

AZACITIDINA

En síndrome mielodisplásico

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Llàtzer)
Fecha 19/10/09

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Azacitidina

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de pacientes adultos que no se consideran aptos para trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen:

-Síndromes mielodisplásicos intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS)

-Leucemia mielomonocítica crónica con el 10 al 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo

-Leucemia mieloide aguda con 20 al 30% de blastos y displasia multilinea, según la clasificación de la OMS.

Autores / Revisores: Margarita Nigorra Caro

Tipo de informe: Adaptado

Basado en el informe EPAR Vidaza® EMEA y en los informes de evaluación del Institut Català d'Oncologia y del Hospital Universitario Virgen del Rocío

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No hay

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN:

Facultativo que efectuó la solicitud: Dra del Campo

Servicio: Hematología

Justificación de la solicitud: Único fármaco aprobado en la EMEA para estas indicaciones y único fármaco que ha demostrado beneficio significativo de la supervivencia global.

Fecha recepción de la solicitud: 17/08/09

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

Nombre genérico: Azacitidina

Nombre comercial: Vidaza

Laboratorio: Celgene

Grupo terapéutico. Denominación: Antimetabolitos: análogos de pirimidina

Código ATC: L01BC

Vía de administración: Subcutánea

Tipo de dispensación: Hospitalaria

Vía de registro: Centralizado

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Vial 100mg	1	662081.6	415.91€	396.24€

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Citotoxicidad sobre las células hematopoyéticas anormales en la médula ósea e hipometilación del ADN. Los efectos citotóxicos pueden deberse a la inhibición del ADN, ARN y la síntesis de proteínas, la incorporación en el ADN y ARN y a la activación de las vías que causan daño en

el ADN. Las células no proliferativas son relativamente insensibles a azacitidina. 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 reexpresión de genes y el restablecimiento de genes supresores tumorales en células cancerosas.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

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

-Síndromes mielodisplásicos intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS)

-Leucemia mielomonocítica crónica con el 10 al 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo

-Leucemia mieloide aguda con 20 al 30% de blastos y displasia multilinea, según la clasificación de la OMS.

Aprobado 17/12/2008

FDA: Tratamiento de pacientes con anemia refractaria o anemia refractaria con sideroblastos anillados (si se acompaña de neutropenia o trombocitopenia o requiera transfusiones), anemia refractaria con exceso de blastos, anemia refractaria con exceso de blastos en transformación y leucemia mielomonocítica crónica.

Aprobado 19/05/2004

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

75 mg/m²/día subcutáneo durante 7 días, cada 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.

Se recomienda administrar antieméticos (usualmente granisetron 1 mg) antes de cada administración.

Vidaza es un medicamento citotóxico. Cada vial de 100mg se reconstituye con 4ml de API. Para las dosis superiores a 100 mg (4 ml) la dosis debe dividirse en partes iguales, en dos jeringas. La estabilidad del fármaco una vez reconstituido es de 45 minutos a temperatura ambiente y 8 horas en nevera.

Ajuste de la dosis debido a toxicidad hematológica

Si se observa toxicidad hematológica después del tratamiento con Vidaza, el siguiente ciclo de tratamiento con Vidaza debe retrasarse hasta que el recuento plaquetario y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) se hayan recuperado. Si la recuperación se alcanza en un plazo de 14 días, no es necesario un ajuste de la dosis. Sin embargo, si la recuperación (recuentos = recuento nadir + (0,5 x [recuento inicial – recuento nadir])) no se ha alcanzado en un plazo de 14 días, la dosis debe reducirse según la siguiente tabla. Después de las modificaciones de la dosis, la duración del ciclo debe volver a ser de 28 días.

Recuentos nadir		% de la dosis
RAN (x 10 ⁹ /l)	Plaquetas (x 10 ⁹ /l)	
= 1,0	= 50,0	50%
> 1,0	> 50,0	100%

Pacientes con recuentos sanguíneos iniciales reducidos (es decir, leucocitos < 3,0 x 10⁹ /l o RAN < 1,5 x 10⁹ /l o recuento plaquetario < 75,0 x 10⁹ /l) antes del primer tratamiento

Después del tratamiento con Vidaza, si la disminución del recuento leucocitario, del RAN o del recuento plaquetario con respecto al recuento antes del tratamiento es inferior al 50% o superior al 50%, pero con una mejoría en la diferenciación de cualquier línea celular, el siguiente ciclo no debe retrasarse y no debe efectuarse ningún ajuste de la dosis.

