

# AZACITIDINA

## (VIDAZA® - Celgene Europe Ltd)

### Descripció del fàrmac

L'azacitidina és un anàleg pirimidínic de la citidina que bloqueja la síntesi d'ADN i ARN i inhibeix el creixement de les cèl·lules tumorals. Fou aprovada el desembre de 2008 (procés centralitzat prèvia designació com a medicament orfe) per al tractament de pacients adults no candidats a transplantament de progenitors hematopoètics (TPH) amb síndromes mielodisplàstiques (SMD) de risc intermedi-2 i alt segons la classificació del sistema internacional de pronòstic (IPSS); i leucèmia mielomonocítica crònica (LMMC) amb 10-29% de blasts en medul·la òssia en absència de malaltia mieloproliferativa i leucèmia mioide aguda (LMA) amb 20-30% de blasts i displàsia multilínia segons la classificació de l'OMS.

Es presenta en vials de 100 mg de pols liofilitzada (CNM: 662081). La dosi recomanada és de 75 mg/m<sup>2</sup>/dia via s.c. x 7 dies en cicles de 28 dies.

### Elements per a la discussió

El Comitè ha valorat la informació de la revisió sistemàtica de l'evidència científica (RSEC) elaborada per l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM).

A continuació es descriuen els principals elements considerats en la reunió del Comitè celebrada el 12 de gener de 2010.

### Necessitat terapèutica

Les SMD són un grup heterogeni de malalties clonals de les cèl·lules hematopoètiques caracteritzades per citopènies cròniques d'una o més línies cel·lulars i maduració cel·lular anormal que augmenten el risc d'anèmia simptomàtica, infeccions i hemorràgies. Les guies de pràctica clínica recomanen el tractament individualitzat depenent de l'edat i dels factors pronòstic i clínics de cada pacient. Aquest pot incloure una combinació de tractament de suport, tractament de baixa intensitat i tractament d'alta intensitat. L'azacitidina és el primer fàrmac aprovat específicament per a pacients amb SMD.

A Catalunya s'estima que cada any es diagnostiquen 756 nous casos dels quals 150-190 (20%-25%) serien candidats a azacitidina.

### Assaigs clínics

S'ha considerat una RSEC que va incloure 1 assaig clínic aleatoritzat de fase III (estudi pivotal AZA-001) i 3 estudis addicionals: 1 assaig clínic de suport aleatoritzat també de fase III (CALGB 9221) i 2 assaigs clínics no comparatius de fase II (CALGB 8421 i CALGB 8921).

L'estudi pivotal avalua els efectes de l'azacitidina en pacients adults no candidats a TPH amb SMD del subtipus AREB (anèmia refractària amb excés de blasts), AREB-T (anèmia refractària amb excés de blasts en transformació) i LMMC (10-29% blasts) i IPPS de risc intermedi-2 o alt i ECOG 0-2 (n=358). Els 3 estudis restants van incloure pacients amb anèmia refractària (AR), anèmia



Generalitat de Catalunya  
Departament  
de Salut



Agència d'Avaluació  
de Tecnologia  
i Recerca Mèdiques

Dipòsit legal: B.35344-2010

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

#### El CAMUH

El Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH) és un comitè creat en el marc del Programa d'avaluació, seguiment i finançament dels tractaments farmacològics d'alta complexitat (PASFTAC), adscrit a l'Àrea de Serveis i Qualitat del Servei Català de la Salut-CatSalut (Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries), la finalitat del qual és aportar informació basada en el coneixement científic sobre els tractaments farmacològics d'alta complexitat per contribuir a l'ús racional dels medicaments i a la millora dels resultats en salut de la població de Catalunya.

#### Membres del CAMUH

Oriol Solà-Morales (president), Joan Albert Arnaiz, Anna Clopés, Rubén Díaz, Adolf Díez, Eduard Diògene, Pau Ferrer, M<sup>a</sup> Antònia Mangués, Vicente Ortún (vocals), i Núria Paladío (secretària).

