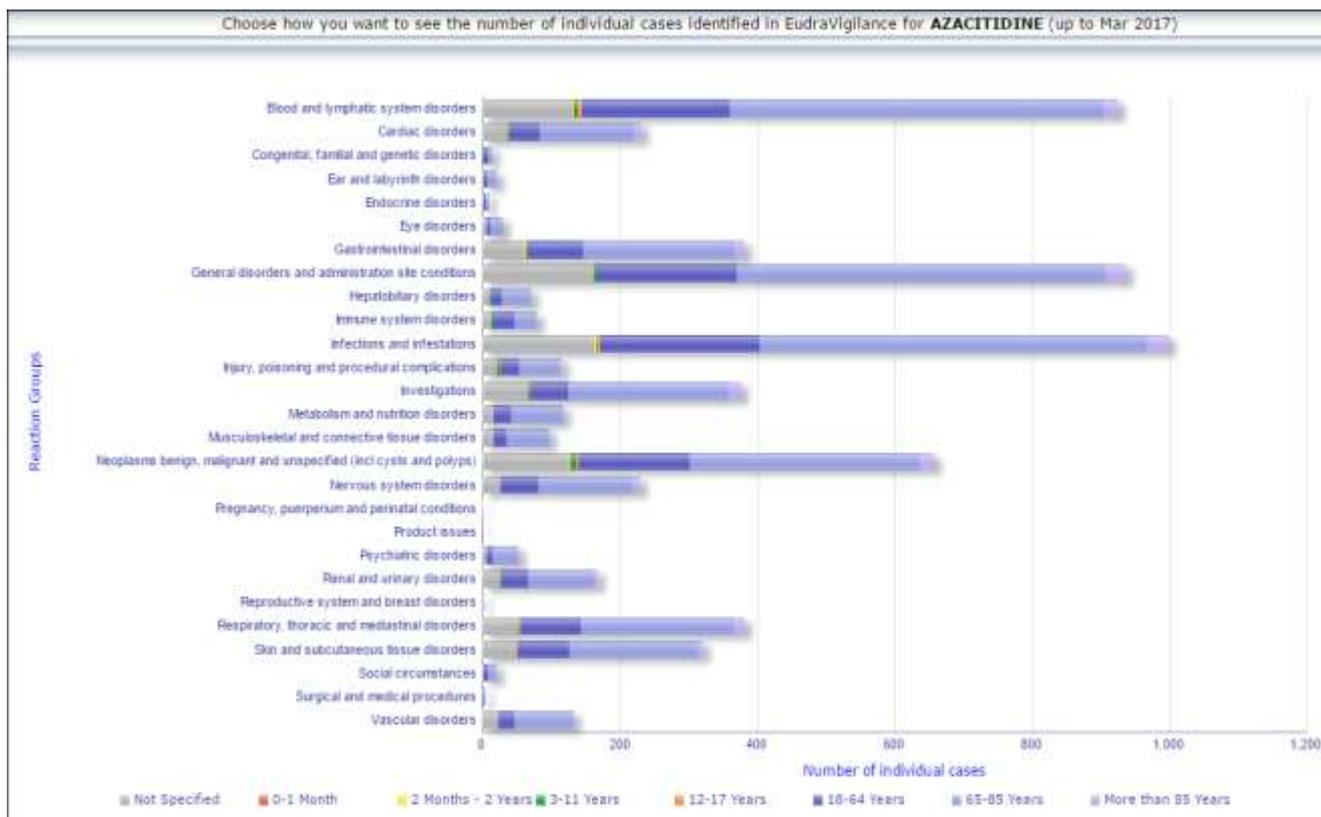
	WHO-ART TERMINOLOGY	TOTAL
1	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2351
2	Infecciones e infestaciones	2304
3	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	2066
4	Investigación	1322
5	Trastornos gastrointestinales	1155
6	Neoplasias (incl quistes y pólipos) benignas, malignas y no especificadas	887
7	Respiratorios, torácicos y mediastínicos	852
8	De la piel y del tejido subcutáneo	624
9	Trastornos del sistema nervioso	534
10	Trastornos cardíacos	511
11	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	409
12	Trastornos renales y urinarios	373
13	Trastornos vasculares	333
14	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	279
15	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	242
16	Trastornos hepatobiliares	190
17	Trastornos psiquiátricos	140
18	Trastornos del sistema inmunológico	114
19	Trastornos oculares	59
20	circunstancias sociales	49
21	Trastornos del oído y del laberinto	40
22	Trastornos del sistema reproductivo y del mama	26
23	Procedimientos quirúrgicos y médicos	23
24	Trastornos endocrinos	19
25	Enfermedades congénitas, familiares y genéticas.	16
26	Problemas con el producto	11
27	Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	2

