

AZACITIDINA

en síndrome mielodisplásico

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
15/10/2009

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Azacitidina

Indicación clínica solicitada¹:

Tratamiento de pacientes adultos que NO se consideran aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen:

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

Autores / Revisores: Inés María Montes Escalante*, Raimundo Rivas Rodríguez**, Rocío Asensi Diez***, Vanessa Domínguez Leñero**.

* Servicios centrales del SAS.

** Servicio de Farmacia. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

*** Servicio de Farmacia. Área Gestión Sanitaria Osuna. Sevilla.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Su repercusión en el informe final se refleja en el anexo correspondiente.

No existe conflicto de intereses. Ver anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Azacitidina

Nombre comercial: Vidaza®

Laboratorio: Celgene Europe Ltd.

Grupo terapéutico. Agente antineoplásico. Análogo de Pirimidina. **Código ATC:** L01BC07

Vía de administración: Subcutánea

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: Centralizado por la EMEA (01/01/09)

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Vidaza 25 mg/ml polvo vial 4 ml	1	662081	368,16 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción¹.

Se cree que la 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 la 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 la 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 da genes metilados aberrantes. Estos genes intervienen en las vías de regulación normal del ciclo celular, diferenciación y muerte pudiendo 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 la azacitidina con los desenlaces clínicos.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: (Enero 2009)¹

- Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS).
- Leucemia mielomonocítica crónica (CMML) 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).

En pacientes adultos no aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.

EMA: (17/12/2008)²

Idem

FDA: (Mayo 2004)³

En los siguientes subtipos de SMD según la clasificación FAB:

- Anemia refractaria (RA)
- Anemia refractaria con sideroblastos (RARS)
- Anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB)
- Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (RAEB-T)

4.3 Posología, forma de preparación y administración¹.

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

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

El tratamiento debe continuarse mientras el paciente siga beneficiándose o hasta la progresión de la enfermedad.

Azacitidina es un medicamento citotóxico por lo que debe prepararse con las precauciones que requieren estos medicamentos (cabina flujo vertical, bata, guantes, mascarilla, etc.). El vial se debe reconstituir con 4 ml de agua para inyectables. La suspensión

debe prepararse inmediatamente antes de su uso y deberá administrarse en los siguientes 45 minutos (puede conservarse en nevera un máximo de ocho horas).

Azacitidina reconstituida debe inyectarse por vía subcutánea, con una aguja de calibre 25, en el brazo, el muslo o el abdomen.

Las dosis superiores a 4 ml deben inyectarse en dos lugares separados.

4.4 Farmacocinética¹.

Las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina se estudiaron después de dosis únicas de 75 mg/m² administradas por vías subcutánea e intravenosa.

Absorción: La azacitidina se absorbió rápidamente después de la administración por vía subcutánea; se produjeron concentraciones plasmáticas máximas de azacitidina de 750 ± 403 ng/ml a las 0,5 horas después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de la azacitidina después de la administración por vía subcutánea en relación con la intravenosa fue de aproximadamente el 89%, basado en el área bajo la curva (AUC).

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.

Metabolismo: A partir de la información obtenida in vitro, aparentemente, el metabolismo de la azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST). El metabolismo de la azacitidina es mediante hidrólisis espontánea y por desaminación mediada por la citidina deaminasa. En fracciones S9 del hígado humano, la formación de metabolitos fue independiente del NADPH, lo que implica que cualquier metabolismo sería catalizado por enzimas citosólicas. Estudios in vitro de azacitidina con hepatocitos humanos cultivados indican que, a concentraciones de 1,0 a 100 µM (es decir, hasta concentraciones aproximadamente 30 veces más altas que las que se alcanzan clínicamente), la azacitidina no induce las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C19, 3A4 ó 3A5. No se ha estudiado la posibilidad de inhibir el CYP2B6 o el 2C8.

Excreción: La azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación media de 41 ± 8 minutos, después de la administración por vía subcutánea. La excreción urinaria es la principal ruta de eliminación de la azacitidina y/o de sus metabolitos.

4.5. Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	Citarabina (Ara-C) dosis bajas	Ara-C dosis estándar
Posología	20 mg/m ² /día durante 14 días. Ciclos de 28 días	100-200 mg/m ² /día en infusión continua durante 7 días, más 3 días de daunorrubicina, idarrubicina o mitoxantrona
Características diferenciales		Peor tolerado que Ara-C a dosis bajas

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

El **estudio principal** en el que se ha basado la aprobación del medicamento por parte de la EMEA es el AZA-001; este estudio se llevó a cabo debido a las deficiencias metodológicas del ensayo CALGB 9221 por lo que la FDA y la EMEA obligaron a realizar un nuevo ensayo en el que se incluyeran 350 pacientes con SMD, éste es el ensayo AZA-001 y que ha sido el ensayo pivotal para la aprobación por parte de la EMEA de Azacitidina en SMD.

Se trata de un estudio aleatorizado, abierto de fase III, que compara azacitidina con los regímenes convencionales de tratamiento. Miden como variable principal la **supervivencia global**.

AZA-001⁴: 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.

Existen otros **tres estudios** desarrollados por el Cancer and Leukemia Group B (CALGB):

Dos estudios en fase II publicados de forma conjunta, el 8421 y 8921⁵:

- ❖ **Silverman LR, Holland JF, Demakos EP et al. Azacitidine in myelodysplastic syndromes (MDS), CALGB studies 8421 and 8921. *Ann Hematol* 68:A12, 1994 (abstr 46).**

Un estudio fase III azacitidina frente a observación⁶:

- ❖ **Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. 2002;20:2429-40.**

A continuación se resumen **4 ensayos clínicos** en los que se evalúa la eficacia de azacitidina en SMD resumiendo las características básicas de los cuatro:

	AZA-001 Fase III (N=358)	CALGB 9221 Fase III (N=191)	CALGB 8921 Fase II (N=72)	CALGB 8421 Fase II (N=49)
Pacientes tratados con azacitidina	175	99	70	48
Criterio de inclusión	RAEB, RAEB-T o CMMoL. Con IPSS alto o grado 2	RA, RARS, RAEB, RAEB-T or CMMoL	RAEB, RAEB-T or CMMoL	RAEB, RAEB-T
Controlado	Si	Si	No	No
Comparador	3 opciones de tratamiento convencional	Terapia de soporte	--	--
Dosificación azacitidina	75 mg/m ² sc x 7d q 28d	75 mg/m ² sc x 7d q 28d	75 mg/m ² sc x 7d q 28d	75 mg/m ² iv x 7d q 28d
Objetivo principal	Supervivencia global	Tasa de respuesta	Tasa de respuesta	Tasa de respuesta

El mismo grupo sobre el estudio CALGB 9221 realizó un estudio de calidad de vida⁷:

Kornblith AB, Herndon JE 2nd, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2002; 20 (10): 2441-52.

En el 2006 se publicó un nuevo análisis de los estudios 8421, 8921 y 9221, con los criterios actualizados⁸:

Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, Larson RA; Cancer and Leukemia Group B. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2006; 24 (24): 3895-903.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1. AZA-001

Referencia: Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, 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: 223-32.

-Nº de pacientes: 358.