#### Conflicte d'interès

Tots els membres del CAMUH declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

# AZACITIDINA

## (VIDAZA® - Celgene Europe Ltd)

refractària amb sideroblasts en anell (ARSA), AREB, AREB-T i LMMC sense especificar-ne el risc (n=309).

En tots els estudis la dosi d'azacitidina va ser de 75 mg/m<sup>2</sup>/dia durant 7 dies en cicles de 28 dies. L'azacitidina es va administrar per via subcutània en tots els pacients excepte els inclosos en un dels estudis no comparatius (n=48) en els quals l'administració fou per via intravenosa. Els pacients de l'estudi pivotal van rebre una mitjana de 9 cicles d'azacitidina. El temps mitjà de seguiment en el mateix estudi fou de 21 mesos.

### Comparadors o altres alternatives de tractament

El tractament estàndard, incloent-hi tractament de suport (59%), citarabina a dosis baixes (27%) o quimioteràpia d'inducció (14%), va ser el comparador de l'estudi pivotal. En l'estudi de suport de fase III els pacients del grup comparador van rebre tractament de suport.

No es va permetre l'administració d'eritropoetina ni darbopoetina en cap estudi però sí l'administració de transfusions i antibiòtics segons les necessitats de cada pacient en l'estudi comparatiu de suport. Els pacients d'aquest estudi van poder canviar també de grup transcorreguts com a mínim 4 cicles de tractament.

### Mesures de resultat

La variable principal de resultat de l'estudi pivotal va ser la supervivència global, definida com el temps des de l'aleatorització fins a la mort per qualsevol causa (anàlisi per intenció de tractar). Altres variables de resultat van incloure el temps fins a la progressió vers LMA, la resposta i la millora hematològica, la independència de transfusions d'hematies, el nombre d'infeccions tractades amb antibiòtics i la seguretat. La variable principal de resultat en la resta d'estudis fou la taxa de resposta. En tots els casos es van utilitzar els criteris de resposta definits per l'International Working Group (IWG).

L'estudi pivotal va incloure anàlisis de subgrups preespecificades incloent-hi pacients amb LMA segons la classificació de l'OMS a l'entrada a l'estudi (n=99).

La qualitat de vida va ser analitzada en l'estudi comparatiu de suport a partir de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire C30 i el Mental Health Inventory (MHI).

### Eficàcia

L'azacitidina és protectora en relació amb el risc de morir quan es compara amb el tractament de suport en qualsevol moment del període de seguiment. La diferència de la mediana de supervivència va ser significativa en totes les anàlisis (inclosos els pacients amb LMA) excepte en la que compara els pacients tractats amb azacitidina i quimioteràpia intensiva. El temps fins a la progressió vers LMA no va ser estadísticament superior en els pacients tractats amb azacitidina comparat amb el tractament estàndard.

La taxa de resposta varia segons el cegament de les anàlisis (en l'estudi pivotal) i la font de les dades (estudis de suport). En les anàlisis amb cegament de l'estudi pivotal fou significativament superior en el grup azacitidina comparat amb el tractament estàndard però no es van observar diferències en el percentatge de pacients amb resposta completa.

Els pacients tractats amb azacitidina van experimentar millores significatives en la fatiga, funció física, dispnea, millora subjectiva de l'estat general i distrès psicològic comparat amb els pacients amb tractament de suport. Aquestes es van mantenir una vegada controlat l'efecte de les transfusions d'hematies excepte en el distrès psicològic i amb independència del subtipus d'SMD.