e. EUDROVIGILANCIA³⁰

En la base de datos Eudrovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta marzo del 2017 se reportaron 3 373 casos de sospecha de reacciones adversas para azacitidina, divididos de la siguiente forma:

²⁹ WHO. VigiAccess.Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: MARZO 2017]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

³⁰ Azacitidina. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. Disponible en: http://www.adrreports.eu/es/search_subst.html#



IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

a. CONSUMOS

MINSA³¹

DIGEMID del Informe de Consumo Integrado del Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos e Insumos Médico Quirúrgicos (ICI-SISMED) indica que los consumos de Azacitidina inyectable reportados por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud desde marzo 2016 a febrero 2017 (12 meses) fueron de la siguiente manera:

ESTABLECIMIENTO DE SALUD	mar-16	abr-16	may-16	jun-16	jul-16	ago-16	sep-16	oct-16	nov-16	dic-16	ene-17	feb-17	TOTAL
HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE	0	0	0	0	0	0	0	2	6	0	0	0	8
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA	7	0	0	32	0	0	0	0	0	0	0	0	39

SEACE³²

En la base de datos del Sistema Electrónico de Adquisiciones del Estado (SEACE), desde el 2012 hasta el 2016 se encontraron los siguientes procesos de compra para el medicamento azacitidina 100 mg inyectable:

³¹ MINSA-DIGEMID. Disponibilidad de Medicamentos por Establecimientos de Salud - mes de FEBRERO 2017. Información enviada por DISA/DIRESA/GERESA, Prestadores de Salud de RENAES y Medicamentos del aplicativo WEB de Catalogación. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=783>

³² Organismo Supervisor de Contrataciones del Estado (OSCE). Sistema Electrónico de Adquisiciones del Estado (SEACE). [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://portal.osce.gob.pe/osce/content/accesos-al-seace>



ENTIDAD	PROCESO	CANTIDAD ADQUIRIDA	COSTO UNIDAD S/	COSTO TOTAL S/
ESSALUD	Diciembre 2016	168	925.00	155 400.00
ESSALUD	Diciembre 2016	168	925.00	155 400.00
H. N. HIPÓLITO UNANUE	Octubre 2015	No se encontraron datos (ADS-CLASICO-21-2015-HNHU-1)		
POLICÍA NACIONAL DEL PERÚ	Septiembre 2015	24	1 080.00	25 920.00
POLICÍA NACIONAL DEL PERÚ	Junio 2015	24	1 340.00	32 160.00
EJERCITO DEL PERÚ	Junio 2015	20	1 000.00	24 000.00
H. N. HIPÓLITO UNANUE	Abril 2015	48	1 350.00	64 800.00
POLICÍA NACIONAL DEL PERÚ	Diciembre 2014	24	1 345.00	32 280.00
POLICÍA NACIONAL DEL PERÚ	Octubre 2014	18	1 343.00	24 174.00
ESSALUD	Septiembre 2014	No se encontraron datos (ADS PROCEDIMIENTO CLÁSICO .23-2014/ESSALUD-RAL)		
POLICÍA NACIONAL DEL PERÚ	Agosto 2014	24	1 345.00	32 280.00
POLICÍA NACIONAL DEL PERÚ	Marzo 2014	18	1 481.00	26 730.00
POLICÍA NACIONAL DEL PERÚ	Marzo 2013	14	1 904.00	26 656.00
POLICÍA NACIONAL DEL PERÚ	Marzo 2013	36	1 680.00	60 480.00
EJERCITO DEL PERÚ	Diciembre 2012	20	1 904.00	38 080.00

