

**Azacitidina (Vidaza®) per  
al tractament de les  
síndromes  
mielodisplàstiques**

CT07/2010  
Gener 2010

L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada al maig de 1994. Té com a objectius promoure que la introducció, l'adopció, la difusió i la utilització de tecnologies mèdiques es faci d'acord amb criteris d'eficàcia, seguretat, efectivitat i eficiència demostrades, i també promoure la recerca orientada a les necessitats de salut de la població i a les de coneixement del sistema sanitari. L'Agència és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologia mèdica, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

#### **Declaració de conflicte d'interès**

Tots els membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

El Dr. Josep Maria Ribera i la Dra. Blanca Xicoy declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

El Dr. Benet Nomdedéu declara haver estat assessor de Celgene.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Azacitidina (Vidaza®) per al tractament de les síndromes mielodisplàstiques. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:

Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona  
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. 1a edició, gener 2010, Barcelona

Correcció: Isabel Parada (AATRM)

Disseny: Isabel Parada (AATRM)

Dipòsit legal: B.35343-2010

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se citi explícitament la seva autoria i procedència.

## Azacitidina (Vidaza®) per al tractament de les síndromes mielodisplàstiques

### Autoria i col·laboracions

#### Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President: Oriol de Solà-Morales

Vocals: Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz;  
Adolf Díez; Eduard Diògene; Pau Ferrer;  
M<sup>a</sup> Antònia Mangués; Vicente Ortún

Secretària: Núria Paladio

#### Òrgan tècnic de coordinació

Núria Paladio

Cari Almazán

Montse Moharra

#### Experts clínics

Benet Nomdedéu, metge especialista en hematologia clínica,  
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Josep Maria Ribera, metge especialista en hematologia  
clínica, Institut Català d'Oncologia de Badalona

Blanca Xicoy, metgessa especialista en hematologia clínica,  
Institut Català d'Oncologia de Badalona

El contingut final d'aquest document és responsabilitat de  
l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques.

## LLISTA DE CANVIS

---

Versió del document	Data	Modificacions
<b>Original</b>	23-02-2010	
<b>Versió 1</b>	14-01-2011	<p><i>En la pàgina 25 on deia: En pacients amb risc intermedi-2 o alt no candidats a TPH, l'azacitidina podria considerar-se una alternativa de tractament de primera línia. Tanmateix, cal tenir present que en els estudis publicats no han demostrat diferències significatives en cap variable de resultat quan es compara amb quimioteràpia intensiva excepte en el relacionat amb la disminució de la taxa d'infeccions. El percentatge de pacients en el grup control va ser reduït i per aquest motiu les dades han d'interpretar-se amb precaució.</i></p> <p><i>Ara diu: En pacients amb risc intermedi-2 o alt no candidats a TPH l'azacitidina podria considerar-se una alternativa de tractament de primera línia. Tanmateix, l'evidència disponible fruit d'anàlisis de subgrups realitzades amb intenció de comprovar l'homogeneïtat dels beneficis de l'azacitidina en els diferents subgrups no han mostrat diferències significatives en cap variable de resultat quan es compara amb quimioteràpia intensiva excepte en el relacionat amb la disminució de la taxa d'infeccions. El percentatge de pacients en el grup control va ser reduït i per aquest motiu les dades han d'interpretar-se amb precaució.</i></p>

---

# ÍNDEX

---

Resum.....	6
English abstract.....	8
Introducció.....	10
Objectiu.....	15
Metodologia.....	15
Resultats .....	16
Avaluació comparada.....	24
Conclusions.....	28
Annex 1. Sistemes de classificació de les síndromes mielodisplàstiques .....	29
Annex 2. <i>International Prognostic Scoring System</i> .....	30
Annex 3. La tecnologia .....	31
Annex 4. Metodologia.....	40
Annex 5. Taules d'evidència.....	45
Annex 6. Anàlisi de supervivència segons subgrups .....	50
Abreviacions.....	51
Bibliografia .....	52

## RESUM

---

### Antecedents

Les síndromes mielodisplàstiques (SMD) són un grup heterogeni de malalties clonals de les cèl·lules hematopoètiques caracteritzades per displàsia i hipercel·lularitat medul·lar associades a citopènies. L'azacitidina (Vidaza®) (un anàleg de la citidina que inhibeix el creixement tumoral) és el primer fàrmac aprovat específicament per al tractament de les SMD a la Unió Europea (desembre 2008). Està indicada per al tractament de pacients no candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH) amb SMD de risc intermedi-2 i alt d'acord amb l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS), leucèmia mielomonocítica crònica amb 10-29% de blasts en medul·la sense alteració mieloproliferativa i leucèmia mioide aguda (LMA) amb 20-30% de blasts i displàsia en més d'un llinatge d'acord amb la classificació de l'Organització Mundial de la Salut. La dosi recomanada és de 75 mg/m<sup>2</sup> per via subcutània cada 24 hores durant 7 dies en cicles de 28 dies.