Si la disminución del recuento leucocitario del RAN o del recuento plaquetario es superior al 50% con respecto al recuento antes del tratamiento, y no hay mejoría en la diferenciación de

líneas celulares, el siguiente ciclo de tratamiento con Vidaza debe retrasarse hasta que el recuento plaquetario y el RAN se hayan recuperado. Si la recuperación se alcanza en un plazo de 14 días, no es necesario un ajuste de la dosis. Sin embargo, si la recuperación no se ha alcanzado en un plazo de 14 días, debe determinarse la celularidad de la médula ósea. Si la celularidad de la médula ósea es $> 50\%$, no debe efectuarse un ajuste de la dosis. Si la celularidad de la médula ósea es $= 50\%$, el tratamiento debe retrasarse y la dosis debe disminuirse, según la siguiente tabla:

Celularidad de la médula ósea	% de la dosis	
	Recuperación = 21 días	Recuperación > 21 días
15-50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

Después de las modificaciones de la dosis, la duración del ciclo debe volver a ser de 28 días.

Deben efectuarse recuentos sanguíneos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para vigilar la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

4.4 Farmacocinética.

La biodisponibilidad tras la administración subcutánea fue del 89%.

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución fue de 76 ± 26 l y el aclaramiento fue de 147 ± 47 l/h.

Azacitidina se metaboliza mediante hidrólisis espontánea y por desaminación mediada por la citidina deaminasa.

La semivida de eliminación fue de 41 ± 8 minutos tras la administración subcutánea. La excreción urinaria es la principal ruta de eliminación de azacitidina y sus metabolitos.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital/mercado

No hay fármacos ni pautas aprobados específicamente para esta indicación. En la actualidad se está usando quimioterapia de combinación intensiva secuencial en pacientes con síndrome mielodisplásico de riesgos intermedio 2 y alto del IPSS, jóvenes y sin comorbilidad significativa, especialmente cuando está indicado un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. En los restantes pacientes, la mayoría de los casos, se emplea tratamiento de soporte con transfusiones de concentrados de hematíes o plaquetas para la anemia y trombocitopenia y antibióticos en caso de infección.

Azacitidina reemplazará a otros tratamientos convencionales (soporte y quimioterapia tipo LMA) en las indicaciones para las que ha sido aprobada y podrá añadirse al tratamiento en los pacientes en los que fracase el trasplante hematopoyético.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.

- Ensayo fase III pivotal frente a observación (CALGB 9221)

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; 20:2429-40.**

Estudio de calidad de vida del ensayo, publicado como Kornblith, A.B., 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 2441-2452.**

- Ensayo fase III frente a 3 opciones de tratamiento convencional (AZA-001)

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, fase III study. **Lancet Oncol 2009; 10: 223-232.**

- Ensayo de 3 opciones de dosificación

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

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.

Ensayo CALGB 9221

Diseño:

Ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado en pacientes con síndrome mielodisplásico.

- Grupo observación: 92 pacientes (49 pacientes cruzaron al brazo de tratamiento con AZA-C)
- Grupo tratamiento: 99 pacientes

Aleatorización estratificada según el subtipo de SMD (Clasificación FAB)

Tratamiento

- Grupo observación: Cuidados de soporte (antibióticos, transfusiones...)
- Grupo tratamiento: Cuidados de soporte + Azacitidina 75 mg/m² SC durante 7 días c/28 días. Si a los 2 meses no había respuesta ni toxicidad significativa la dosis se aumentaba a 100 mg/m². Se continuaba tratamiento hasta progresión o toxicidad inaceptable (máximo 7 ciclos).
- Se permitió a los pacientes del grupo observación cruzar al grupo tratamiento a partir de los 4 meses del estudio si se consideraban fracaso terapéutico según los criterios especificados en protocolo.
- No se permitió el uso concomitante de eritropoyetina ni otros factores de crecimiento hematopoyético.

