



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:	Síndrome mielodisplásico en riesgo intermedio-2 o alto riesgo no candidato a trasplante o quimioterapia a altas dosis
Institución que lo solicita:	ESSALUD
Número de casos anuales:	12 casos estimados ¹

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Azacitidina
Formulación propuesta para inclusión	Azacitidina 100mg inyectable
Verificación de Registro Sanitario²:	Cuenta con 04 registros sanitarios
Alternativas en el PNUME³:	-----

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes adultos con diagnóstico de síndrome mielodisplásico según clasificación IPSS que se encuentra en riesgo intermedio-2 o alto riesgo, o según IPSS-R riesgo intermedio, alto y muy alto, no candidato a trasplante o quimioterapia a altas dosis, el tratamiento con azacitidina 100 mg inyectable es más eficaz y seguro que el tratamiento con quimioterapia a bajas dosis o transfusiones?

P	Pacientes adultos con diagnóstico de síndrome mielodisplásico según clasificación IPSS que se encuentra en riesgo intermedio-2 o alto riesgo, o según IPSS-R riesgo intermedio, alto y muy alto, no candidato a trasplante o quimioterapia a altas dosis
I	Azacitidina 100mg inyectable
C	Tratamiento con quimioterapia a bajas dosis o transfusiones
O	Sobrevida global Eventos adversos

¹ Información brindada por el representante de ESSALUD

² SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso marzo 2017.

³ 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.



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 Haynes⁴ y se consideró los siguientes estudios:

- 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.

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	("Myelodysplastic Syndromes"[Mesh] OR "myelodysplastic syndrome" OR "dysmyelopoietic syndrome" OR "hematopoetic myelodysplasia" OR "mds") AND ("Azacitidine"[Mesh] OR azacitidine OR vidaza OR "NSC 102816 " OR "5-azacitidine") Filtros: Randomized Controlled Trial: 36 Meta-Analysis: 6 Systematic Reviews: 31	1 MET Y RS 2 ECAs

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El síndrome mielodisplásico (MDS) se establece en el año 2008 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una patología hematológica caracterizada por ser un trastorno clonal, en la cual hay displasia en una o más líneas celulares, hematopoyesis inefectiva, y un aumento en el riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda. En Estados Unidos la incidencia anual es 4.1 casos por 100 000 habitantes; mientras que en Europa la incidencia oscila entre 2 y 20 casos por 100 000 habitantes, siendo más alta en el

⁴ 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.



Reino Unido y más baja en Europa del Este. La edad promedio de presentación es 65 años y la forma más frecuente en el MDS es displasia multilineal. El curso natural de la enfermedad es variable, con sobrevividas que oscilan entre 9 y 144 meses.⁵

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO⁶

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 AUC y la concentración 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

⁵ Mora G, Espinoza D, Casas C, Abello V Solano M. caracterización clínica de los pacientes con síndrome mielodisplásico. Acta Médica Colombiana Vol. 41 N°1 2016

⁶ 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



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 PRACTICE⁷:

- El trasplante de células madre es la única terapia potencialmente curativa.
- La minoría de pacientes que son candidatos para trasplante de células madre deben ser identificados tempranamente y remitidos para la evaluación de trasplante. Para los pacientes que esperan trasplante y para los demás pacientes, el tratamiento es en gran medida de apoyo y paliativo, con transfusiones, factor de crecimiento de apoyo y quimioterapia de baja intensidad

UPTODATE⁸:

Para pacientes con puntuaciones de riesgo IPSS-R altas o muy altas que no son elegibles para trasplante alogénico de células hematopoyéticas, se sugiere su participación en un ensayo clínico. Como alternativa se puede ofrecer azacitidina o decitabina a los pacientes que están plenamente informados de la relativamente modesta ventaja en la sobrevida asociada con el uso de estos agentes y, sin embargo se prefiere el uso de estos fármacos a la incertidumbre de un ensayo clínico.