### Seguretat

Els esdeveniments adversos més freqüents en els pacients tractats amb azacitidina són del tipus hematològic, incloent-hi trombocitopènia, neutropènia i leucopènia, i gastrointestinals i reaccions en el punt d'injecció. En l'estudi pivotal, un major percentatge de pacients del grup azacitidina van passar de citopènia grau 0-2 a grau 3-4 comparat amb el tractament estàndard. Quatre morts en el grup

# AZACITIDINA

## (VIDAZA® - Celgene Europe Ltd)

azacitidina es van relacionar amb la seva administració. La freqüència i la gravetat dels esdeveniments adversos disminueix o es manté estable al llarg del temps.

### Cost del tractament i avaluació econòmica

El tractament amb azacitidina, amb un cost anual estimat per pacient de 46.000 € aproximadament, és més car que el tractament amb citarabina a dosis baixes i el TPH al·logènic. S'estima que el cost del tractament amb azacitidina a Catalunya pugui oscil·lar entre els 7.004.000 € i els 8.767.000 € anuals. La ràtio cost-efectivitat incremental estimada de l'azacitidina comparat amb el tractament estàndard és de 187.000 € per pacient que sobreviu als 2 anys.

### Altres aspectes considerats

- Si bé es considera que l'azacitidina es podria utilitzar en pacients candidats a TPH a l'espera de trobar un donant compatible, no hi ha dades que demostrin els beneficis de l'azacitidina en aquests pacients. No hi ha tampoc evidència que relacioni el *downstaging* amb l'obtenció de millors resultats amb el TPH.
- L'administració d'azacitidina en funció de l'edat dels pacients. Es considera que els beneficis de l'azacitidina són superiors als riscos en pacients joves i grans (en els darrers en funció del risc vital i/o esperança de vida). Tanmateix, en pacients molt grans es considera que els riscos podrien ser alts i s'haurien de valorar altres alternatives de tractament.
- Tot i que els estudis només van incloure pacients amb SMD primària, l'azacitidina també podria administrar-se a pacients amb SMD secundàries, indicació que estaria recollida en la fitxa tècnica.
- La inclusió dels pacients tractats amb azacitidina en un registre per obtenir dades d'efectivitat i seguretat del medicament.

### Consideracions finals

El CAMUH considera que l'azacitidina suposa un avenç en el tractament de les SMD comparat amb altres alternatives de tractament disponibles.

Tanmateix, amb l'objectiu, d'una banda, d'estandarditzar i millorar la qualitat de l'atenció als pacients i, de l'altra, de contribuir a l'ús racional dels medicaments i promoure la prescripció cost-efectiva en l'àmbit públic del CatSalut, proposa criteris d'indicació i seguiment en l'àmbit públic del CatSalut (Annex 1).

*Aquest document conté un resum de la informació més rellevant considerada en la reunió del CAMUH. Aquest resum no és una acta completa de la reunió en què es va tractar la idursulfasa.*

*Des del web de l'AATRM ([www.aatrm.net](http://www.aatrm.net)) es pot accedir a l'informe complet.*

*La informació d'aquest document no s'ha d'utilitzar com a substitut del judici clínic en el tractament i seguiment de pacients individuals. L'AATRM no es fa responsable dels danys que es produeixin com a conseqüència de l'ús o mal ús de la informació continguda o implícita en el present document.*

*Les afirmacions, conclusions i opinions expressades en aquest document no representen necessàriament les del CatSalut, el Departament de Salut i els laboratoris farmacèutics.*

# AZACITIDINA

## (VIDAZA® - Celgene Europe Ltd)

### Annex 1. Criteris d'indicació i seguiment (febrer 2010)

Les recomanacions següents es basen en l'evidència disponible amb data de 12 de gener de 2010 i en l'opinió d'experts clínics. El contingut d'aquest document pot ser revisat a mesura que es publiqui nova evidència.