### Objectius

Avaluar l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de l'azacitidina comparada amb qualsevol alternativa de tractament, incloent-hi placebo, per al tractament de pacients amb qualsevol de les indicacions aprovades per l'Agència Europea del Medicament.

### Metodologia

Revisió sistemàtica de l'evidència científica en les principals bases de dades biomèdiques fins al juliol de 2009.

### Resultats

Les dades principals d'eficàcia de l'azacitidina provenen d'un assaig clínic aleatoritzat de fase III. L'estudi compara l'administració d'azacitidina i tractament de suport (n=179) enfront de tractament estàndard, que pot consistir en tractament de suport (n=105), citarabina a dosis baixes (n=49) o quimioteràpia d'inducció i tractament de suport (n=25). La mesura principal de l'estudi va ser la supervivència global. L'azacitidina es va administrar a dosis diàries de 75 mg/m<sup>2</sup> durant 7 dies en cicles de 28 dies (mitjana de 9 cicles per pacient). En les anàlisis per intenció de tractar, l'azacitidina va ser estadísticament superior en termes de supervivència comparada amb el tractament convencional augmentant la mediana de la supervivència en 9,4 mesos (log rank p estratificat= 0,0001). No es van observar diferències en el temps fins a la progressió vers LMA quan es va comparar l'azacitidina amb la citarabina a dosis baixes o la quimioteràpia d'inducció. El 97% dels pacients tractats amb azacitidina van experimentar reaccions adverses possiblement o probablement relacionades amb aquesta. Les reaccions adverses més freqüents van ser del tipus hematològic (71,4%), incloent-hi trombocitopènia, neutropènia i leucopènia, gastrointestinals (60,6%) o reaccions en el lloc d'injecció (77,1%). Les reaccions adverses greus més freqüents van ser neutropènia febril (8,0%) i anèmia (2,3%). L'azacitidina milloraria la qualitat de vida d'acord amb un estudi de suport previ de fase III que comparava azacitidina amb el tractament de

suport. No s'han localitzat avaluacions econòmiques, però s'espera que el cost-efectivitat de l'azacitidina comparat amb el tractament convencional sigui marginal.

## **Conclusions**

L'azacitidina millora la supervivència global en pacients adults amb SMD no candidats a TPH comparada amb el tractament convencional segons els resultats d'un assaig clínic de fase III de bona qualitat (grau de recomanació B). És el primer fàrmac comercialitzat a Europa amb capacitat per alterar el curs natural de la malaltia.

## ENGLISH ABSTRACT

---

### Title

Azacitidine (Vidaza®) for the treatment of myelodysplastic syndromes.

### Background

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of clonal diseases of the hematopoietic cells characterized by dysplasia and medullary hypercellularity associated to cytopenias. Azacitidine (Vidaza®) (a cytidine analogue that inhibits tumour growth) is the first drug approved specifically for the treatment of MDS in the European Union (December 2008). It is indicated for the treatment of patients who are not candidates to hematopoietic progenitor transplantation (HPT) with moderate-grade 2 and high risk MDS in accord with the International Prognostic Scoring System (IPSS), chronic myelomonocytic leukemia with 10-29% of medullary blasts without myeloproliferative disturbance and acute myeloid leukemia (AML) with 20-30% of blasts and dysplasia in more than one lineage in accord with the World Health Organization's classification. The recommended dose is 75 mg/m<sup>2</sup> administered subcutaneously every 24 hours over the course of 7 days in 28 day cycles.

### Objectives

To assess the efficacy, safety and efficiency of azacitidine compared to any other treatment alternatives, including placebo, for the treatment of patients with any of the indications approved by the European Medicines Agency.

### Methodology

Systematic review of the scientific evidence in the primary biomedical databases up until July 2009.

### Results

The main efficacy data of azacitidine are derived from a randomised phase III clinical trial. The study compared the administration of azacitidine and support treatment (n=179) versus standard treatment, which can consist of support treatment (n=1-5), cytarabine at low doses (n=49) or induction chemotherapy and support treatment (n=25). The primary outcome measure of the study was overall survival. Azacitidine was administered in daily doses of 75 mg/m<sup>2</sup> over 7 days in 28 day cycles (mean of 9 cycles per patient). In the intention-to-treat analyses, azacitidine was statistically superior to conventional treatment in terms of survival, mean survival increasing by 9.4 months (stratified log rank p= 0.0001). No differences were observed in the time elapsed until progression versus LMA when comparing azacitidine with cytarabine at low doses or induction chemotherapy. 97% of patients treated with azacitidine experienced adverse reactions possibly or probably related with this drug. The most frequent adverse reactions were hematologic (71.4%), including thrombocytopenia, neutropenia and leukopenia, gastrointestinal (60.6%) or reactions in the injection site (77.1%). The most frequent severe adverse reactions were febrile neutropenia (8.0%) and anemia (2.3%). Azacitidine would improve quality of life in accord with a prior phase III

support study that compared azacitidine with support treatment. No economic assessments have been located, but it is expected that the cost-effectiveness of azacitidine, when compared with conventional treatment, will be marginal.