DYNAMED⁹

En pacientes con enfermedad de riesgo alto (riesgo intermedio-2 o alto en el IPSS ; intermedias, altas, o muy alto riesgo en el IPSS-R ; alto o muy alto riesgo en WPSS)

- Si se cuenta con donante considerar cualquiera:
 - Trasplante alogénico de células hematopoyéticas
 - Agentes hipometilantes azacitidina o decitabina seguido de un trasplante alogénico de células hematopoyéticas
 - Quimioterapia de alta intensidad seguida de un trasplante alogénico de células hematopoyéticas
- si no hay un donante disponible, utilizar agentes hipometilantes
 - Ofrecer como alternativa la terapia con azacitidina o considerar la decitabina; azacitidina puede aumentar la sobrevida global en síndromes mielodisplásicos de alto riesgo.
 - En recaída o falta de respuesta a la terapia de primera línea utilizando criterios del Grupo de Trabajo Internacional (IWG), considerar la atención de apoyo

⁷ Kishor A. Marr A. Myelodysplastic Syndrome. BestPractice [Internet]. Actualizado Nov, 2016. [Consultado abril del 2017]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>

⁸ E Estey. Treatment of high or very high risk myelodysplastic syndromes. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>.

⁹ Myelodysplastic Syndrome (MDS). DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.



- Los pacientes que no son candidatos para la terapia de alta intensidad o el trasplante de células madre, utilizan agentes hipometilantes.
 - ofrecer azacitidina o considerar decitabina como terapia alterna; las dosis bajas de decitabina puede aumentar la sobrevida libre de progresión y reducir la tasa de transformación a leucemia mieloide aguda en pacientes de edad avanzada con síndrome mielodisplásico de riesgo intermedio o alto no elegibles para quimioterapia intensiva.
 - En recaída o falta de respuesta a la terapia de primera línea utilizando criterios del Grupo de Trabajo Internacional (IWG), considerar la atención de apoyo

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

INTERNACIONALES

ESTADOS UNIDOS (2017)¹⁰

La Red Integral Nacional de Cáncer (NCCN) en su guía de práctica clínica para el manejo del síndrome mielodisplásico señala que los pacientes de alto riesgo que no tienen un donante adecuado de trasplante y que no son candidatos para una terapia intensiva, debe considerarse el uso azacitidina, decitabina o participar en un ensayo clínico relevante. Los ensayos aleatorizados de fase III de azacitidina mostraron tasas significativamente mayores de mejoría plaquetaria con azacitidina en comparación con la atención convencional (33% vs 14%; $p=0.0003$). Sin embargo, las tasas de mejoras importantes de neutrófilos fueron similares entre la azacitidina y el brazo control (19% vs 18%).

EUROPA (2014)¹¹

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) en su guía de práctica clínica "Síndromes mielodisplásicos: Normas de práctica clínica de la ESMO para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento" señala que en pacientes con síndrome mielodisplásico IPSS intermedio 2 de alto riesgo, sin grandes comorbilidades y no elegibles para trasplante alogénico de células madre, se recomienda azacitidina. Debido al hecho de que la mayoría de los pacientes responden solo después de varios cursos, se recomienda al menos seis cursos de azacitidina de la siguiente forma: azacitidina $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ vía subcutánea durante 7 días cada 28 días con la finalidad de evaluar adecuadamente su eficacia (Grado de recomendación IIB). Los esquemas alternos (como los regímenes de 5 días) que pueden dar tasas de respuesta similares al régimen clásico de 7 días en síndrome mielodisplásicos de menor riesgo, no han demostrado su eficacia en términos de ventaja de sobrevida en el síndrome mielodisplásico de riesgo más alto.

FINLANDIA (2014)¹²

La Finnish Medical Society (Duodecim) en su Guía Breve sobre síndrome mielodisplásico recomienda para los pacientes de alto riesgo no aptos a trasplante:

- Azacitidina (fármaco de elección) administrado por vía subcutánea. La respuesta del tratamiento se observa en la mitad de los pacientes. Prolonga la esperanza de vida en un promedio de 10 meses, retrasa la transformación leucémica de la enfermedad e incrementa la calidad de vida.