En cas de necessitar informació sobre dosificació i precaucions durant el tractament i seguiment de pacients tractats amb azacitidina, s'ha de consultar la fitxa tècnica de l'azacitidina (Vidaza®) disponible a:

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vidaza/emea-combined-h978es.pdf>

#### **Inici tractament**

Es consideren candidats a iniciar tractament amb azacitidina:

- pacients adults amb:
  - SMD de risc intermedi-2 i alt segons la classificació IPSS
  - LMMC amb 10-29% de blasts en medul·la òssia en absència de malaltia mieloproliferativa (leucòcits <13x10<sup>9</sup>)
  - LMA amb 20-39% de blasts corresponent a la varietat amb displàsia multilínia segons la classificació de l'OMS
- pacients no candidats a TPH
- pacients ECOG 0-2

No es consideren candidats a iniciar tractament amb azacitidina:

- pacients amb altres malalties greus que posin la seva vida en perill i en qui l'administració d'azacitidina és poc probable que modifiqui el pronòstic
- embaràs<sup>a</sup> o lactància
- pacients amb tumors hepàtics malignes i amb qualsevol altra neoplàsia en activitat, excloent-hi el carcinoma de pell diferent del melanoma i el carcinoma de cèrvix in situ.

a Les dones en edat fèrtil i homes han d'utilitzar mesures contraceptives adequades.

#### **Discontinuació del tractament**

Es considerarà la discontinuació del tractament amb azacitidina en cas de:

- manca total de resposta després de 4 cicles segons criteris IWG (Annex 1.1)
- progressió o recidiva de l'SMD
- progressió vers LMA
- aparició de malaltia i complicacions greus relacionades amb l'azacitidina que posin en perill la vida dels pacients
- no adherència al tractament

#### **Seguiment**

- Hemograma complet com a mínim una vegada abans de cada cicle (informació sobre l'ajustament de dosis en funció dels recomptes de leucòcits i plaquetes a la fitxa tècnica)
- Aspirat de medul·la òssia després del cicle 4 i cada 4 cicles
- L'azacitidina és potencialment hepatotòxica en pacients amb alteració de la funció hepàtica prèviament a l'inici del tractament. En aquest grup de pacients es recomana fer un seguiment estricte de la funció hepàtica.
- L'azacitidina i els seus metabòlits són excretats per via renal. Existeix el risc de toxicitat més elevada en pacients amb alteracions de la funció renal (cal vigilar la gent d'edat avançada).
- Es recomana fer proves de funció hepàtica i renal (creatinina sèrica) abans d'iniciar el tractament i abans de cada nou cicle.

#### **Àmbit de prescripció**

Centres hospitalaris de referència en el tractament i seguiment de pacients amb SMD.