-Diseño: Ensayo multicéntrico fase III, aleatorizado, paralelo, abierto y controlado en pacientes con síndrome mielodisplásico de alto riesgo: AREB, AREB-t o LMMC con IPSS (Índice pronóstico internacional) intermedio-2 o alto riesgo.

Tratamiento:

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir:

-Grupo tratamiento (179 pacientes): azacitidina 75 mg/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 previo a la randomización.

- ❖ Terapia soporte consistente en transfusiones, tratamiento antibiótico y factor estimulante de colonias si fuera necesario.
- ❖ Citarabina dosis bajas: 20mg/m² x14d cada 28 d s.c.
- ❖ QT estándar: Ara-C: 100-200 mg/m² x7d + daunorubicina, idarubicina o mitoxantrona x3d; ciclos de 28 días.

-Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos diagnosticados de síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS) con grado intermedio -2 o alto riesgo y anemia refractaria definida por el FAB con exceso de blastos, anemia refractaria con exceso de blastos en transformación o leucemia mielomonocítica crónica con al menos un 10% de blastos en médula ósea y un conteo de células blancas en sangre inferior a 13.10⁹ cel/L. Capacidad funcional ECOG 0-2, esperanza de vida de al menos tres meses.

-Criterios de exclusión: Posibilidad de trasplante alógeno. Pacientes con tratamiento previo con Azacitidina.

-Tipo de análisis: ITT.

- Variable principal de eficacia: Supervivencia global (meses)

- Variables secundarias de eficacia: Tiempo hasta transformación a leucemia mieloide aguda, respuesta hematológica y citogenética basada en los criterios de IWG 2000, tiempo hasta progresión, independencia de las transfusiones, efectos adversos e infecciones que requieren tratamiento.

Variable evaluada en el estudio	Azacitidina (n=179)	Tratamiento convencional (n=179)	RAR (IC 95%)*	p	NNT (IC95%)*
Resultado principal					
-Mediana supervivencia global (meses)	24,46 IC95% (9,9-DNE)	15,02 IC 95% (5,6-24,1)	9,44	=0,0001	N.A.
- Supervivencia global a los 2 años	91 (50,8%) IC 95% (42,1% a 58,8%)	47 (26,2%) IC 95% (18,7% a 34,3%)	24,6% (14,8% a 34,3%)		4 (3-7)
Resultados secundarios de interés					
-Mediana de tiempo hasta la transformación en LMA o muerte (meses):	13,02 IC 95% (9,9-15,0)	7,61 IC 95% (5,4-9,8)	5,41	=0,0025	N.A.
-Mediana de tiempo hasta la transformación de LMA (meses):	20,66 IC 95% (14,9-25,5)	15,44 IC 95% (12,4-22,5)	5,21	= 0,2555	N.A.
Respuesta hematológica**:					
- Tasa de respuesta global	126 (70,4%)	86 (48,0%)	22,3% (12,4% a 32,3%)	<0,0001	4 (3-8)
- Tasa de respuesta global IRC:	163 (91,1%)	140 (78,2%)	12,8% (5,5% a 20,2%)	0,0011	8 (5-18)
- Remisión completa:	30 (16,8%)	14 (7,8%)	8,9% (2,2% a 15,7%)	0,015	11 (6-45)
- Remisión completa IRC:	7 (3,9%)	2 (1,1%)	2,8% (-0,4% a 6%)	0,1741	N.A.
- Remisión parcial:	21 (11,7%)	7 (3,9%)	7,8% (2,3% a 13,3%)	0,0094	13 (8-43)
- Remisión parcial IRC:	5 (2,9%)	0	2,8% (0,4% a 5,2%)	0,0282	36 (19-250)
- Enfermedad estable:	75 (41,9%)	65 (36,3%)	5,6% (-4,5% a 15,7%)	0,3297	N.A.
- Enfermedad estable IRC:	151 (84,4%)	138 (77,1%)	7,3% (-0,9% a 15,4%)	0,1074	N.A.
- Progresión	48 (26,8%)	26 (14,5%)	12,3% (4% a 20,6%)	0,0059	4 (3-8)
- Progresión IRC:	64 (35,8%)	54(30,2%)	5,6% (-4,1% a 15,3%)	0,3116	N.A.
-Transformación a LMA:	53 (29,6%)	53 (29,6%)	0%	1,0000	N.A.
- Transformación a LMA IRC:	52 (29,1%)	45 (25,1%)	3,9% (-5,3% a 13,1%)	0,4757	N.A.

IRC= Independent Review Committee. Valores de las variables medidas por un comité independiente. Estos datos han sido recopilados del informe EPAR de la EMA, no publicados en el ensayo clínico.

*Datos propios

**Según criterios de Internacional Working Group 2000

Resultados desglosados

En la metodología del estudio se contempla que previo a la randomización de los pacientes los investigadores indicarán con qué tipo de tratamiento convencional hubieran tratado al paciente si no estuvieran en el ensayo. A esta clasificación se le denomina "grupo preseleccionado por el investigador". Los resultados de algunas de las variables principal y secundarias se muestran en el ensayo

desglosadas por grupo de tratamiento convencional junto el número de pacientes asignados a la rama azacitidina que previo a la randomización se hubiera decidido incluir en ese grupo de tratamiento convencional.

<i>Variable evaluada en el estudio</i>	<i>Azacitidina N=117 para TS N=45 para Ara-C dosis bajas N=17 para QT estándar</i>	<i>Terapia soporte sola N=105</i>	<i>Terapia de soporte + Ara-C dosis bajas N=49</i>	<i>Terapia de soport e + QT estánd ar N=25</i>	<i>RAR*</i>	<i>NNT</i>	<i>HR</i>	<i>p</i>
<i>Resultado principal</i>								
-Mediana supervivencia global (meses)	21,1 (10,5-DNE)	11,5 (5,7-DNE)			9,6	N.A.	0,58 (0,40-0,85)	0,0045
	24,5 (8,4-34,7)		15,3 (4,9-25,8)		9,2	N.A.		0,0006
	25,1 (10,0-DNE)			15,7 (8,2-24,1)	9,4	N.A.	0,36 (0,20-0,65)	0,51
							0,76 (0,33-1,74)	
Resultados secundarios								
-Mediana de tiempo hasta la transformación de LMA (meses):	15,0 (8,8-27,6)	10,1 (3,9-19,8)			4,9	N.A.	0,41 (0,27-0,63)	<0,0001
	15,0 (7,3-25,5)	----	14,5 (4,9-19,2)		0,5	N.A.	0,55 (0,28-1,11)	0,097
-Respuesta hematológica**:	23,1 (6,4-25,4)	----	-----	10,7 (4,6-15,4)	12,4	N.A.	0,48 (0,16-1,45)	0,19
- Respuesta global	32 (27%)	5 (5%)			22,6% (13,5% a 31,6%)	4 (3 a 7)		<0,0001
	14 (31%)	----	6 (12%)		18,9% (2,5% a 35,2%)	5 (3 a 40)		0,042
	5 (29%)	----	-----	10 (40%)	-10,6% (-39,5% a 18,4%)	N.A.		0,53
-Respuesta completa	14 (12%)	1 (1%)			11% (4,8% a 17,2%)	10 (6 a 21)		0,0008
	11 (24%)	----	4 (8%)		16,3% (1,6% a 31,0%)	7 (4 a 63)		0,047
	5 (29%)	-----	-----	9 (36%)	-6,6% (-35,3% a 22,1%)	N.A.		0,75
- Respuesta parcial	18 (15%)	4 (4%)			11,6% (4,1% a 19,1%)	9 (6 a 25)		0,0058
	3 (7%)	----	2 (4%)		2,6% (-6,6% a 11,7%)	39 (-16 a 9)		0,67
	0	----	----	1 (4%)	1,9% (-11,7% a 15,5%)	N.A.		1,00
- Enfermedad estable	52 (44%)	41 (39%)			5,4% (-7,6% a 18,4%)	N.A.		0,50
	15 (33%)	----	18 (37%)		-3,4% (-22,7% a 15,9%)	N.A.		0,83
	8 (47%)	----	-----	6 (24%)	23,1% (-6% a 52,1%)	N.A.		0,18