¹⁰ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic syndromes. V.2.2017. Accessed at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp on noviembre, 2016.

¹¹ European Society for Medical Oncology ESMO. clinical practice guidelines: Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii57–iii69, 2014

¹² EBM guidelines Finlandia. Myelodysplastic syndromes (MDS). [Internet]. [Fecha de consulta: marzo 2017]. URL disponible en: <https://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/home?id=ebm00327>



- Se puede considerar la quimioterapia citotóxica antes del trasplante alogénico de células madres para disminuir el incremento de la cantidad de blastos en la médula ósea.

c. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

REINO UNIDO (2011)¹³

La National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en su guía de evaluación tecnológica "Azacitidina para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos, leucemia mielomonocítica crónica y leucemia mieloide aguda" indica que Azacitidina se recomienda como una opción de tratamiento para pacientes adultos que no son elegibles para trasplante de células madre hematopoyéticas y tienen:

- Síndrome mielodisplásico de riesgo intermedio 2 y riesgo alto según el Sistema Internacional de Puntuación Pronostica (PSS), o
- Leucemia mielomonocítica crónica con 10-29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo, o
- Leucemia mieloide aguda con 20-30% de blastos displasia multilineaje, de acuerdo con la clasificación de la OMS.

PERÚ (2016)¹⁴

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI en su Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria sobre la seguridad y eficacia del uso de azacitidina en el síndrome mielodisplásico en el riesgo intermedio-2 o alto riesgo no candidato a trasplante o quimioterapia a altas dosis, concluye:

- La evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad de azacitidina procede de un solo ensayo clínico aleatorizado de fase III de adecuada calidad. En este estudio azacitidina se comparó con tres regímenes de tratamiento convencional que incluye el mejor tratamiento de soporte, la quimioterapia de dosis bajas y de altas dosis, en pacientes con síndrome mielodisplásico con riesgo intermedio-2 y alto.
- El tratamiento con azacitidina aumentó la sobrevida global de los pacientes en 9.4 meses comparado con algún tratamiento convencional. Asimismo, la mediana del tiempo hasta la transformación a leucemia mieloide aguda fue mayor en los pacientes que recibieron azacitidina y el porcentaje de pacientes que se volvieron independientes de las transfusiones sanguíneas fue mayor para los pacientes que recibieron azacitidina que los pacientes que recibieron los regímenes convencionales.
- Respecto a la calidad de vida del paciente, un aspecto importante del tratamiento de azacitidina en su asociación con el alivio de la fatiga, las menores hospitalizaciones por infecciones, la disminución de la necesidad de transfusión de hemáties y plaquetas, e incremento de la habilidad de realizar actividades de la vida diaria. El efecto de azacitidina en estos aspectos sugiere que el tratamiento con azacitidina mejora la salud general de los pacientes con síndrome mielodisplásico con riesgo intermedio-2 o alto.
- Los eventos adversos asociados a azacitidina son generalmente bien tolerados, los cuales incluyen citopenias, mielosupresión, náuseas, vómitos y reacciones en el sitio de la inyección. La tolerancia del uso de azacitidina se reafirmó con la información obtenida de los representantes de los pacientes y clínicos especialistas que realizaron los evaluadores del NICE.

¹³. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Technology appraisal guidance. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukemia. 2011 [en línea]. [Fecha de consulta: marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.nice.org.uk/>

¹⁴ ESSALUD. Instituto de evaluación de tecnologías en salud e investigación-IETSI. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°028-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016 seguridad y eficacia del uso de azacitidina en el síndrome mielodisplásico en el riesgo intermedio-2 o alto riesgo no candidato a trasplante o quimioterapia a altas dosis. URL disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/Dictamen_028_azacitidina_sd.mielodisplastico.pdf

- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba el uso de azacitidina en el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico en riesgo intermedio-2 o alto, no candidatos a trasplante de células hematopoyéticas o quimioterapia a altas dosis.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. META-ANÁLISIS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS

GURION R (2010)¹⁵

Gurion R et al, 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 sobrevida 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 señalar que uno de los dos estudios con azacitidina incluidos en el meta-análisis es el estudio AZA-001.