# AZACITIDINA

## (VIDAZA® - Celgene Europe Ltd)

### Annex 1.1. Criteris de resposta al tractament en pacients amb SMD de l'IWG<sup>1</sup>

#### Criteris de resposta d'alteració de la malaltia

Categoria	Criteris de resposta (durada mínima 4 setmanes)
Resposta completa	Moll de l'os: $\leq 5\%$ de blasts i maduració normal de totes les línies cel·lulars <sup>a</sup> Valorar displàsia persistent Sang perifèrica <sup>b</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>Hgb <math>\geq 11</math> g/dl</li> <li>Plaquetes <math>\geq 100 \times 10^9/L</math></li> <li>Neutròfils <math>\geq 1,0 \times 10^9/L</math></li> <li>Blasts 0%</li> </ul>
Resposta parcial	Tots els criteris de resposta completa si anormals abans del tractament excepte si: Disminució de blast en moll de l'os $> 50\%$ durant el tractament però $> 5\%$ Cel·lularitat i morfologia no rellevants
Resposta de moll de l'os	Moll de l'os: $\leq 5\%$ de mieloblasts i disminució de $\geq 50\%$ durant el tractament Sang perifèrica: si resposta hematològica, es valorarà en combinació amb resposta completa
Malaltia estable	Manca de resposta parcial però sense evidència de progressió de la malaltia $> 8$ setmanes
Fracàs terapèutic	Mort durant el tractament o progressió de la malaltia caracteritzada per empitjorament de les citopènies, augment de blasts en moll de l'os o progressió a una forma més avançada d'SMD segons classificació FAB
Recaiguda després de resposta completa o resposta parcial	Com a mínim un dels següents criteris: <ul style="list-style-type: none"> <li>Recuperació del percentatge de blasts inicial en moll de l'os</li> <li>Disminució <math>\geq 50\%</math> de la concentració màxima de granulòcits o plaquetes en remissió/resposta</li> <li>Reducció de la concentració Hgb <math>\geq 1,5</math> g/dL o dependència de transfusions</li> </ul>
Resposta citogenètica	Completa <ul style="list-style-type: none"> <li>Desaparició de l'alteració cromosòmica i no aparició de noves</li> </ul> Parcial <ul style="list-style-type: none"> <li>Reducció com a mínim del 50% de l'alteració cromosòmica</li> </ul>
Progressió	En pacients amb: Menys de 5% de blasts: $\geq 50\%$ d'augment de blasts fins a $> 5\%$ blasts 5%-10%: $\geq 50\%$ d'augment fins a $> 10\%$ blasts 10%-20%: $\geq 50\%$ d'augment fins a $> 20\%$ blasts 20%-30%: $\geq 50\%$ d'augment fins a $> 30\%$ blasts Qualsevol dels següents: <ul style="list-style-type: none"> <li>Disminució <math>\geq 50\%</math> de la concentració màxima de granulòcits o plaquetes en remissió/resposta</li> <li>Disminució Hgb <math>\geq 2</math> g/dL</li> <li>Dependència de transfusions</li> </ul>

a Els canvis displàstics haurien de considerar el rang normal de canvis displàstics

b En algunes circumstàncies, el protocol de tractament pot requerir l'inici de tractament addicional (ex.: consolidació, manteniment) abans de les 4 setmanes. Aquests pacients es poden incloure en la categoria de resposta que compleixin en el moment d'iniciar el tractament. Les citopènies transitòries durant la quimioteràpia no haurien de considerar-se com un criteri d'interrupció de la resposta sempre que es recuperin els valors abans del cicle de tractament

#### Criteris de millora hematològica

Millora hematològica	Criteri de resposta
Resposta eritroide ( $< 11$ g/dL abans del tractament)	Augment Hgb $\geq 1,5$ g/dL Disminució important de les unitats de concentrats d'hematies en valor absolut de com a mínim 4 transfusions de concentrats en 8 setmanes comparat amb el nombre de transfusions en les 8 setmanes prèvies. Només es consideraran les transfusions de concentrats quan Hgb $\leq 9,0$ g/dL a l'inici del tractament
Resposta plaquetària ( $< 100 \times 10^9/L$ abans del tractament)	Augment absolut de $> 30 \times 10^9/L$ en pacients que comencen amb $> 20 \times 10^9/L$ Augment de $< 20 \times 10^9/L$ a $> 20 \times 10^9/L$ i com a mínim del 100%
Resposta de neutròfils ( $< 1,0 \times 10^9/L$ abans del tractament)	Augment absolut de com a mínim 100% i augment de $> 0,5 \times 10^9/L$
Progressió o recaiguda després de millora hematològica <sup>a</sup>	Com a mínim un dels següents <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\leq 50\%</math> de la concentració màxima en resposta de granulòcits i plaquetes</li> <li>Disminució Hgb <math>\geq 1,5</math> g/dL</li> <li>Dependència de transfusions</li> </ul>

a A manca d'altres explicacions, per exemple una infecció aguda, cicles repetits de quimioteràpia, hemorràgia gastrointestinal o hemòlisi, entre d'altres. Es recomana que els dos tipus de respostes eritroides i plaquetàries s'observin en general i pel patró de resposta individual.

<sup>1</sup> Cheson B, Greenberg P, Bennett J, Lowenberg B, Wijermans P, Nimer S et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood. 2006 (108): 419-425.