*Datos propios

** Según criterios de Internacional Working Group 2000 que se exponen a continuación:

A los 2 años la supervivencia estimada de azacitidina era de 51% vs. 26% para 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.

1. Complete remission (CR)

Bone marrow evaluation: Repeat bone marrow showing less than 5% myeloblasts with normal maturation of all cell lines, with no evidence for dysplasia.* When erythroid precursors constitute less than 50% of bone marrow nucleated cells, the percentage of blasts is based on all nucleated cells; when there are 50% or more erythroid cells, the percentage blasts should be based on the nonerythroid cells.

Peripheral blood evaluation (absolute values must last at least 2 months)†:

Hemoglobin greater than 11 g/dL (untransfused, patient not on erythropoietin)

Neutrophils 1500/mm³ or more (not on a myeloid growth factor)

Platelets 100 000/mm³ or more (not on a thrombopoietic agent)

Blasts, 0%

No dysplasia*

2. Partial remission (PR) (absolute values must last at least 2 months):

All the CR criteria (if abnormal before treatment), except:

Bone marrow evaluation: Blasts decreased by 50% or more over pretreatment, or a less advanced MDS FAB classification than pretreatment. Cellularity and morphology are not relevant.

3. Stable disease

Failure to achieve at least a PR, but with no evidence of progression for at least 2 months.

4. Failure

Death during treatment or disease progression characterized by worsening of cytopenias, increase in the percentage bone marrow blasts, or progression to an MDS FAB subtype more advanced than pretreatment.

5. Relapse after CR or PR—one or more of the following:

a) Return to pretreatment bone marrow blast percentage.

b) Decrement of 50% or greater from maximum remission/response levels in granulocytes or platelets.

c) Reduction in hemoglobin concentration by at least 2 g/dL or transfusion dependence.§

6. Disease progression

a) For patients with less than 5% blasts: a 50% or more increase in blasts to more than 5% blasts.

b) For patients with 5% to 10% blasts: a 50% or more increase to more than 10% blasts.

c) For patients with 10% to 20% blasts: a 50% or more increase to more than 20% blasts.

d) For patients with 20% to 30% blasts: a 50% or more increase to more than 30% blasts.

e) One or more of the following: 50% or greater decrement from maximum remission/response levels in granulocytes or platelets, reduction in hemoglobin concentration by at least 2 g/dL, or transfusion dependence.§

7. Disease transformation

Transformation to AML (30% or more blasts).

8. Survival and progression-free survival

Los resultados de supervivencia global se presentan desglosados en función de las características basales de los pacientes y la presentación de la enfermedad. A continuación se exponen dos figuras: la fig 1 pertenece a la publicación del ensayo, mientras que la figura 2 se expone en el EPAR de la EMEA. La principal diferencia es que en el EPAR se exponen los resultados en función de la clasificación realizada por el IRC (comité independiente).

Figura 1. Hazard Ratio (IC95%) de supervivencia global en la población ITT. Tomado⁴ de 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: 223-32.

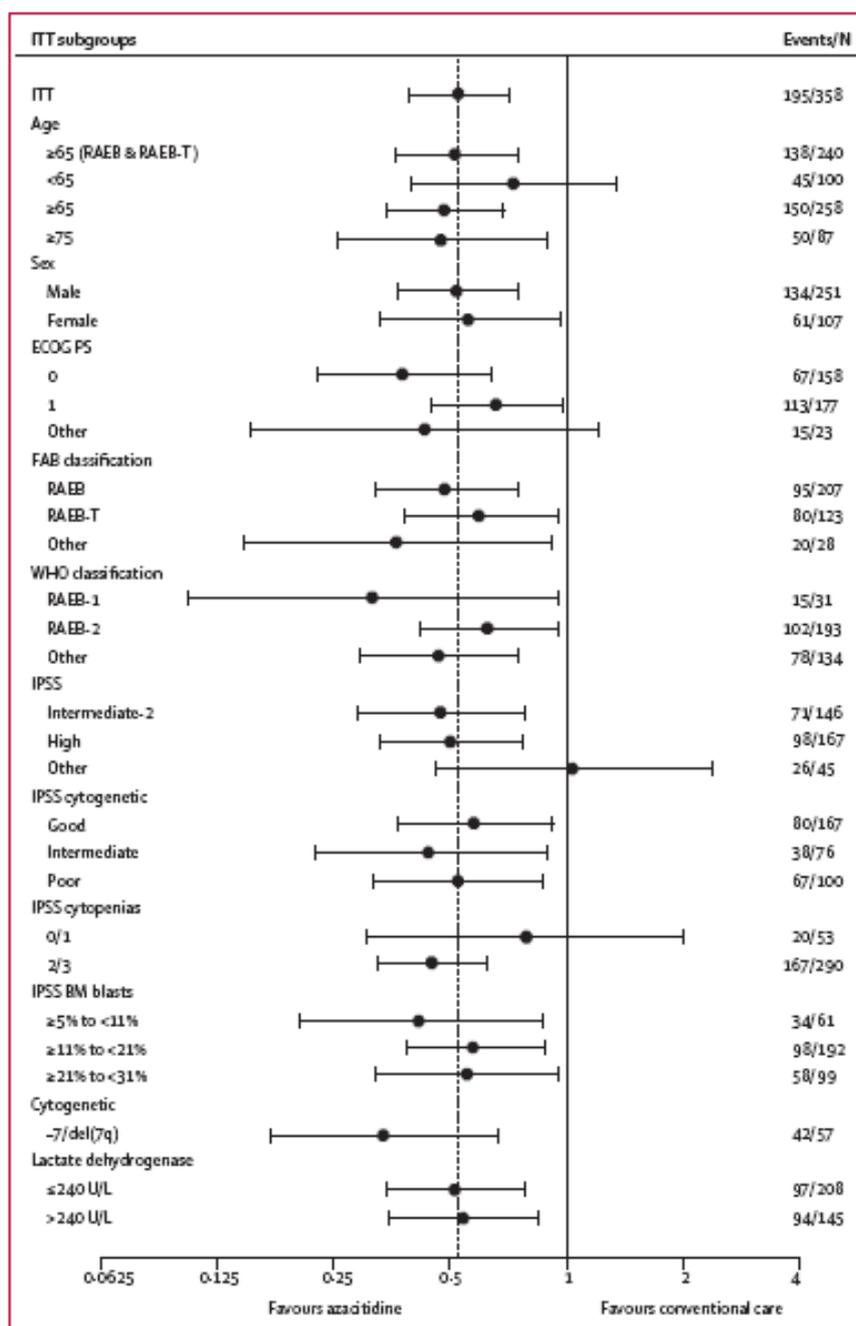
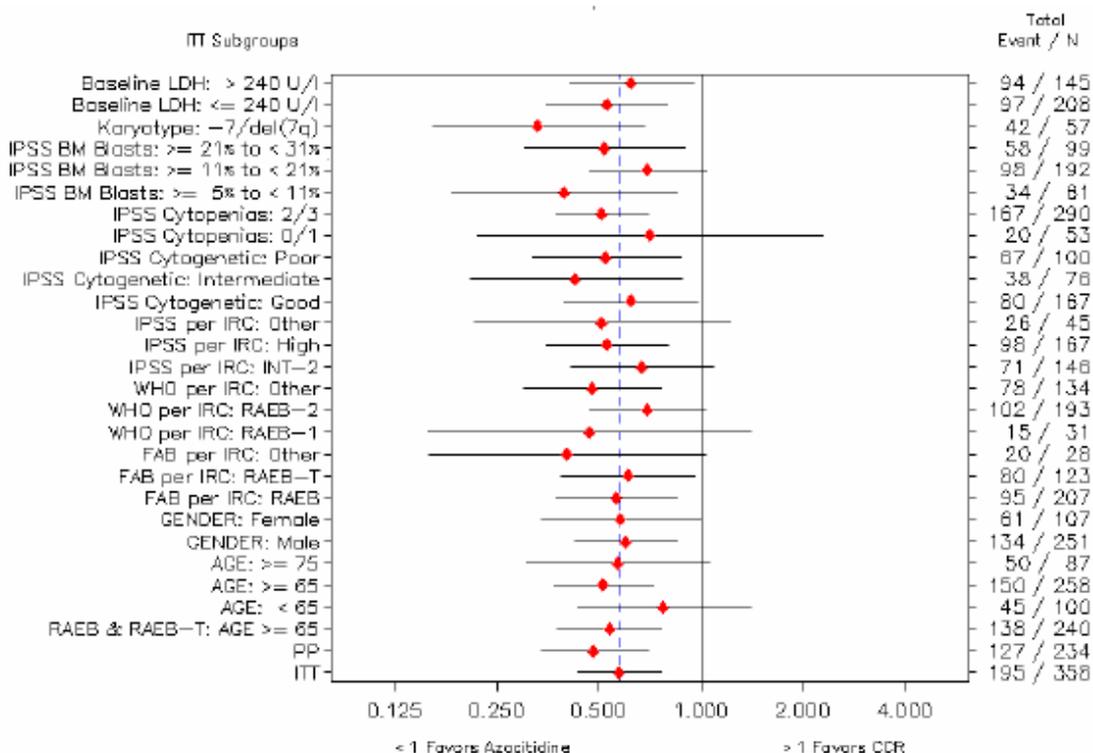