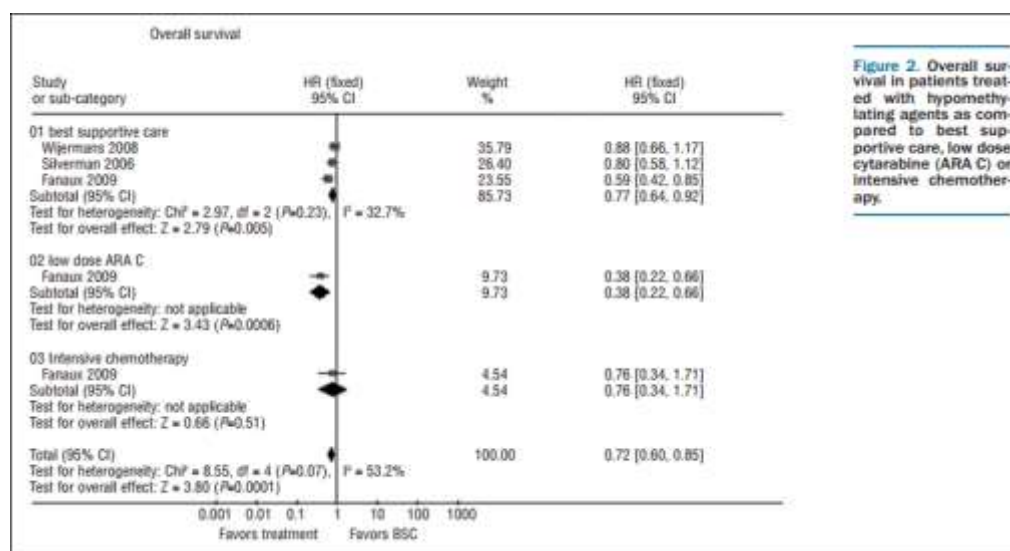


Figure 2. Overall survival in patients treated with hypomethylating agents as compared to best supportive care, low dose cytarabine (ARA C) or intensive chemotherapy.

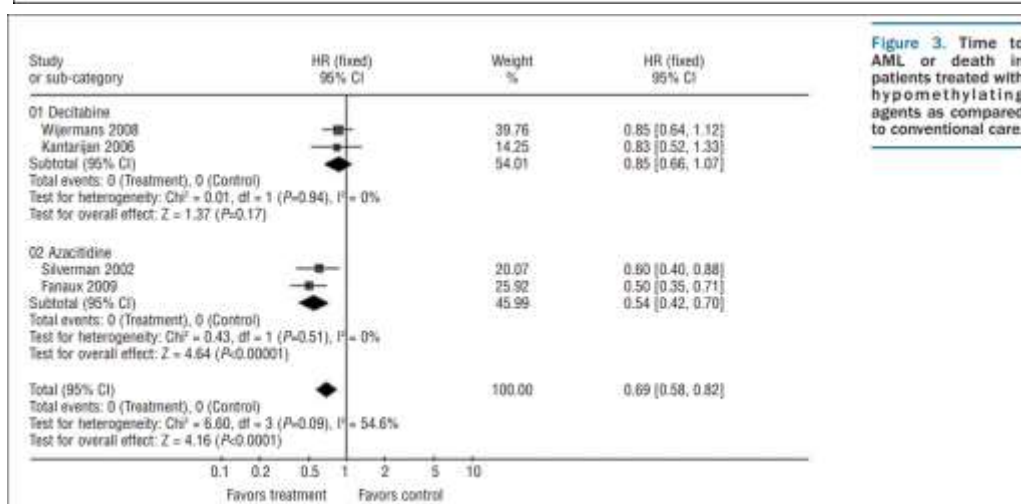


Figure 3. Time to AML or death in patients treated with hypomethylating agents as compared to conventional care.