b. COSTOS

Comparación de costos del tratamiento con azacitidina frente a otras alternativas. Se hace una comparación con Ara-C a dosis bajas y QT estándar (citarabina + daunorubicina), considerando que estos pacientes recibirán este tratamiento en algún momento. No se compara con el mejor tratamiento de soporte que serían transfusiones, factores estimulantes de colonias y antibióticos, ya que se administran según la situación del paciente.

	Medicamento		
	Azacitidina	Ara-C a dosis bajas	QT estándar (citarabina + daunorubicina/citarabina altas dosis)
Presentación	100 mg iny	Citarabina 100 mg iny	Citarabina 100mg iny Daunorubicina 20mg iny Citarabina 500mg iny
Precio unidad (S/)	925.00 ³³	15.00 ³⁴	Citarabina: 15.00 Daunorubicina: 113.00 ³⁵ Citarabina 500mg iny: 15.30 ³⁶
Posología	75 mg/m ² sc 7 días (ciclos cada 28 días)	20 mg/m ² 14 d (ciclos cada 28 días)	Citarabina (inducción): 100mg/m ² /día 7 d Daunorubicina: 45mg/m ² /día 3 d Citarabina (consolidación): 3g/m ² /12h x 6 dosis

³³ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 29/12/2016. [Internet]. [Fecha de consulta: marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

³⁴ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector público) [Internet]. [Fecha de consulta: marzo 2017]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

³⁵ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector público) [Internet]. [Fecha de consulta: marzo 2017]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

³⁶ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector público) [Internet]. [Fecha de consulta: marzo 2017]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>



	Medicamento		
	Azacitidina	Ara-C a dosis bajas	QT estándar (citarabina + daunorubicina/citarabina altas dosis)
Costo Ciclo (S/)	12 950.00	75.00	-----
Costo Tratamiento por paciente (S/)	77 700.00 (6 ciclos)	375.00 (5 ciclos)	5 483.40 (1-2 ciclos de inducción + 3-4 ciclos de consolidación)

Se ha calculado el coste estimado para un adulto de 60kg de peso y una superficie corporal de 1,6m².

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

FDA³⁷

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

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.

EMA³⁸

European Medicines Agency (EMA): (Diciembre 2008)

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 multilínea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS)³⁹

En la 19° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentra incluido el medicamento azacitidina 100 mg inyectable

c. PNUME

En el **Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)**⁴⁰ no se encuentra incluido el medicamento azacitidina 100 mg inyectable.

³⁷ Food and Drug Administration (FDA). VIDAZA® (Azacitidin) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

³⁸ European Medicines Agency (EMA). VIDAZA® (Azacitidina) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000978/WC500050239.pdf

³⁹ WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.



XI. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la información, se observa que para pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) al diagnóstico no elegibles para quimioterapia intensa, no existe evidencia que apoya el uso de azacitidina 100mg inyectable, excepto para un sub grupo de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (con 20% a 30% de blastos) con displasia multilínea secundaria a un Síndrome Mielodisplásico (SMD), en los que se observa un beneficio clínico neto (sobrevida global). El equipo técnico acuerda incluir a la lista complementaria este medicamento para la indicación específica de LMA (con 20% a 30% de blastos) con displasia multilínea secundaria a un SMD no elegible para quimioterapia intensa, ni trasplante de médula ósea.

Asimismo, la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) debe establecer mediante un documento técnico normativo las condiciones de uso, seguimiento y evaluación de este medicamento en relación a las conclusiones antes mencionadas.

⁴⁰ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Marzo 2017