### **Conclusions**

Azacitidine improves overall survival in adult patients with MDS (grade of recommendation: B). It is the first drug commercialised in Europe with the capacity to alter the natural course of the disease.

## INTRODUCCIÓ

---

### Descripció de les síndromes mielodisplàstiques

Les síndromes mielodisplàstiques (SMD) són un grup heterogeni de malalties clonals de les cèl·lules hematopoètiques. Es caracteritzen per citopènies cròniques d'una o més línies cel·lulars (eritròcits, leucòcits o plaquetes) i maduració cel·lular anormal (displàsia) que augmenten el risc d'anèmia simptomàtica, infeccions i hemorràgies. Les SMD també s'associen a un augment del risc de transformació vers leucèmia mieloide aguda (LMA), generalment refractària al tractament i de pitjor pronòstic<sup>1,2</sup>.

### Classificació

Hi ha dos sistemes de classificació d'SMD: el sistema del grup franco-americà-britànic (FAB), que identifica 5 categories d'SMD sobre la base de criteris morfològics<sup>3</sup>, i el sistema proposat el 2001 per l'Organització Mundial de la Salut (OMS)<sup>4</sup>, que identifica 7 categories d'SMD sobre la base de criteris morfològics, clínics, immunofenotípics, biològics i marcadors citogenètics<sup>5</sup>. Tot i tractar-se de sistemes similars, presenten algunes diferències. Així, per exemple, el sistema de l'OMS elimina l'anèmia refractària amb excés de blasts en transformació (AREB-T) i considera el diagnòstic d'LMA en pacients amb 21-30% de blasts i displàsia en més d'un llinatge (>30% en el sistema FAB). Divideix també la leucèmia mielomonocítica crònica (LMMC) en dos nivells que s'inclouen alhora dins de la categoria de síndromes mielodisplàstiques/mieloproliferatives cròniques. Finalment, el sistema de l'OMS introdueix un subgrup d'SMD no classificable (vegeu l'Annex 1).

Les SMD es classifiquen, segons la presentació clínica, en primàries (*de novo*) (70%-80%) o secundàries a tractaments potencialment mutagènics (20%-30%). Les darreres evolucionen més ràpid i amb més freqüència a LMA<sup>1</sup>.

### Etiologia

L'etiologia exacta de les SMD és desconeguda. Tanmateix, s'han identificat anormalitats citogenètiques en el 50% i el 80% de les SMD primàries i secundàries, respectivament, relacionades principalment amb delecions dels cromosomes 5 i 7<sup>6</sup>. El tabac, l'exposició al petroli, el benzè, els dissolvents, les radiacions ionitzants i alguns agents quimioteràpics (ciclofosfamida, melfalà, lomustina, carmustina, etopòsid i antraciclina) poden conduir a l'aparició d'SMD secundàries. S'ha descrit que un 5% dels pacients sotmesos a trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics progressen a SMD<sup>1,7</sup>.

### Epidemiologia

Les SMD són els trastorns hematològics més freqüents en pacients d'edat avançada<sup>6</sup>. La incidència estimada en la població general és de 3,3 a 5 nous casos per cada 100.000 habitants<sup>8</sup>. El risc, però, augmenta amb l'edat. Estudis previs indiquen que la incidència anual per 100.000 habitants és de 0,5, 5,3, 15, 49 i 89 per a persones <50 anys, de 50 a 59 anys, de 60 a 69 anys, de 70 a 79 anys i >80 anys, respectivament. La mitjana d'edat en la majoria de sèries és de 65 anys<sup>9</sup>. Les SMD són poc freqüents en persones menors de 50 anys tret que es tracti d'SMD secundàries. L'aparició en nens és molt poc freqüent.

S'ha assenyalat un major predomini d'SMD en homes (1:5)<sup>6</sup> i no s'ha trobat cap relació amb la raça<sup>7</sup>.

No es disposa de dades epidemiològiques específiques de l'Estat espanyol però des de l'any 2007 s'ha posat en marxa un registre d'SMD. A dia d'avui, s'han recollit dades de prop de 5.000 casos. Es preveu la publicació dels resultats d'algunes anàlisis en breu (comunicació personal).

### **Diagnòstic**

Les manifestacions clíniques de les SMD són inespecífiques i conseqüència del grau de citopènia existent. Els símptomes més freqüents inclouen febre, hemorràgia i tots els relacionats amb l'anèmia. Un 30% dels pacients presenten esplenomegàlia moderada relacionada, en la majoria de casos, amb el diagnòstic d'LMMC<sup>1</sup>.

Ha de sospitar-se d'SMD en pacients majors de 50 anys amb una o diverses citopènies i macrocitosis no explicada per altres causes. El diagnòstic definitiu requereix l'estudi de la medul·la òssia.