¹⁵ 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



b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

FENAU P (2009)¹⁶

El estudio AZA-001 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: Sobrevida global (meses).

- El tratamiento con azacitidina se asoció a una mediana de sobrevida 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 sobrevida 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 hubo diferencia significativa en las comparaciones de azacitidina con dosis bajas de citarabina o quimioterapia intensiva.

¹⁶ 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.



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

	BSC only (n=222)				Low-dose cytarabine (n=94)				Intensive chemotherapy (n=42)			
	Azacitidine (n=117)	BSC (n=105)	HR (95%CI)	p value	Azacitidine (n=45)	Low-dose cytarabine (n=49)	HR (95%CI)	p value	Azacitidine (n=17)	Intensive chemotherapy (n=25)	HR (95%CI)	p value
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.

- 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.

Haematological response and improvement 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)	CCR (n=179)	p value*	Azacitidine (n=117)	BSC (n=105)	p value*	Azacitidine (n=45)	Low-dose cytarabine (n=49)	p value*	Azacitidine (n=17)	Intensive chemotherapy (n=25)	p value*
Haematological response												
Any remission	51 (29%)	21 (12%)	0-0001	32 (27%)	5 (5%)	<0-0001	14 (31%)	6 (12%)	0-042	3 (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	3 (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	73 (42%)	65 (36%)	0-33	52 (44%)	41 (39%)	0-50	15 (33%)	18 (37%)	0-83	8 (47%)	6 (24%)	0-18
Haematological improvement[†]												
Any improvement	87/177 (49%)	51/178 (29%)	<0-0001	57/115 (50%)	32/105 (31%)	0-0058	24/45 (53%)	12/48 (25%)	0-0061	6/17 (35%)	7/25 (28%)	0-74
Major erythroid improvement	62/157 (40%)	17/160 (11%)	<0-0001	39/100 (39%)	8/96 (8%)	<0-0001	19/43 (44%)	4/41 (10%)	0-0005	4/14 (29%)	5/23 (22%)	0-70
Major platelet improvement	46/141 (33%)	18/129 (14%)	0-0003	27/89 (30%)	8/78 (10%)	0-0020	14/37 (38%)	6/31 (19%)	0-12	5/15 (33%)	4/20 (20%)	0-45
Major neutrophil improvement	25/131 (19%)	20/111 (18%)	0-87	13/85 (15%)	13/66 (20%)	0-52	9/33 (27%)	3/28 (11%)	0-12	3/13 (23%)	4/17 (24%)	1-00

Data are number (%) or number with improvement/number with data (%). Haematological response and improvement based on International Working Group 2000 criteria for myelodysplastic syndromes.¹⁹ CCR=conventional care regimen. BSC=best supportive care.

* p value from Fisher's exact test for comparing patients with response between the azacitidine group and the combined group of CCR, or within investigator preselection, between azacitidine and the individual CCR.

[†] Haematological improvement can include complete and partial remission.

FENAU P (2011)¹⁷

Fenau P et al. Realizaron un análisis secundario del estudio AZA-001 con el objetivo de determinar el tiempo hasta la primera respuesta y si el tratamiento continuado se asocia con una mejora adicional, para el análisis se incluyeron todos los pacientes que respondieron a la azacitidina durante el estudio AZA-001 de fase 3, estudio multicéntrico internacional aleatorizado, controlado, de grupos paralelos, de etiqueta abierta.