Figure 4: Hazard ratio and 95% CI for overall survival in the intention-to-treat analysis

Figura 2. Hazard Ratio (IC95%) de supervivencia global por subgrupos para azacitidina vs. Régimen de tratamiento convencional (población ITT). Tomado del informe EPAR de la EMEA²
Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vidaza/H-978-en6.pdf>.

Figure 5: Hazard ratio and 95% confidence interval for overall survival by subgroup for azacitidine versus combined CCR (ITT population)



Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002;20:2429-40⁶.

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

-Nº de pacientes: 191 pacientes.

-Diseño: Ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto. Se pretende evaluar la eficacia y la seguridad de azacitidina en sujetos con SMD de alto riesgo

-Tratamiento: Aleatorización estratificada según el subtipo de SMD (según FAB):

- Grupo tratamiento (99 pacientes): Azacitidina 75 mg/m² sc durante 7 días cada 28 días.

- Grupo control (92 pacientes): Cuidados de soporte. Se permitió a los pacientes de este grupo que empeoraron y así lo decidieron pasar al grupo de tratamiento tras un mínimo de 4 meses en el grupo control (49 pacientes).

-Criterios de inclusión: Pacientes con criterio de SMD según la FAB. Pacientes con anemia refractaria o anemia refractaria con blastos en anillos.

-Tipo de análisis: análisis por intención de tratar.

-Variable principal de eficacia: Respuesta completa (Médula ósea normal por al menos 4 semanas o <5% de blastos en médula ósea por al menos 4 semanas). Respuesta parcial (≤50% de blastos en médula ósea). Mejoría (≥50% de restitución del déficit inicial en una o dos contajes de células sanguíneas periféricas).

-Variables secundarias de eficacia: Tiempo medio hasta transformación LMA.

Resultados de eficacia:

Variable evaluada en el estudio	Aza-C (n=99) N(%)	Cuidados soporte (n=92) N(%)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Respuesta completa	6 (6%)*	0 (0%)**	6% (1.4-10.8)	<0.01	17 (10-72)
Respuesta parcial	10 (10%)*	0 (0%)**	10% (4.2-16.0)	<0.0001	10 (7-24)
Respuesta global (RC+RP)	16 (16%)*	0 (0%)**	16% (9.6-25.1)	<0.0001	7 (4-11)
Supervivencia global	20 meses (IC95%:16-26)	14 meses (IC95%:12-14)	6 meses (IC95%:4-12)	n.s.	NA
SLE (Supervivencia libre de eventos: muerte o LMA)	21 meses (IC95%:16-27)	12 meses (IC95%:8-15)	9 meses (IC95%:8-12)	0.007	NA

* Resultados validados finalmente por la auditoría de la FDA
** Valores en pacientes que no recibieron Aza-C

Los estudios en fase II 8421 y 8921, son estudios no controlados que ayudaron a establecer la dosis de azacitidina basándose en la experiencia clínica con azacitidina 140 mg/día en anemia de células en hoz y beta talasemia.

En 2006 se publicó un análisis conjunto de los estudios del CALGB (8421, 8921 y 9221) por Silverman y colaboradores. En el se actualizaban los resultados de los estudios a los nuevos criterios de diagnóstico de la OMS y los criterios de respuesta del grupo internacional de trabajo (IWG). Los resultados fueron: respuesta completa 10-17% de los pacientes tratados con azacitidina, la respuesta parcial fue escasa (1-2%), la mejora hematológica resultó en el 23-36%. Usando los criterios de la OMS, 103 pacientes se diagnosticaron de LMA (35-48% tuvieron mejoras hematológicas o mejor respuesta). En el estudio 9221 la mediana de supervivencia de los 27 pacientes con LMA asignados al grupo de azacitidina fue de 19,3 meses, comparado con los 12,9 meses para los 25 pacientes en el grupo de observación. Este estudio es retrospectivo y analiza datos de forma conjunta de estudios en fase II y III, por lo que no tiene una gran validez (en los estudios fase II no hay comparador). El fármaco tuvo dos vías de administración intravenosa y subcutánea. En el protocolo 9221 se permitía a los 4 meses después de progresión cambiar al brazo de tratamiento.