### **Pronòstic**

La prognosi dels pacients depèn del subtipus d'SMD i de la puntuació en l'*International Prognostic Scoring System (IPSS)*<sup>10</sup>, sistema basat en el percentatge de blasts en medul·la òssia, la citogenètica i el recompte cel·lular. L'IPSS defineix quatre categories de risc (baix, intermedi-1, intermedi-2 i alt) (vegeu l'Annex 2). Malgrat que no considera la importància clínica de la neutropènia o la trombocitopènia greus ha estat àmpliament utilitzat i ha permès comparar resultats entre diferents estudis. Recentment (2007) s'ha definit i validat també el sistema pronòstic basat en la classificació de l'OMS, basat alhora en la presència d'anormalitats cariotípiques i els requeriments transfusionals<sup>11</sup>. Altres factors pronòstic identificats són les concentracions sèriques de ferritina i mutacions i/o pèrdua de funció del gen supressor de tumors p53<sup>12</sup>.

La majoria de pacients amb SMD d'alt risc presenten insuficiència medul·lar a llarg termini (principal causa de mort)<sup>12</sup>. La mediana de la supervivència oscil·la entre els 5 mesos i els 5 anys en funció del risc i l'edat (Annex 2).

La transformació vers LMA s'associa a pitjor prognosi. En general, els pacients amb anèmia refractària o anèmia refractària amb sideroblasts en anell (ARSA) tenen menor risc de transformació vers LMA que els pacients amb anèmia refractària amb excés de blasts (AREB) o AREB-T.

### **Tractament de les síndromes mielodisplàstiques**

L'objectiu principal del tractament de les SMD és controlar les citopènies simptomàtiques, millorar la qualitat de vida, evitar la transformació vers LMA i millorar la supervivència dels pacients. El curs de la malaltia i la resposta al tractament depenen de l'edat i dels factors pronòstic i clínics de cada pacient. És per aquest motiu que es recomana el tractament individualitzat.

La National Comprehensive Cancer Network publica periòdicament guies pel tractament de les SMD (última versió 2009)<sup>8</sup> basades en el risc dels pacients segons el sistema IPSS, l'edat i l'estat de salut (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*). El tractament inclou una combinació de tractament de suport, tractament de baixa intensitat i tractament d'alta intensitat (Taula 1).

**Taula 1. Tractaments disponibles per a pacients amb síndromes mielodisplàstiques**

Tipus	Fàrmac
Tractament de suport	Transfusions d'hematies i/o plaquetes Antibiòtics Àcid aminocaproic Quelants de ferro
Factors de creixement hematopoètics	Eritropoetina Darbopoetina Factor de creixement de granulòcits
Tractaments modificadors de la transcripció	Agents hipometilants: 5-azacitidina, decitabina <sup>a</sup> Inhibidors de la histona decetilasa <sup>b</sup>
Immunomoduladors	Lenalidomida Immunoglobulina antitímocítica Ciclosporina A Talidomida
Quimioteràpia a dosis baixes	Ex.: citarabina a dosis baixes
Quimioteràpia intensiva	Ex.: citarabina x 7 dies + antraciclins x 3 dies
Transplantament al·logènic	De progenitors hematopoètics

Adaptat de Nimer et al.<sup>13</sup>

a No aprovat per l'EMEA però disponible als EUA i actualment en assaig clínic a Espanya.

b A data de maig de 2008 només disponibles en assaig clínic.

El tractament de suport inclou el seguiment dels pacients, la transfusió d'hematies i/o plaquetes (per anèmia simptomàtica o hemorràgia), antibiòtics (per les infeccions bacterianes), àcid aminocaproic o altres agents antifibrinolítics (per hemorràgies refractàries a transfusions de plaquetes o trombocitopènia profunda), quelants de ferro (per a pacients de baix risc amb acumulació excessiva de ferro secundària a les transfusions d'hematies) i factors de creixement (eritropoetina i G-CSF).

El tractament de baixa intensitat busca la millora hematològica en pacients de baix risc. Inclou agents no quimioteràpics (globulina antitímocítica, ciclosporina, talidomida, lenalidomida, proteïnes de fusió del factor de necrosi tumoral o anàlegs de la vitamina D), quimioteràpia de baixa intensitat i immunomodulació (especialment en pacients amb hipoplàsia o positius a clons d'hemoglobinúria paroxismal nocturna, o l'antigen DR15). L'azacitidina, juntament amb la decitabina<sup>a</sup>, es consideren tractaments de baixa intensitat. A dia d'avui, només l'azacitidina ha estat aprovada per l'EMEA (Agència Europea del Medicament) per a pacients amb SMD.