Criterios de inclusión:

- SMD de los subtipos anemia refractaria (AR) y AR con sideroblastos en anillo (ARSA), AR con exceso de blastos (AREB), AR con exceso de blastos en transformación (AREB-t) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
- Los pacientes con AR/ARSA debían reunir criterios adicionales:
 - Anemia sintomática que requiere transfusión de hematíes en los 3 meses anteriores.
 - Trombopenia con 2 o más recuentos de plaquetas <50 x 10⁹/L o hemorragia que requiere transfusión de plaquetas
 - Neutropenia con neutrófilos <1 x 10⁹/L e infección en tratamiento con antibióticos

Criterios de exclusión:

- Antecedentes de leucemia o >30% de blastos
- Tratamiento previo con factores de crecimiento hematopoyético (excepto EPO).
- QT previa para el tratamiento del SMD

Resultados ensayo CALGB 9221

	Azacitidina N (99)	Observación N (92)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	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 Azacitidina

En más del 90% de los pacientes respondedores, los criterios de respuesta se empezaron a manifestar en el 5º ciclo de tratamiento. El máximo beneficio clínico de los pacientes con respuesta se obtuvo en pacientes transfusión-dependientes, ya que consiguieron ser transfusión-independientes durante el período de respuesta. El 24% de los pacientes del grupo de azacitidina presentaron mejorías a nivel de recuento celular y requerimientos transfusionales, aunque no consiguieran respuesta completa o parcial, frente a un 6% del grupo de observación.

La calidad de vida se evaluó mediante encuestas telefónicas antes de iniciar tratamiento y en los días 50, 106 y 182. Se evaluaron la calidad de vida global, el estado psicológico y la funcionalidad social mediante el cuestionario C30 de la EORTC y el Mental Health Inventory. Los pacientes de la rama de azacitidina tuvieron mejoras significativamente mayores en fatiga, disnea, funcionalidad física, afecto positivo y distrés psicológico que los de la rama de tratamiento de soporte. Estos datos fueron publicados en el estudio de Kornblith et al.

Utilidad y validez práctica de los resultados

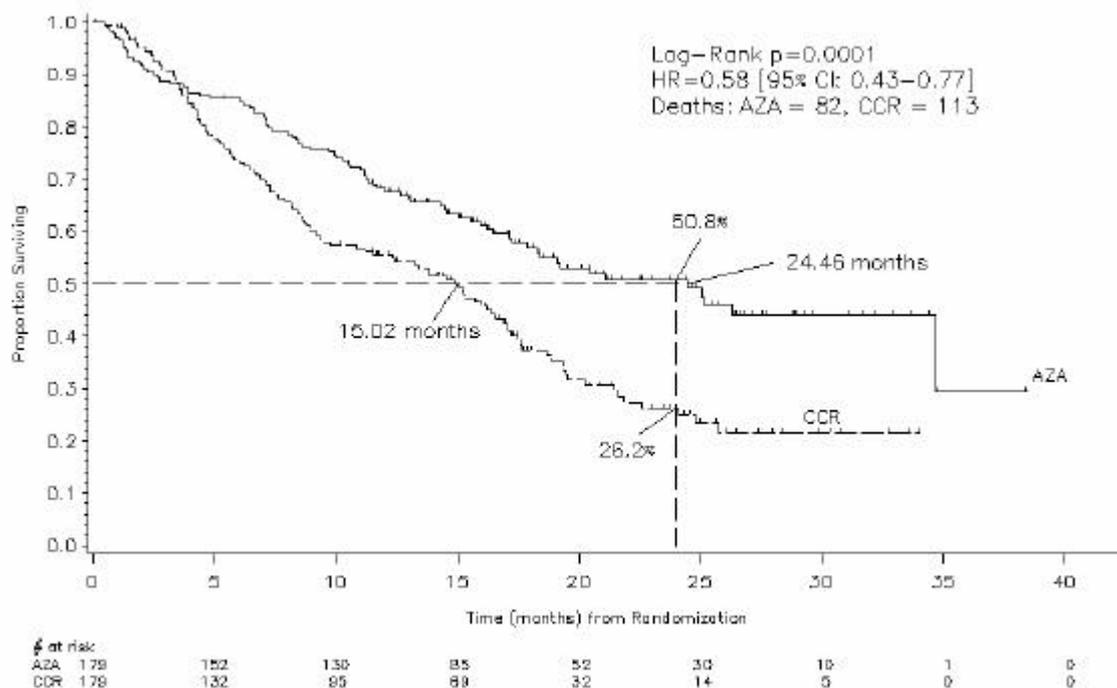
- El objetivo principal del estudio fue la respuesta global, y no fue diseñado para detectar diferencias en supervivencia.
- El cruce de pacientes del grupo observación al de azacitidina rompe la homogeneidad de los grupos basales, impidiendo el análisis puro de los datos.
- No se pueden analizar los resultados por subtipos o riesgo.