Existe un estudio fase II que comparó tres alternativas de dosificación de azacitidina.

Lyons RM et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2009; 27:1850-1856.

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

-**Nº de pacientes:** 151 pacientes.

-**Diseño:** Ensayo clínico fase II, multicéntrico, aleatorizado. Se pretende evaluar la eficacia y la seguridad de azacitidina con tres pautas diferentes.

-**Tratamiento:** Ciclos de 28 días, hasta un total de 6 ciclos, después fase de mantenimiento.

- Grupo 5-2-2 (50 pacientes): Aza 75 mg/m² sc durante 5 días, 2 días de descanso, 2 días más de Aza.

- Grupo 5-2-5 (51 pacientes): Aza 50 mg/m² sc durante 5 días, 2 días de descanso, 5 días más de Aza.

- Grupo 5 (50 pacientes): Aza 75 mg/m² sc durante 5 días.

-**Criterios de inclusión:** Según criterios FAB: anemia refractaria (AR), AR con sideroblastos en anillo, anemia refractaria con exceso de blastos, AR con exceso de blastos en transformación, o leucemia mielomonocítica crónica. Con más de 7 meses de expectativas de vida. La mayoría de los pacientes eran FAB de bajo riesgo (63%) y AR con exceso de blastos (30%).

-**Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar.

-**Variable principal de eficacia:** Respuesta hematológica.

-**Variables secundarias de eficacia:** Independencia de transfusiones (en pacientes dependientes, que requieren al menos una transfusión cada 28 días, conseguir un período de 56 días o más sin trasfudir, desde la última transfusión).

Resultados de eficacia:

Variable evaluada en el estudio	Aza-C 5-2-2 (n=50) N(%)	Aza-C 5-2-5 (n=51) N(%)	Aza-C 5 (n=50) N(%)
Respuesta hematológica eritroide (mayor)	19/43 (44%) (IC95% 29-60)	19/43 (44%) (IC95% 29-60)	20/44 (46%) (IC95% 30-61)
Respuesta hematológica plaquetaria (mayor)	12/28 (43%) (IC95% 25-63)	8/30 (27%) (IC95% 12-46)	11/22 (50%) (IC95% 28-72)
Respuesta hematológica neutrofila (mayor)	14/23 (17%) (IC95% 5-39)	4/23 (17%) (IC95% 5-39)	9/24 (38%) (IC95% 19/59)
Cualquier respuesta hematológica	22/50 (44%) (IC95% 31-60)	23/51 (45%) (IC95%:32-61)	28/50 (56%) (IC95% 41-70)
Independencia de transfusión	12/24 (50%) (IC95% 29-71)	12/22 (55%) (IC95% 32-76)	16/25 (64%) (IC95% 43-82)

Un total de 139 pacientes (92%) recibieron al menos 2 ciclos de tratamiento, y 79 (52%) completaron los 6 ciclos de tratamiento.

Los resultados de los diferentes esquemas son similares. No se incluye el esquema estándar de dosificación (azacitidina 75 mg/m² durante 7 días) ni grupo control. La mayoría de los pacientes son de bajo riesgo por lo que no está enfocado a lo aprobado por la EMEA, no podemos asegurar su eficacia en los pacientes para los que se ha aprobado el fármaco.

Sin embargo, caso de no utilizarse la pauta de 7 días por problemas logísticos del hospital, por los resultados obtenidos en el estudio se recomienda usar la pauta de 5 días (aza-5), con resultados similares, y mucho más eficiente.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

- En el ensayo pivotal, a diferencia de los otros tres ensayos publicados y referenciados en el apartado 5.1, la variable principal **Supervivencia global** tiene una validez clínica importante.
- El resultado de la variable principal “Mediana de supervivencia global” presentada en forma global para el grupo “tratamiento convencional” supone una RAR en la mediana de supervivencia global de 9,4 meses. Al estudiar desglosados cada tipo de tratamiento convencional, esta diferencia no resulta significativa al comparar el grupo azacitidina con la QT a altas dosis (posiblemente debido al bajo número de pacientes)
- El resultado “Supervivencia a los 2 años” no aparece desglosado por subgrupo de la rama control, por lo que el resultado en la rama “tratamiento convencional” se ve perjudicado respecto a la rama en tratamiento con azacitidina ya que incluye un grupo de pacientes que sólo reciben tratamiento de soporte.
- Los resultados de las variables “Remisión completa”, “Remisión parcial” y “progresión” difieren de los resultados publicados en el ensayo al evaluarlos un comité independiente. Además al desglosar los resultados en función del tipo de tratamiento convencional, hay que destacar que:
 - No se especifican los criterios de asignación a los llamados “grupos preseleccionados por el investigador”, lo que no permite concluir que los brazos sean comparables dentro de cada subgrupo. Además, la mayoría de los pacientes asignados por el investigador entraron a formar parte del grupo terapia de soporte con lo que los resultados pueden estar influidos por esta decisión.
 - Las diferencias observadas entre azacitidina y la QT estándar en las variables Respuesta global, Respuesta completa y Respuesta parcial dejan de ser estadísticamente significativas.
 - Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas en la variable respuesta parcial para el brazo en tratamiento con Ara-C a dosis bajas.
 - Los pacientes no podían pasar a otro brazo cuando no respondían, lo cual no se corresponde con la realidad.

En el análisis de supervivencia global por subgrupos también se observan diferencias en la publicación del ensayo respecto al EPAR, en el que se incluye la clasificación realizada por el IRC. Así en el EPAR aparecen subgrupos que no muestran diferencias estadísticamente significativas a favor de azacitidina, y que en el ensayo clínico o no aparecen o si aparecen no son las evaluadas por el IRC y difieren de estas. Los grupos en los que se hayan diferencias son:

- Clasificación IPSS según blastos en médula ósea (11%-21%)
- Clasificación IPSS por IRC grado INT-2
- Clasificación WHO por IRC tipos RAEB-2, RAEB-1, Otros
- Clasificación FAB por IRC: otros
- Género: Femenino
- Edad ≥ 75 años

-Un 45% de pacientes que eran dependientes de transfusiones de sangre al comienzo del estudio en el grupo azacitidina se volvieron independientes de estas transfusiones vs. 11,4% en el grupo de tratamiento convencional. ($p < 0.0001$)

- Del total de pacientes incluidos en el ensayo en un 34,6% se produjo una violación mayor del protocolo. Sobre la población exenta de estas desviaciones (llamada población PP), no se han descrito ninguna de las variables del ensayo. Puesto que una de estas desviaciones fue la administración de otros medicamentos como IL-11, talidomida o interferones, deberían haber explicitado cómo han variado los resultados según estas desviaciones. A continuación se exponen la tabla resumen de las desviaciones del protocolo expuestas en el EPAR de la EMEA:

Tabla tomada del informe EPAR de la EMEA²

Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vidaza/H-978-en6.pdf>.