Finalment, el tractament d'alta intensitat inclou la quimioteràpia d'inducció i el transplantament de progenitors hematopoètics (TPH). Té com a objectiu modificar el curs natural de la malaltia i està indicat en pacients amb risc elevat ≤60 anys amb bon estat de salut. El tractament d'alta intensitat no es recomana en pacients >60 anys atesa la seva

<sup>a</sup> La decitabina és un altre agent hipometilant aprovat per la Food and Drug Administration (FDA) (2006) però actualment no disponible a Europa.

elevada morbiditat-mortalitat. En pacients de fins a 65 anys es pot realitzar transplantament d'intensitat reduïda. No obstant això, es tracta d'una decisió individualitzada i pacients seleccionats amb bon estat de salut podrien ser-ne candidats. S'estima que només el 8% dels pacients amb SMD són candidats a TPH<sup>14</sup>. En pacients d'alt risc que no siguin candidats a tractament d'alta intensitat, les guies de la National Comprehensive Cancer Network recomanen el tractament de suport i valorar l'administració de tractaments de baixa intensitat com ara l'azacitidina i la decitabina.

### **Azacitidina**

L'azacitidina, Vidaza®, és un anàleg pirimidínic de la citidina que bloqueja la síntesi d'ADN i ARN i inhibeix el creixement de les cèl·lules tumorals. A més dels efectes citotòxics, l'azacitidina s'ha relacionat també amb la inhibició de l'ADN metiltransferasa i la reactivació de gens que controlen la proliferació i la diferenciació cel·lulars<sup>6,15</sup>. Es considera un tractament epigenètic amb capacitat per revertir alteracions gèniques no codificades en l'ADN<sup>16,17</sup>.

L'azacitidina va rebre l'opinió positiva de l'EMEA el mes de desembre de 2008. Prèviament havia rebut la designació de medicament orfe<sup>b</sup>. Està indicada en pacients adults no candidats a TPH amb<sup>18</sup>:

- SMD de risc intermedi-2 i alt segons la classificació de l'IPSS.
- LMMC amb 10-29% de blasts en medul·la òssia en absència de malaltia mieloproliferativa segons la classificació de l'OMS.
- LMA amb 20-30% de blasts i displàsia multilínia segons la classificació de l'OMS

Anteriorment, l'azacitidina havia estat aprovada (2004) per la Food and Drug Administration (FDA) (procés accelerat a l'espera dels resultats d'un estudi confirmatori l'objectiu principal del qual fos la mesura de la supervivència) en pacients amb SMD segons criteris FAB.

S'administra a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 24 hores, per via subcutània, durant 7 dies consecutius en cicles de 28 dies. Té una baixa estabilitat de la preparació una vegada reconstituïda (1 h a temperatura ambient i 4 h a la nevera). S'administra de manera ambulatoria a hospital de dia.

Les característiques del fàrmac (fitxa tècnica) poden consultar-se a l'Annex 3.

### **Les síndromes mielodisplàstiques a Catalunya**

S'estima que el número de pacients nous o incidents amb SMD a Catalunya és de 756 (Taula 2)

---

<sup>b</sup> 6 de febrer de 2002 pel tractament de SMD i 29 de novembre de 2007 per LMA

**Taula 2. Incidència de les síndromes mielodisplàstiques (SDM) a Catalunya**

<b>Grup edat</b>	<b>Incidència (x 100.000 hab.)</b>	<b>Pacients estimats amb SMD</b>
<50	0,5	25
50-59	5,3	47
60-69	15	100
70-79	49	278
>80	89	308
<b>Total</b>	<b>-</b>	<b>756</b>

D'acord amb l'opinió d'experts consultats, un 20-25% d'aquests serien candidats a tractament amb azacitidina. En termes absoluts, això representa entre 150 i 190 nous pacients.

## OBJECTIU

---

Avaluar l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de l'azacitidina comparada amb qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo, en el tractament de pacients adults no candidats a TPH amb:

- SMD de risc intermedi-2 i alt d'acord amb la classificació de l'IPSS.
- LMMC amb 10-29% de blasts en medul·la òssia en absència de malaltia mieloproliferativa.
- LMA amb 20-30% de blasts i displàsia multilínia d'acord amb la classificació de l'OMS.