Auditoría FDA: 20 pacientes fueron reconocidos como LMA por lo que violaban los criterios de inclusión. Su reparto fue homogéneo entre los grupos y no parecen afectar a los resultados. Se analizan de nuevo todos los datos excluyendo pacientes con LMA o violaciones mayores del protocolo y teniendo en cuenta 4 subgrupos (Azacitidina, observación antes del cruce, sólo observación y azacitidina tras observación). Las diferencias en cuanto a respuesta (global, completa y parcial) se mantienen en el mismo rango y se aceptan puesto que el % de respuesta se mantiene constante en los diferentes subtipos de SMD. Se confirma las diferencias de SLE.

Los resultados del estudio CALGB 9221 sugirieron que azacitidina mejoraba la supervivencia global, pero no se pudo llegar a conclusiones definitivas por su diseño cruzado y la falta de comparador activo. A petición de la FDA y de la EMEA, el estudio AZA-001 se diseñó para comprobar el efecto de azacitidina en la supervivencia global. La rama de control incluyó los tres tratamientos utilizados más frecuentemente en pacientes con síndrome mielodisplásico de alto riesgo (mejor tratamiento de soporte, citarabina a dosis bajas o quimioterapia intensiva).

ESTUDIO AZA-001

- Nº de pacientes: 358
- Diseño: Fase III, multicéntrico, internacional, controlado, abierto, de grupos paralelos.
- Tratamiento grupo activo: Azacitidina 75mg/m²/día SC durante 7 días cada 28 días (179 pacientes)
- Tratamiento grupo control: Tratamiento convencional:
 - Mejor tratamiento de soporte (105 pacientes)
 - Citarabina a dosis bajas (49 pacientes)
 - Quimioterapia intensiva (25 pacientes)
- Criterios de inclusión: Síndrome mielodisplásico de riesgo intermedio-2 o alto según IPSS y anemia refractaria con exceso de blastos con o sin transformación o leucemia mielomonocítica crónica con al menos un 10% de blastos en la médula y leucocitos < 13x10⁹, según la FAB. ECOG 0-2 y esperanza de vida superior a 3 meses.
- Criterios de exclusión: Síndrome mielodisplásico secundario, paciente candidato a trasplante alogénico o tratamiento previo con azacitidina. No se permitió el cruce de pacientes ni el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis.
- Tipo de análisis: Por intención de tratar



Azacitidina se administró una mediana de 9 ciclos y en el 86% de los pacientes no fue necesario un ajuste de dosis. En el momento del último seguimiento descrito, 82 pacientes del grupo de azacitidina habían fallecido comparado con 113 del grupo de tratamiento convencional. La supervivencia mediana en el grupo de azacitidina fue de 24.46 meses frente a 15.02 meses del grupo de tratamiento convencional, lo que supone una diferencia de 9.4 meses. A los 2 años, un 50.8% de los pacientes del grupo de azacitidina seguían vivos frente al 26.2% del grupo de tratamiento convencional. Los resultados del análisis por subgrupos fueron consistentes con los resultados globales del estudio. El tiempo medio de transformación a leucemia mieloide aguda fue de 17.8 meses en el grupo de azacitidina frente a 11.5 meses en el grupo de tratamiento convencional (HR 0.50 IC 95%: 0.35-0.70; $p < 0.0001$). Estas diferencias no fueron significativas en los subgrupos de citarabina a dosis bajas y quimioterapia intensiva. La proporción de mejoras eritroides y plaquetarias fue mayor en el grupo de azacitidina, pero no hubo diferencias significativas en la mejora de neutrófilos. El 45% de los pacientes del grupo de azacitidina que eran dependientes de transfusiones de eritrocitos pasaron a ser independientes frente al 11.4% del grupo de tratamiento convencional ($p < 0.0001$). La tasa de infecciones tratadas con antibióticos intravenosos por paciente año fue de 0.60 en el grupo de azacitidina frente a 0.92 del grupo de tratamiento convencional (RR 0.66, IC 95%: 0.49-0.87, $p = 0.032$).