AZA-001 Desviaciones de protocolo	Azacitidina N=179	Tratamiento convencional			
		Mejor tratamiento de soporte solo N=105	Ara-C dosis bajas N=49	QT estándar N=25	Combinación tratamientos convencionales N=179
Pacientes con al menos 1 desviación protocolo	54 (30.2)	33 (31.4)	24 (49.0)	13 (52.0)	70 (39.1)
Pacientes que tomaron medicación prohibida durante algún periodo del tiempo de tratamiento	19 (10.6)	6 (5.7)	2 (4.1)	3 (12.0)	11 (6.1)
Pacientes que no recibieron mínimo numero de ciclos de tratamiento	16 (8.9)	9 (8.6)	13 (26.5)	6 (24.0)	28 (15.6)
Pacientes que recibieron alguna terapia activa para SMD	10 (5.6)	12 (11.4)	7 (14.3)	1 (4.0)	20 (11.2)
a- Medicación prohibida: interleukina-11, talidomida, arsénico trióxido, interferones, retinoides, eritropoyetina, corticoides a dosis >100 mg (hidrocortisona), uso de factores de crecimiento granulocitos-monocitos por razones distintas de infección. b- Numero de ciclos de QT estándar=1, 2 ciclos de azacitidina y bajas dosis de Ara-C o no permanecer en el periodo de tratamiento al menos 28 días para mejor cuidado de soporte solo.					

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P et al. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome-systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2009.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- **REGIONAL DRUG AND THERAPEUTICS CENTRE (NEWCASTLE) (NHS) (05/2009)⁹**: Reconoce que la azacitidina es un avance en la terapia de síndromes mielodisplásicos de alto riesgo, en pacientes no candidatos a TMO. La azacitidina es un tratamiento eficaz que aumenta la supervivencia global, el único impedimento en un futuro para su implantación es su baja coste-efectividad (£40.446/paciente + coste del tratamiento de soporte, coste por año de vida ganado es £51.600, y teniendo en cuenta el NNT habría que tratar a 4 pacientes para que uno sobreviviera 2 años por lo que el costo se eleva a £161.700).

- **NICE¹⁰** (informe preliminar 20/08/2009, el definitivo no aparece hasta noviembre 2009): Azacitidina no está recomendada para el tratamiento del síndrome mielodisplásico, leucemia mielomonocítica crónica y leucemia mieloide aguda (no resulta coste-efectivo).

- **NCCN¹¹** (08/2009): Azacitidina (clasificado con categoría 2A) debería ser considerada para el tratamiento de pacientes con SMD de alto riesgo o en progresión. El tratamiento podría extenderse o podría ser usado como paso previo en terapias más definitivas (reducir el número de blastos en médula antes del trasplante). También serían candidatos pacientes en recaída tras trasplante. Se recomienda en SMD de riesgo bajo e intermedio como segunda línea en determinados casos.

- BAJO, INT 1:
 - Anemia sintomática
 - Con Epo ≤500 mU/ml sin respuesta a G-CSF±EPO.
 - Con Epo >500 mU/ml y poca probabilidad de respuesta a terapia inmunosupresora.

- Trombocitopenia, neutropenia

- INT 2,ALTO:
 - Candidato a terapia intensiva
 - Si TCMH y recaída posterior.
 - Si no es candidato a TCMH.

 - No candidato a terapia intensiva.

- **ALBERTA CANCER BOARD**¹²: Se debe considerar en la terapia de pacientes con grado INT-2, alto riesgo que no son candidatos a quimioterapia intensiva o trasplante de células madres hematopoyéticas.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En el 97% de los pacientes se han producido reacciones adversas consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de azacitidina.

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia con el tratamiento con azacitidina fueron reacciones hematológicas (71,4%), incluyendo trombocitopenia, neutropenia y leucopenia (generalmente de grado 3 ó 4); reacciones gastrointestinales (60,6%), incluyendo náuseas, vómitos (generalmente de grado 1 ó 2), o reacciones en el lugar de la inyección (77,1%; generalmente de grado 1 ó 2).

Las reacciones adversas graves más frecuentes (> 2%) observadas en el ensayo fundamental (AZA 001) y también descritas en los ensayos de apoyo (CALGB 9221 y CALGB 8921) fueron neutropenia febril (8,0%) y anemia (2,3%). Otras reacciones adversas graves notificadas con menor frecuencia (< 2%) fueron sepsis neutropénica, neumonía, trombocitopenia y reacciones hemorrágicas (por ejemplo, hemorragia cerebral).

Durante los tres primeros meses de tratamiento ocurrieron un 11% (20/179) muertes en el grupo azacitidina vs. 9% (9/179) en el grupo de tratamiento convencional que fueron atribuidas al tratamiento.

Referencia: Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, 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: 223-32.

Breve descripción del ensayo y diseño

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Azacitidina	Terapia soporte	Ara-C dosis bajas	QT estándar	RAR (IC 95%)*	NNH o NND (IC 95%)*
- Toxicidad grado 3 o 4:						
- Neutropenia	104 (91%) (N=114)	70 (69%) (N=102)			22,6% (12,2% a 33,0%)	4 (3-8)
	40 (89%) (N=45)	----	39 (89%) (N=44)		0,3% (-12,9% a 13,4%)	N.A.
	15 (94%) (N=16)	----	----	17 (90%) (N=19)	4,3% (-13,9% a 22,5%)	N.A.
- Trombopenia	93 (82%) (N=114)	72 (71%) (N=102)			11% (-0,4% a 22,3%)	N.A.
	42 (93%) (N=45)	----	42 (96%) (N=44)		-2,1% (-11,7% a 7,4%)	N.A.
	14 (88%) (N=16)	----	----	18 (95%) (N=19)	-7,2% (-26,3% a 11,8%)	N.A.
- Anemia	62 (54%) (N=114)	67 (66%) (N=102)			-11,3% (-24,3% a 1,7%)	N.A.
	29 (64%) (N=45)	----	34 (77%) (N=44)		-12,8% (-31,5% a 5,9%)	N.A.
	9 (56%) (N=16)	---	----	11 (58%) (N=19)	-1,6% (-34,6% a 31,3%)	N.A.

La población en estudio para los eventos adversos incluye a pacientes que recibieron al menos 1 dosis del fármaco en estudio y hubieran pasado una o más valoraciones sobre seguridad posteriores.

*Datos propios

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Se desarrollará sólo en el caso de que los objetivos del ensayo (sea principal o secundario), incluyan algún aspecto de seguridad. Ejemplo riesgo hemorrágicos en caso de los antitrombóticos.

Mismo esquema de presentación que punto 5.2. Ver tabla modelo en instrucciones

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No procede.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Según la ficha técnica², se deben tener precauciones especiales en los siguientes casos:

Insuficiencia renal: No se han realizado estudios formales en pacientes con disminución de la función renal. Antes del tratamiento inicial, no se recomienda ninguna modificación específica con respecto a la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal (por ejemplo, creatinina sérica inicial o nitrógeno ureico en la sangre [NUS] ≥ 2 veces superior al límite superior de la normalidad [LSN] o bicarbonato sérico inferior a 20 mmol/l); las modificaciones posteriores de la dosis deberán basarse en los valores hematológicos y de la bioquímica renal. Si se producen disminuciones inexplicadas de los niveles de bicarbonato sérico a menos de 20 mmol/l, la dosis

deberá disminuirse en un 50% en el siguiente ciclo. Si se producen aumentos inexplicados de la creatinina sérica o del NUS a ≥ 2 veces superiores a los valores iniciales y superiores al LSN, el siguiente ciclo deberá retrasarse hasta que los valores vuelvan a la normalidad o a los valores iniciales, y la dosis deberá disminuirse en un 50% en el siguiente ciclo de tratamiento.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Antes del tratamiento inicial, no se recomienda ninguna modificación específica de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática; las modificaciones posteriores de la dosis deben basarse en los valores hematológicos. Azacitidina está contraindicado en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados.