## METODOLOGIA

---

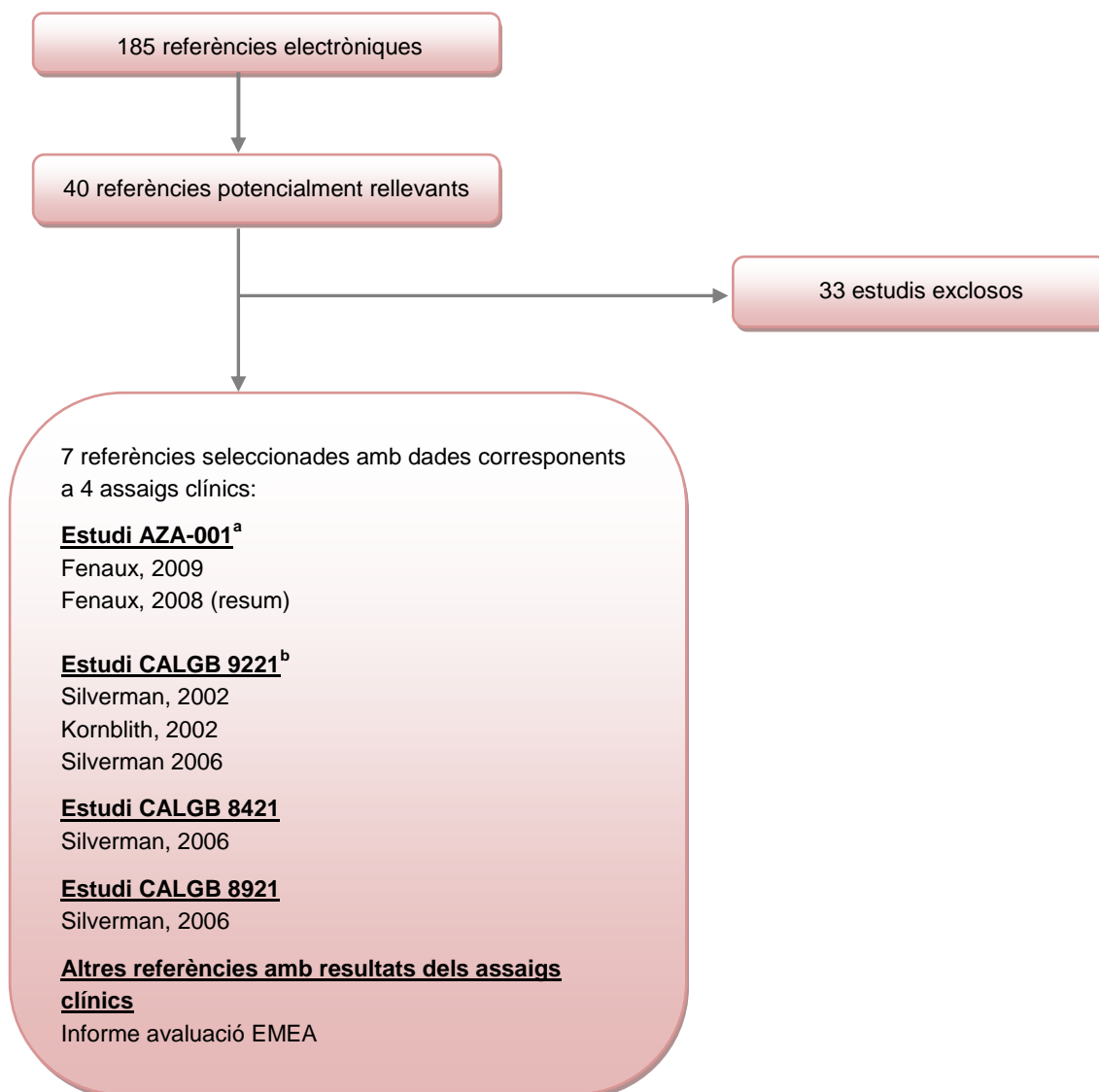
La descripció detallada de mètodes emprats en l'elaboració d'aquest document pot consultar-se en l'Annex 4.

## RESULTATS

### Identificació d'estudis

El procés de selecció d'estudis es presenta en la Figura 1.

**Figura 1. Selecció d'estudis**



a Estudi pivotal EMEA (2008)

b Estudi pivotal FDA (2004)

### Resum de l'evidència clínica

L'eficàcia de l'azacitidina en pacients amb SMD s'ha avaluat en quatre assaigs clínics: l'estudi pivotal de fase III (AZA-001)<sup>19</sup>, un estudi de suport també de fase III (CALGB 9221)<sup>20</sup> i dos assaigs clínics no comparatius de fase II (CALGB 8421, i CALGB 8921). Els resultats dels tres estudis de suport han estat analitzats de manera combinada i publicats

conjuntament<sup>21</sup>. La Taula 3 presenta les principals característiques dels estudis inclosos (la descripció més detallada de cadascun dels estudis es mostra en l'Annex 5).

**Taula 3. Característiques principals dels estudis publicats de l'azacitidina en pacients amb síndromes mielodisplàstiques**

Estudi	AZA-001 <sup>19</sup>	CALGB 9221 <sup>20,21</sup>	CALGB 8421 <sup>21</sup>	CALGB 8921 <sup>21</sup>
Disseny	Fase III Aleatoritzat Obert Grup control	Fase III Aleatoritzat Obert Grup control	Fase II No comparatiu Obert	Fase II No comparatiu Obert
Objectiu principal	Supervivència global	Taxa de resposta	Taxa de resposta	Taxa de resposta
Participants	AREB, AREB-T, LMMC de risc intermedi-2 o alt	AR, ARSA, AREB, AREB-T, LMMC	AREB, AREB-T	AREB, AREB-T, LMMC
Intervenció (n)	Azacitidina 5 mg/m <sup>2</sup> /dia sc x 7 dies cada 28 dies (n=179)	Azacitidina 75 mg/m <sup>2</sup> /dia sc x 7 dies cada 28 dies (n=99)	Azacitidina 75 mg/m <sup>2</sup> /dia iv x 7 dies cada 28 dies (n=48)	Azacitidina 75 mg/m <sup>2</sup> /dia sc x 7 dies cada 28 dies (n=72)
	Tractament convencional Tres grups: 1) TS; 2) Ara-C dosis baixes; 3) Quimioteràpia estàndard (n=179)	Tractament de suport (n=92)		