ESTUDIO DE DOSIFICACIONES ALTERNATIVAS

-Nº de pacientes: 151, 63% con AR/ARSA y 30% con AREB.

-Diseño: Fase II, multicéntrico, randomizado, abierto.

-Grupos de tratamiento:

- AZA 5-2-2 (75 mg / m² / día x 5 días, seguidos de 2 Días no Tto, seguido de 75 mg / m² / día x 2 días) N=50

- AZA 5-2-5 (50 mg / m² / día x 5 días, seguido de 2 días no Tto, seguido de 50 mg / m² / día x 5 días) N=51

- AZA 5 (75 mg / m² / día x 5 días) N=50

Los pacientes se aleatorizaron a uno de los tres grupos y se administró un ciclo cada 28 días. Se administró un total de 6 ciclos.

-Objetivo principal: respuestas hematológicas

139 pacientes (92%) recibieron 56 días de tratamiento, y son evaluables 79 pacientes (52%), que completaron 6 ciclos de tratamiento.

Respuestas hematológicas en % de los diferentes esquemas de dosificación

Esquemas AZA	Respuesta eritroide	Respuesta plaquetar	Respuesta neutrófilos	Cualquier mejora hematológica	% pacientes TI CH	% pacientes TI CH AR y ARSA (bajo riesgo)
AZA 5-2-2	47	43	17	44	50	53
AZA 5-2-5	44	27	17	45	55	50
AZA 5	50	54	38	56	64	61

*TI CH : transfusión independientes de concentrados de hematíes

AR : anemia refractaria

ARSA : anemia refractaria con sideroblastos anillados

La frecuencia de efectos adversos hematológicos relacionados con el tratamiento fue del 66% en el grupo 5-2-2, del 50% en el grupo 5-2-5 y del 34% en el grupo 5.

El estudio se diseñó para ver si se podía evitar la administración de azacitidina durante el fin de semana. Se demostró que los tres regimenes producen respuestas hematológicas y de independencia de transfusiones y tienen un perfil de seguridad similar al régimen aprobado de 75mg/m²/día durante 7 días. El régimen que parece más favorable es el de AZA 5. Como críticas, el estudio incluye pocos pacientes (casi la mitad no fueron evaluables) y la mayoría de bajo riesgo. Además, no se habla de respuestas completas ni parciales ni de supervivencia como en los estudios precedentes.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network)

En la NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2010 sobre Myelodysplastic Síndromes, azacitidina aparece recomendada con categoría 2A en las siguientes indicaciones:

-SMD con IPSS de riesgo bajo-intermedio 1 y citopenias clínicamente significativas, tras tratamiento de soporte:

-Si anemia sintomática:

-Si epo sérica = 500 mU/ml: azacitidina o decitabina o lenalidomida después de falta de respuesta a epo ± G-CSF

-Si epo sérica > 500 mU/ml: azacitidina o decitabina o lenalidomida después de falta de respuesta a tratamiento inmunosupresor (timoglobulina, ciclosporina) o no candidatos a dicho tratamiento

-Si trombocitopenia o neutropenia: azacitidina o decitabina

-SMD con IPSS de riesgo alto-intermedio 2:

-Pacientes candidatos a quimioterapia intensiva y no donante disponible: azacitidina (categoría 1) o decitabina o quimioterapia intensiva

-Pacientes que han progresado tras trasplante alogénico: azacitidina o decitabina

-Pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva: azacitidina (categoría 1) o decitabina

Recomendación categoría 1: consenso uniforme, basado en un alto nivel de evidencia, en que la recomendación es apropiada.

Recomendación categoría 2A: consenso uniforme, basado en un nivel de evidencia menor, que incluye experiencia clínica, en que la recomendación es apropiada.

Decitabina no está comercializada en España y lenalidomida para síndrome mielodisplásico es uso compasivo.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos del estudio AZA-001.