Pacientes de edad avanzada: No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en los pacientes de edad avanzada. Puesto que es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten un deterioro de la función renal, puede ser conveniente vigilar la función renal.

Niños y adolescentes: Azacitidina no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre la seguridad y la eficacia.

Toxicidad hematológica

El tratamiento con azacitidina se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia, especialmente en los dos primeros ciclos. Deben efectuarse recuentos sanguíneos completos cuando sea necesario para vigilar la respuesta y la toxicidad, pero por lo menos, antes de cada ciclo de tratamiento. Después de la administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, la dosis para los ciclos posteriores debe reducirse o su administración debe retrasarse según sean el recuento nadir y la respuesta hematológica.

Cardiopatía y enfermedad pulmonar

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva grave, cardiopatía clínicamente inestable o enfermedad pulmonar fueron excluidos del ensayo clínico fundamental; por lo tanto, no se han establecido la seguridad ni la eficacia de azacitidina en estos pacientes.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de azacitidina en mujeres embarazadas. Los estudios en ratones han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo en seres humanos. A partir de los resultados de los estudios en animales y de su mecanismo de acción, la azacitidina no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, a menos que sea claramente necesario. Las ventajas del tratamiento deben sopesarse frente al posible riesgo para el feto en cada caso concreto.

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta tres meses después del mismo.

Lactancia

Se desconoce si la azacitidina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a las posibles reacciones adversas graves en el niño lactante, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con azacitidina.

Fertilidad

No hay información acerca del efecto de la azacitidina sobre la fecundidad en humanos. En los animales se han documentado reacciones adversas de la azacitidina sobre la fecundidad masculina. Se debe aconsejar a los hombres que no conciban un hijo mientras reciben tratamiento, debiendo utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta tres meses después del mismo. Antes de iniciar el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes varones que pidan asesoramiento sobre la conservación de esperma.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

A partir de la información obtenida in vitro, aparentemente, el metabolismo de la azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas

(UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST); por lo tanto, las interacciones relacionadas con estas enzimas metabolizantes in vivo se consideran improbables.

Los efectos inhibitorios o inductores clínicamente significativos de la azacitidina sobre las enzimas del citocromo P450 son improbables.

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica clínica con la azacitidina.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

No procede.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento			
	Azacitidina	Ara-C a dosis bajas	QT estándar (Citarabina + daunorrubicina)
Presentación comercial	vial 100 mg	Citarabina 100 mg vial	Citarabina 100 mg vial Daunorrubicina 20 mg vial
Precio unitario (PVL+IVA)	368,16 €	3,06 €	Citarabina → 3,06 € Daunorrubicina → 4,36 €
Posología	75 mg/m ² sc 7 días ciclos de 28 días	20 mg/m ² 14 d ciclos 28 días	Citarabina → 100-200 mg/m ² /día 7 d Daunorrubicina → 45-60 mg/m ² /día 3 d
Coste día*	736,32 €	----	----
Coste ciclo	5154,24 €	21,42 €	82,08 €
Coste tratamiento completo ** o tratamiento/año	46.388,16 € (9 ciclos)	107,10 € (5 ciclos)	246,24 € (1 ciclo de inducción + 2 ciclos de consolidación respondedores)
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	46.281,06 €		

Superficie corporal empleada para los cálculos es de 1,75 m²

*Se han hecho los cálculos teniendo en cuenta la estabilidad indicada en ficha técnica de los productos. En el caso de azacitidina, una vez reconstituido el vial, la estabilidad máxima es de 8 horas en frío, por lo que sólo es útil para la una dosis diaria, no se puede emplear para la dosis del día siguiente. En el caso de citarabina, el vial reconstituido tiene una estabilidad de 48 horas a temperatura ambiente o 7 días en frío. Se ha considerado que en un ciclo se gastarían 5 viales de citarabina aproximadamente. Una posibilidad de ahorro sería concentrar todos los pacientes a tratar la misma semana del mes en caso de azacitidina.

**Se ha considerado el número medio de ciclos administrados en cada rama en el ensayo AZA-001. Para Azacitidina fueron 9 ciclos, para Ara-C a dosis bajas fueron 4,5 ciclos que se ha redondeado a 5 ciclos.

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 y el ensayo pivotal no proporciona datos de consumo, además los pacientes con azacitidina también recibirían este tratamiento si fuera preciso. El uso concomitante de eritropoyetina (EPO) no estaba permitido.

El coste eficacia-incremental respecto a la terapia de referencia (Ara-C a dosis bajas) es **46.281,06 € y respecto de Qt estándar es 46.141,92 €**

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

La variable que se debería evaluar en este apartado es la variable principal "Supervivencia global", pero los datos que se facilitan en el ensayo y los publicados en el EPAR de la EMEA se dan agrupados para el grupo de pacientes que reciben "tratamiento convencional" por lo que su análisis no es posible. Por tanto se ha realizado el cálculo del CEI en función de las variables secundarias.

Así mismo, no se puede evaluar subgrupos de pacientes pues los datos que se facilitan son los globales del grupo tratamiento convencional. Hubiese sido muy interesante poder

desglosar estos datos en función de las características basales de la enfermedad de los pacientes (sobre todo en función del IPSS).

Coste Eficacia Incremental (CEI)				
VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%) *	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Remisión global	Ara-C a dosis bajas	4 (3-7)	46.281€	185.124 € (138.843€ - 323.967€)
Remisión completa	Ara-C a dosis bajas	6 (3-63)	46.281€	227.686 € (138.843€ - 2.915.703€)

Según los datos de eficacia del ensayo AZA-001 y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que:

- remisión global: el coste adicional estimado es de 185.124 €.
- remisión completa: el coste adicional estimado es de 227.686 €

7.2. b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No hay estudios como tal publicados. Solamente la **NICE** considera que el mejor comparador es “mejor cuidado de soporte” y no bajas dosis de QT o QT estándar, ya que no responden a la práctica clínica habitual. El coste incremental respecto a mejor cuidado de soporte por año ganado ajustado a calidad de vida sería 51.139£; 47.178£ respecto a dosis bajas de quimioterapia y 34.207£ para dosis estándar de quimioterapia (estos datos se calcularon con un modelo que estimaba una supervivencia ganada de 33,9 meses, 32,3 meses y 32,2 meses respectivamente). Utilizando la distribución de Weibull los costes aumentan hasta 66.209£, 63.429£ y 45.179£ (el comité aconsejó este modelo). El ensayo pivotal no se diseñó para realizar un estudio de coste efectividad, hubo que recurrir a datos del estudio en fase III anterior 9221

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

No calculado.