AR: anèmia refractària; Ara-C: citarabina; AREB: anèmia refractària amb excés de blasts; AREB-T: anèmia refractària amb excés de blasts en transformació; ARSA: anèmia refractària amb sideroblasts en anell; iv: intravenosa; LMMC: leucèmia mielomonocítica crònica; QTA: quimioteràpia; sc: subcutània; TS: tractament de suport

No s'han identificat avaluacions econòmiques de l'azacitidina. Tanmateix, s'ha identificat un informe del Pharmaceutical Benefits Advisory Committee<sup>22</sup> de què es desprèn que existeix, com a mínim, un estudi cost-utilitat que compara l'azacitidina amb el tractament de suport en pacients amb SMD elaborat pel laboratori responsable de la comercialització de l'azacitidina. L'informe, però, no publica cap dada numèrica.

### Característiques dels estudis

#### ESTUDI PIVOTAL

L'estudi **AZA-001**<sup>19</sup> compara l'eficàcia de l'azacitidina enfront de tractament convencional en pacients adults i ECOG 0-2 amb diagnòstic (segons criteris FAB) d'AREB (58%), AREB-T (34%), LMMC (3%) de risc intermedi-2 (40%) o alt (47%) sense tractament citotòxic o TPH previ.

L'estudi va incloure 358 pacients aleatoritzats a azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup>/dia per via subcutània durant 7 dies en cicles de 28 dies (n=179) o tractament convencional (n=179) segons criteri clínic: a) tractament de suport (transfusions d'hematies, antibiòtics i G-CSF)[n=105]; b) citarabina a dosis baixes (20 mg/m<sup>2</sup>/dia per 14 dies en cicles de 28 dies) + tractament de suport (n=49); i c) quimioteràpia d'inducció/consolidació + tractament de suport (n=25).

No es va permetre l'administració d'eritropoetina ni darbopoetina ni tampoc el creuament de pacients entre grups.

L'objectiu de l'estudi va ser la mesura de la mediana de la supervivència (mesurada des del moment de l'aleatorització fins a la mort per qualsevol causa). Altres variables d'estudi 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<sup>c</sup>. Es van utilitzar els criteris de resposta definits per l'*International Working Group* (IWG) del National Cancer Institute.

Totes les anàlisis es van fer per intenció de tractar a excepció de les anàlisis de seguretat que només van incloure els pacients que havien rebut com a mínim 1 dosi de tractament (n=340). El 86% dels pacients no van requerir ajustament de dosi.

Les característiques basals en els dos grups van ser similars. La mitjana d'edat dels pacients (70% homes) va ser de 69 anys (rang 38-88). Per grups d'edat, el percentatge de pacients de 55-64 i  $\geq 75$  anys va ser lleugerament inferior i superior, respectivament (amb una diferència de 3 punts percentuals) en el tractament convencional. Els pacients van rebre una mitjana de 9 cicles d'azacitidina, 4,5 cicles de quimioteràpia a dosis baixes, 1 cicle de quimioteràpia intensiva i 6,2 mesos de tractament de suport. Gairebé un terç (n=99) dels pacients inclosos complien els criteris de definició d'LMA de l'OMS. Aquests es van distribuir de manera similar entre els grups de comparació.

#### ESTUDI DE SUPORT

L'estudi **CALGB 9221**<sup>20</sup> compara l'eficàcia i la seguretat de l'azacitidina enfront del tractament de suport. L'estudi va incloure un total de 191 pacients  $>15$  anys (ECOG 0-2) amb qualsevol subtipus d'SMD segons la classificació FAB. Els pacients amb anèmia refractària o ARSA havien de presentar alteració de la funció medul·lar definida com a requeriments transfusionals com a mínim 3 mesos abans de l'entrada a l'estudi,  $\geq 2$  recomptes de plaquetes  $\leq 50 \times 10^9/L$ , o transfusions de plaquetes, o recomptes de neutròfils  $< 1 \times 10^9/L$  i infecció tractada amb antibiòtics. No es descriuen criteris d'exclusió.

Els pacients es van estratificar segons el subtipus d'SMD i van ser aleatoritzats a azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup>/dia per via subcutània durant 7 dies en cicles de 28 dies com a mínim durant 4 cicles (n=99) o tractament estàndard de suport (n=92). La dosi d'azacitidina es va augmentar un 33% en pacients en qui no es van observar beneficis clínics ni efectes tòxics (excepte nàusees i vòmits) abans del dia 57 de tractament. Els pacients amb tractament de suport van poder canviar al grup azacitidina en cas d'empitjorar transcorreguts, com a mínim, 4 mesos des de l'entrada a l'estudi (n=49). No es va permetre l'administració de factors de creixement però sí de transfusions i antibiòtics segons les necessitats de cada pacient.