	Cualquier grado		Grado 3/4	
	Azacitidina (N=175)	Solo MTS (N=102)	Azacitidina (N=175)	Solo MTS (N=102)
Pacientes con al menos un EA	175 (100.0)	97 (95.1)	160 (91.4)	77 (75.5)
Anemia	90 (51.4)	45 (44.1)	24 (13.7)	9 (8.8)
Neutropenia febril	24 (13.7)	10 (9.8)	22 (12.6)	7 (6.9)
Leucopenia	32 (18.3)*	2 (2.0)	26 (14.9)*	1 (1.0)
Neutropenia	115 (65.7)*	29 (28.4)	107 (61.1)*	22 (21.6)
Trombocitopenia	122 (69.7)*	35 (34.3)	102 (58.3)*	29 (28.4)
Constipación	88 (50.3)*	8 (7.8)	2 (1.1)	0
Diarrea	38 (21.7)	18 (17.6)	1 (0.6)	1 (1.0)
Náuseas	84 (48.0)*	12 (11.8)	3 (1.7)*	0
Vómitos	47 (26.9)*	7 (6.9)	0	0
Edema periférico	23 (13.1)	13 (12.7)	0	0
Fatiga	42 (24.0)*	12 (11.8)	6 (3.4)	2 (2.0)
Dolor en lugar de inyección	33 (18.9)*	0	0	0
Reacción en lugar de inyección	51 (29.1)*	0	1 (0.6)	0
Pirexia	53 (30.3)	18 (17.6)	8 (4.6)	1 (1.0)
Mareos	17 (9.7)	7 (6.9)	1 (0.6)	0
Cefalea	25 (14.3)	8 (7.8)	0	0
Tos	34 (19.4)	15 (14.7)	1 (0.6)	0
Disnea	26 (14.9)*	5 (4.9)	6 (3.4)	2 (2.0)
Hipertensión	15 (8.6)*	4 (3.9)	2 (1.1)	2 (2.0)
Hipotensión	10 (5.7)	3 (2.9)	3 (1.7)	1 (1.0)
Infecciones y infestaciones	134 (76.6)	56 (54.9)	52 (29.7)	22 (21.6)
Anorexia	25 (14.3)	9 (8.8)	3 (1.7)	0
Hipokalemia	11 (6.3)*	3 (2.9)	3 (1.7)	3 (2.9)
Leucemia mieloide aguda	30 (17.1)	36 (35.3)	28 (16.0)	32 (31.4)

MTS: mejor tratamiento de soporte

EA: efecto adverso

* indica una frecuencia al menos dos veces mayor en el grupo de azacitidina comparada con el grupo de sólo mejor tratamiento de soporte

En general, azacitidina es bien tolerada, siendo los efectos adversos más frecuentes la mielosupresión (neutropenia, leucopenia y trombocitopenia, siendo generalmente de grado 3-4) con una frecuencia del 71.4%, las náuseas y vómitos, la fatiga, la diarrea y las molestias locales en el sitio de inyección (77.1%, generalmente de grado 1-2). En los dos primeros ciclos es cuando hay mayor riesgo de reacciones adversas. La mayoría de reacciones adversas hematológicas se controlaron retrasando la administración de azacitidina en el siguiente ciclo, antibióticos profilácticos y/o factor de crecimiento en el caso de neutropenia y transfusiones en el caso de anemia y trombocitopenia.

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neutropenia febril (8.0%) y anemia (2.3%). Otras reacciones menos frecuentes (<2%) fueron sepsis neutropénica, neumonía, trombocitopenia y fenómenos hemorrágicos como hemorragia cerebral.

En el estudio AZA-001 la neutropenia y trombocitopenia observadas con azacitidina en comparación con el grupo de tratamiento de soporte fueron superiores, sin embargo las complicaciones hemorrágicas e infecciosas fueron similares en ambos grupos. El riesgo de infecciones en las que era necesario el tratamiento con antimicrobianos por vía IV fue un tercio menor en el grupo de azacitidina.

6.4 Precauciones de empleo

Insuficiencia renal: No hay estudios. 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 nitrógeno

ureico en sangre a = 2 veces superiores a los valores iniciales y superiores al límite superior de la normalidad, 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 hay estudios.

Pediatría: No se recomienda en menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al fármaco o a los excipientes
- Tumores hepáticos malignos avanzados
- Lactancia

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 Vidaza en estos pacientes.

Interacciones: Al no metabolizarse por el citocromo P450 (CYP), UGT, SULF ni GST no son probables las interacciones relacionadas con estas enzimas.

Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de azacitidina en mujeres embarazadas. No debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Las mujeres en edad fértil y los hombres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta tres meses después del mismo. En los animales se han documentado reacciones adversas de la azacitidina sobre la fecundidad masculina, por lo que antes de iniciar el tratamiento debe aconsejarse a los pacientes varones que pidan asesoramiento sobre la conservación de esperma.

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.

7. AREA ECONÓMICA

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

	Azacitidina vial 100 mg
Precio unitario (PVL+IVA)	396.24€
Posología	75mg/m ² /día x 5* ó 7días cada 28 días
Coste día**	792.48€ (2 viales)
Coste tratamiento ciclo 7 días	5547.36€
Coste tratamiento ciclo 5 días	3962.4€
Coste tratamiento año (ciclo 5 días)	47548.8€
Costes asociados	Material preparación, tiempo enfermería

*La posología recomendada en ficha técnica es durante 7 días. En la práctica, justificado por los resultados del estudio de Lyons, a muchos pacientes se les administra durante 5 días. Se está confeccionando un protocolo donde se especificará cuando se administrará la pauta de 7 días y cuando la de 5 días.

**Para un paciente con una superficie corporal de 1.7 m². Se ha calculado para viales enteros. Si la estabilidad lo permite y hay pacientes citados el mismo día, se intentan aprovechar los restos de los viales.

7.3. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital.

Se estima que será empleada por 15 pacientes al año. Es probable que su uso sea inferior a esta cifra estimada en el primer y segundo año y algo superior en los siguientes. Esto supondrá unos **713.232€ anuales** de coste teniendo en cuenta que el coste del mejor tratamiento de soporte es difícil de valorar a partir de los resultados de los ensayos clínicos.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Primer fármaco que ha demostrado en las indicaciones aprobadas en 2 estudios aleatorizados (Silverman y Fenaux, con participación activa de nuestro centro en este último), superioridad estadísticamente significativa en términos de supervivencia global, tiempo a progresión a leucemia aguda y tasa de respuesta frente a los regímenes de cuidados convencionales (cuidados de soporte, citarabina a bajas dosis o quimioterapia intensiva de tipo leucemia mieloide aguda). Además, reduce significativamente la necesidad de transfusiones y la incidencia de infecciones graves que precisan ingreso hospitalario y empleo de antibióticos endovenosos. En uno de los ensayos aleatorizados, en que se evaluó este parámetro, azacitidina demostró además una mejoría sustancial en la calidad de vida respecto al grupo que recibió tratamiento de soporte (Kornblith). En términos de seguridad no es más tóxico que los tratamientos convencionales para estos pacientes. El coste del fármaco es muy elevado, pero la nueva pauta de 5 días de tratamiento por ciclo en lugar de 7 puede reducir el coste en determinados pacientes. En resumen, azacitidina es el primer y único fármaco que ha demostrado un beneficio significativo de la supervivencia global (9 meses más de mediana de supervivencia; 24% más de pacientes vivos a los 2 años) en este tipo de pacientes y es el único aprobado por la EMEA para estas indicaciones. Hasta que se produjo la aprobación, los pacientes candidatos recibían el fármaco como uso compasivo.

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: Incluido en guía para la siguiente indicación: Tratamiento de pacientes adultos que no se consideran aptos para trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen:

-Síndromes mielodisplásicos intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS)

-Leucemia mielomonocítica crónica con el 10 al 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo

-Leucemia mieloide aguda con 20 al 30% de blastos y displasia multilinea, según la clasificación de la OMS.

Queda pendiente de elaborar un protocolo en el que se especifique cuando administrar la pauta de 7 días y cuando la de 5 días.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Aprobado para su uso por el servicio de hematología.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. FDA
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.La%20bel%20ApprovalHistory>
2. Informe EPAR de la EMEA
3. Guía de la NCCN del tratamiento del síndrome mielodisplásico www.nccn.org
4. 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; 20:2429-40.**
5. Kornblith, A.B., 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 2441-2452.**
6. 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, fase III study. **Lancet Oncol 2009; 10: 223-232.**

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

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

[Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación](#)

Fecha de evaluación por la CFyT: xx/xx/xx

Fecha de notificación: xx/ xx/xx

“Decisión adoptada por la CFyT” :

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