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Azacitidina aumenta la mediana de supervivencia global respecto a la terapia convencional en 9,4 meses. Comparada con Ara-C a dosis bajas esta diferencia es de 9,2 meses. La supervivencia global a 2 años se aumenta un 24,6% (NNT=4) respecto a la terapia convencional, hay que tratar a 4 pacientes con azacitidina para que un paciente sobreviva al menos 2 años.

- Uno de los aspectos más cruciales del SMD es su transformación a LMA, mucho más resistente a los tratamientos. La mediana de tiempo hasta transformación en LMA se mejora con azacitidina en 5,2 meses respecto al tratamiento con terapia convencional. Si analizamos los resultados por subgrupos observamos que azacitidina vs. Tratamiento de soporte solo presenta diferencias significativas, pero esta mediana de tiempo no presenta diferencias significativas respecto a Ara- C (0,5 meses) o Qt estándar.

- En el análisis por subgrupos de la supervivencia global se observa que no existen diferencias significativas en pacientes menores de 65 años ni en pacientes mayores de 75 años. Así mismo tampoco hay diferencias entre azacitidina y la terapia convencional en pacientes clasificados como INT-2 según IPSS por el IRC. Además sólo se observan diferencias en pacientes con: RAEB y RAEB-T como diagnósticos y no en el resto de SMD.

- El perfil de seguridad de azacitidina mejora al de la QT estándar a altas dosis, pero no se observan diferencias respecto a Ara-C a dosis bajas.

- El coste de un tratamiento con azacitidina resulta bastante caro. No existen estudios fármaco económicos del tratamiento de síndromes mielodisplásicos en los que se evalúe la intervención de azacitidina, solo nos puede servir de referencia la evaluación preliminar de la NICE que desaconseja el uso de azacitidina al no resultar coste-efectiva.

- Algunos de los autores del ensayo pivotal han recibido honorarios por parte de Celgene.

- La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

D.- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas. Tratamiento de pacientes adultos con SMD de grado intermedio-2 y alto riesgo, que no sean aptos para trasplante de células madre hematopoyéticas, con PS 0-1, en las siguientes condiciones de uso:

- primera línea para pacientes con delección de cromosoma 7,
- tras fracaso a quimioterapia estándar o citarabina a dosis bajas en el resto de pacientes.

En caso de no utilizarse la pauta recomendada en ficha técnica de 7 días seguidos, se recomienda la pauta de 5 días seguidos, con similares resultados a la pauta de 5 días, 2 de descanso y 2 días más, y mucho más eficiente.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Servicio de Hematología.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No procede.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No procede.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1-. Ficha Técnica AEMyPS Vidaza®. Disponible en:
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&version=new>.
Consulta: [03/11/09].
- 2-. Informe EPAR de la EMEA. Disponible en:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vidaza/vidaza.htm>.
Consulta [20/09/09]
- 3-. Ficha Técnica FDA Vidaza®. Disponible en:
<http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>.
Consulta [20/09/09]
- 4-. 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: 223-32.
- 5-. Silverman LR, Holland JF, Demakos EP et al. Azacitidine in myelodysplastic syndromes (MDS), CALGB studies 8421 and 8921. *Ann Hematol* 68:A12, 1994 (abstr 46).
- 6-. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002;20:2429-40.
- 7-. Kornblith AB, Herndon JE 2nd, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, et al. Impact of azacitidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2002; 20 (10): 2441-52.
- 8-. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, Larson RA; Cancer and Leukemia Group B. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2006; 24 (24): 3895-903.
- 9-. Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P et al. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome-systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2009.
- 10-. Regional Drug and Therapeutics Centre (Newcastle) (NHS). The use of azacitidine for the management of myelodysplastic syndromes. Consulta [05/2009]
- 11-. Guía preliminar NICE. Disponible en:
<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&o=45032>.
Consulta [03/08/09].
- 12-. Greenberg PL et al. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2010. Myelodysplastic Syndromes.2009.
- 13-. Alberta Cancer Board. Guideline summary. LYHE 004

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: Diciembre de 2009

Decisión adoptada por el Comité:

D.- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas. Tratamiento de pacientes adultos con SMD de grado intermedio-2 y alto riesgo, que no sean aptos para trasplante de células madre hematopoyéticas, con PS 0-1, en las siguientes condiciones de uso:

- primera línea para pacientes con delección de cromosoma 7,
- tras fracaso a quimioterapia estándar o citarabina a dosis bajas en el resto de pacientes.

En caso de no utilizarse la pauta recomendada en ficha técnica de 7 días seguidos, se recomienda la pauta de 5 días seguidos, con similares resultados a la pauta de 5 días, 2 de descanso y 2 días más, y mucho más eficiente.

ANEXO
APARTADO 1 del informe modelo base

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, declaran:

Inés María Montes Escalante
Raimundo Rivas Rodríguez
Rocío Asensi Díez
Vanessa Domínguez Leñero

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales

-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.

-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas

-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.

-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos

-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

**ANEXO
APARTADO 5.2.b**

Referencia del ensayo evaluado: 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: 223-32.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	0
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	0*
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	0
TOTAL	2
(*) Sí= 1 / NO= 0	
(**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0	
Rango de puntuación: 0-5	
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

* Se describen las causas de exclusión pero no los abandonos.

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	Responde a la realidad de la práctica clínica.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Si, a nivel general. El número de pacientes para comparar dosis bajas de QT y QT intensiva son bajos.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La supervivencia global, es la variable principal.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Son correctos.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	Si, pero con un estricto control de las condiciones de uso descritas en la ficha técnica del fármaco.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

ANEXO

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
<p>José Miguel Fernández Ramil Director Técnico y de Relaciones Institucionales Celgene S.L.</p>	<p>Motivo de la propuesta:</p> <p>En el apartado conclusiones (punto 8.1), se indica:</p> <p>Uno de los aspectos más cruciales del SMD es su transformación a LMA, mucho más resistente a los tratamientos. La mediana de tiempo hasta transformación en LMA se incrementa con azacitidina en 5,2 meses respecto al tratamiento con terapia convencional. Si analizamos los resultados por subgrupos observamos que azacitidina vs. Tratamiento de soporte solo presenta diferencias significativas, pero esta mediana de tiempo no presenta diferencias significativas respecto a Ara- C (0,5 meses) o Qt estándar</p> <p>Entendemos que el párrafo debería redactarse del siguiente modo</p> <p>Uno de los aspectos más cruciales del SMD es su transformación a LMA, mucho más resistente a los tratamientos. La mediana de tiempo hasta transformación en LMA se mejora con azacitidina en 5,2 meses respecto al tratamiento con terapia convencional. Si analizamos los resultados por subgrupos observamos que azacitidina vs. Tratamiento de soporte solo presenta diferencias significativas, pero esta mediana de tiempo no presenta diferencias significativas respecto a Ara- C (0,5 meses) o Qt estándar</p> <p>Razón:</p> <p>La frase propuesta, aunque esta correctamente redactada, puede erróneamente inducir a pensar que la progresión del SMD a LMA ,en el caso de pacientes tratados con azacitidina, incrementa la progresión a LMA, cuando el sentido del párrafo es que se retrasa la potencial progresión a LMA. Esto es, el tratamiento con azacitidina, mejora –retrasando- la potencial aparición de la LMA</p>	<p>Se modifica la redacción.</p>