De los 179 pacientes que fueron asignados a tratamiento con azacitidina, 91 (51%) alcanzaron una respuesta (respuesta completa, respuesta parcial o mejora hematológica) la mediana de edad fue de 69 años (rango, 43-83 años). La mayoría de los pacientes eran hombres (78%) y tenían anemia refractaria con exceso de blastos (66%), puntuación de estado de rendimiento ECOG de 0 a 1 (95%), y múltiples citopenias (97%). Además 57 pacientes (63%) eran dependientes de transfusión de glóbulos rojos al inicio del

¹⁷ Fenau P. et al. Continued Azacitidine Therapy Beyond Time of First Response Improves Quality of Response in Patients With Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes. Cancer 2011; 2697-2702



estudio. Los pacientes respondedores recibieron una mediana de 14 ciclos de azacitidina. La mediana del número de ciclos para cualquier primera respuesta (respuesta completa, respuesta parcial o mejora hematológica) fue 2; un paciente logró una primera respuesta de respuesta completa después de 2 ciclos de terapia. La mediana del número de ciclos a una primera respuesta de respuesta parcial (n=6) o la mejora hematológica (n=84) fue de 4 respectivamente. En general el 91% de los pacientes que respondieron para lograr su primera respuesta fue dentro de los 6 ciclos. Del 9% restante de pacientes, todos alcanzaron su primera respuesta en 12 ciclos, excepto un paciente que tuvo su primera respuesta en el ciclo 16. También, de este 9% de pacientes, 1 alcanzó una respuesta parcial y 7 una mejora hematológica, incluyendo 2 pacientes que más tarde mejoraron para respuesta completa y respuesta parcial respectivamente.

La primera respuesta alcanzada fue también la mejor respuesta en el 52% de los pacientes; en el 48% de pacientes restantes, el tratamiento continuado de azacitidina después de la respuesta inicial condujo a la consecución de una categoría de respuestas más altas. En estos 48% de pacientes con una respuesta mejorada después de una primera respuesta, la mediana del número de ciclos adicionales de primera respuesta a la mejor respuesta fue de 3. Al ciclo 12 del tratamiento con azacitidina, el 92% de los pacientes que respondieron, habían logrado su mejor respuesta. Ninguno de los 6 pacientes que alcanzaron una respuesta parcial como primera respuesta mejoraron a respuesta completa; sin embargo, 44 (52%) de 84 pacientes que lograron una mejora hematológica como su primera respuesta llegó a alcanzar ya sea una respuesta completa o respuesta parcial como su mejor respuesta. Entre 30 pacientes que finalmente lograron una respuesta completa, la mediana del tiempo de la primera a la mejor respuesta fue de 3,5 ciclos (IC 95%, 3,0-6,0). En los 21 pacientes que lograron una mejor respuesta de la respuesta parcial, la mediana de tiempo desde la primera a la mejor respuesta fue de 3,0 ciclos (IC 95%, 1,0-3,0). Después de alcanzar el nivel máximo de la respuesta, se continuó el tratamiento con azacitidina durante una media de 8 ciclos adicionales (rango, 0-27).

Table 2. Number of Azacitidine Cycles Received by Patients Who Achieved Complete Response, Partial Response, or Hematological Improvement With Azacitidine (n = 91)

International Working Group 2000 Response	No. (%)	Azacitidine Cycles	
		Median	Range
Overall	91 (100)	14.0	2-30
Complete response	30 (33.0)	16.5	5-30
Partial response	21 (23.1)	14.0	2-27
Hematological improvement	40 (44.0)	11.5	3-25

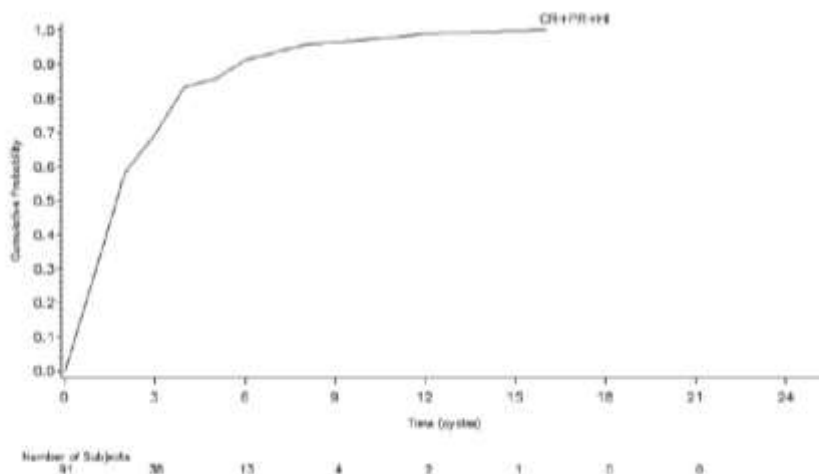


Figure 1. Time to first response (complete response [CR], partial response [PR], or hematological improvement [HI]) in patients who achieved a response during treatment with azacitidine is shown.

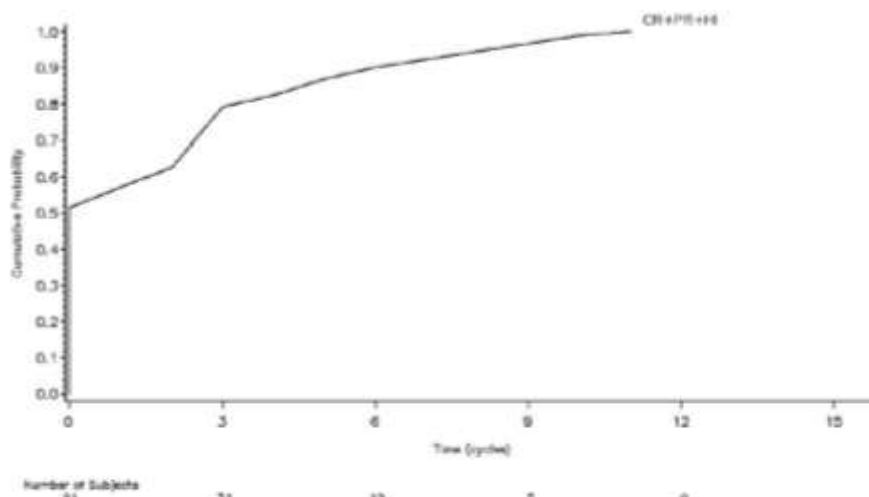


Figure 2. Time to best response after first response in patients treated with azacitidine is shown. The vertical line on the y-axis represents the 52% of patients whose first response was their best response. The remaining 48% of patients had an improvement in their first response with continued azacitidine therapy; they all improved from a first response of hematological improvement (HI) to either partial response (PR) or complete response (CR).

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA

ESPAÑA (2012)¹⁸

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 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. META-ANÁLISIS – REVISIONES SISTEMÁTICAS

GURION R (2009)¹⁹

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

¹⁸ Grupo andaluz de síndromes mielodisplásicos. Guía andaluza de síndromes mielodisplásicos.2012

¹⁹ 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

**c. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS****FENAU P (2009)²⁰**

En el estudio AZA-001 realizado por Fenau, 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 (70%)	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.

d. VIGIACCES²¹

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:

²⁰ 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

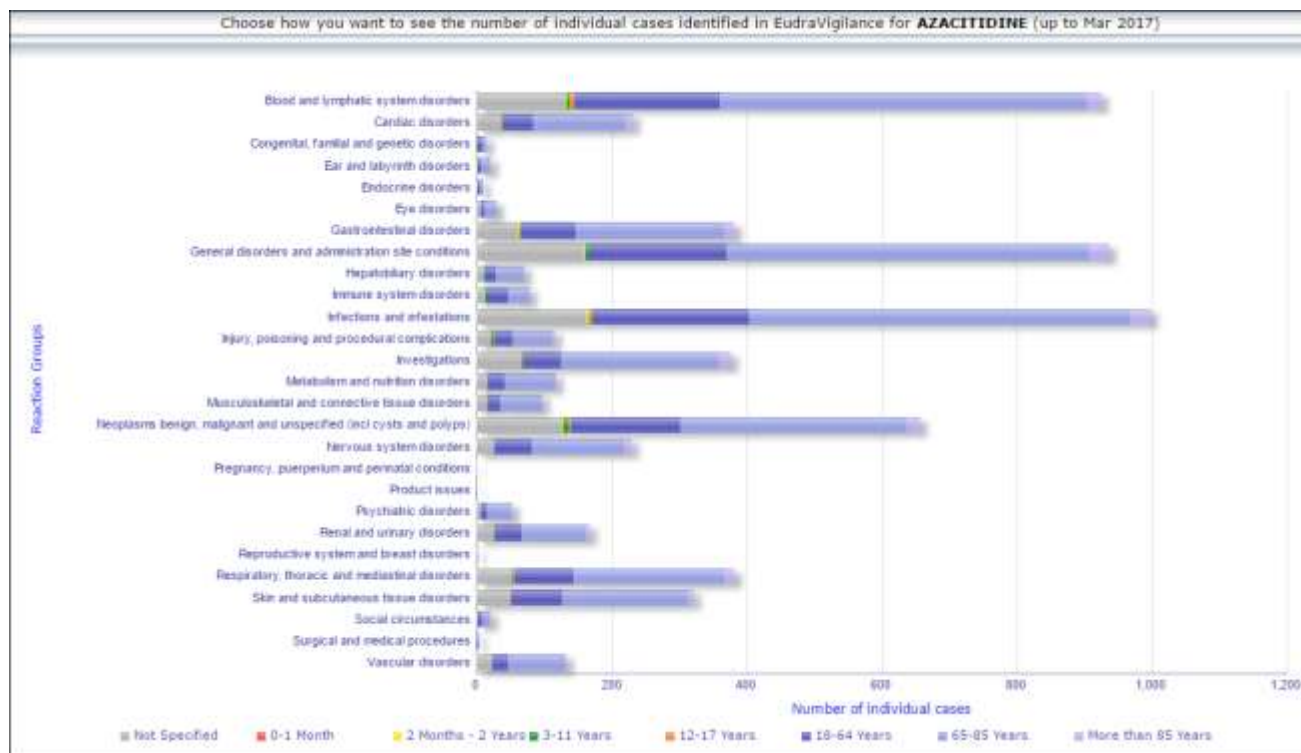
²¹ WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: MARZO 2017]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



	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. EUDROVIGILANCIA²²

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:



²² 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****MINSA²³**

La 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 HIPÓLITO 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

SEACE²⁴

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 100mg inyectable:

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

²³ 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>

²⁴ 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>

**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)
Presentación	100 mg iny	Citarabina 100 mg iny	Citarabina 100 mg iny Daunorubicina 20 mg iny
Precio unidad (S/)	925.00 ²⁵	15.00 ²⁶	Citarabina: 15.00 Daunorubicina: 113.00 ²⁷
Posología	75 mg/m ² sc 7 días (ciclos cada 28 días)	20 mg/m ² 14 d (ciclos cada 28 días)	Citarabina: 100 mg/m ² /día 7 d Daunorubicina: 45 mg/m ² /día 3 d
Costo Ciclo (S/)	12 950.00	75.00	745.00
Costo Tratamiento por paciente (S/)	77 700.00 (6 ciclos)	375.00 (5 ciclos)	2 235.00 (1 ciclo de inducción + 2 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****FDA²⁸**

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.

EMA²⁹

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:

²⁵ 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/>

²⁶ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector público) [Internet]. [Fecha de consulta: marzo 2017]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

²⁷ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector público) [Internet]. [Fecha de consulta: marzo 2017]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

²⁸ Food and Drug Administration (FDA). VIDAZA® (Azacitidin) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

²⁹ 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



- 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)³⁰

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)³¹** no se encuentra incluido el medicamento azacitidina 100mg inyectable.

XI. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la información y debido a la baja frecuencia de la condición solicitada el equipo técnico acuerda no incluir el medicamento Azacitidina 100mg inyectable para el tratamiento del síndrome mielodisplásico en riesgo intermedio-2 o alto riesgo no candidato a trasplante o quimioterapia a altas dosis a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.

Los casos que se presenten deberán ser evaluados bajo la normatividad vigente para uso de medicamentos no considerados en el PNUME.

³⁰ WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.

³¹ 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