L'objectiu principal de l'estudi va ser la mesura de la taxa de resposta global (resposta completa més resposta parcial). Es va definir resposta completa a la normalització completa del recompte cel·lular i l'absència de mieloblasts. Es va definir resposta parcial a la recuperació de  $\geq 50\%$  del dèficit del recompte cel·lular a l'entrada de l'estudi, absència de blasts en sang perifèrica i una reducció  $\geq 50\%$  de mieloblasts basals. Altres variables d'estudi van ser la mesura del temps fins al fracàs terapèutic, transformació vers LMA o mort,

<sup>c</sup> D'acord amb l'informe d'avaluació de la EMEA va ser objectiu també de l'estudi avaluar les diferències farmacoeconòmiques entre els pacients tractats amb azacitidina i tractament de suport i els pacients amb tractament convencional i tractament de suport si bé els resultats no estan disponibles en el citat informe.

supervivència global i qualitat de vida mesurada segons l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) *Quality of Life Questionnaire C30* i el *Mental Health Inventory* (MHI).

Els resultats es van valorar després de 4 cicles de tractament (fase d'inducció). Els pacients amb resposta favorable van rebre 3 cicles més de tractament o fins a l'observació de resposta completa o recaiguda. Els pacients que van progressar durant la fase d'inducció o presentaven malaltia estable el dia 113 es van considerar "fracasos terapèutics".

Dels 191 pacients inclosos en l'estudi, 20 presentaven LMA al començament de l'estudi segons una avaluació independent (10 en la branca azacitidina i 9 en el grup control). Aquests van ser exclosos de les anàlisis principals d'eficàcia però van ser inclosos en la resta d'anàlisis per intenció de tractar.

#### ALTRES ESTUDIS

A més dels estudis prèviament descrits, es disposa de 2 estudis no comparatius de fase II (**CALGB 8421** i **CALGB 8921**) amb dades d'eficàcia de l'azacitidina en pacients amb AREB, AREB-T o LMMC (el darrer diagnòstic només inclòs en el segon estudi).

En el primer estudi, els pacients van rebre azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup> per via intravenosa durant 7 dies cada 28 dies. En el segon, la posologia va ser igual però la via d'administració va ser la subcutània (administració ambulatoria). Els resultats estan disponibles en una publicació que combina dades d'aquests estudis i l'estudi CALGB 9221 (n= 309)<sup>21</sup>. Es tracta d'una anàlisi retrospectiva en què es van reanalitzar les mostres de moll d'os i per a la qual va ser necessària la construcció d'una nova base de dades. Per tal d'unificar els criteris de valoració de la resposta al tractament es van utilitzar els criteris de l'IWG.

#### **Qualitat metodològica**

L'estudi pivotal AZA 001 és un assaig clínic multicèntric i aleatoritzat (procés centralitzat ben descrit) de fase III comparat amb tractament convencional. Es descriu el càlcul de la mostra per identificar diferències en la variable principal de supervivència global. Descriu els abandonaments i retirades i les anàlisis es basen per intenció de tractar. És un estudi obert si bé la resposta hematològica (i la seva durada però no la millora hematològica), la classificació FAB, OMS, IPSS i IWG és feta tant per investigadors independents com de manera centralitzada. Es considera que el seu risc de biaix és baix amb un grau d'evidència en l'escala de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 1<sup>+</sup>.

L'estudi CALBG 9221 és també un assaig clínic multicèntric, aleatoritzat amb grup control de fase III. Les variables analitzades són totes intermèdies excepte la qualitat de vida. No obstant això, la mesura d'aquesta no és l'objectiu principal. Per aquest motiu, i per tractar-se d'un estudi obert es considera que el seu risc de biaix en relació amb aquesta variable és alt amb un grau d'evidència en l'escala SIGN 1<sup>-</sup>.

## Eficàcia de l'azacitidina en síndromes mielodisplàstiques

### Estudi pivotal (AZA-001)

La mediana de la supervivència dels pacients amb azacitidina va ser de 24,5 mesos comparada amb els 15,0 mesos del tractament convencional (*hazard ratio* = 0,58; IC95% 0,43-0,77). La diferència de 9,4 mesos fou significativa (log rank p estratificat= 0,0001) (Taula 4). La superioritat de l'azacitidina es va observar en totes les anàlisis de subgrups preespecificades (edat, sexe, classificació FAB o citogenètica, entre d'altres) (Annex 6), excepte en la comparació dels pacients tractats amb azacitidina i quimioteràpia intensiva.

El percentatge de pacients vius als 2 anys va ser superior en el grup azacitidina comparat amb el tractament convencional (51% vs. 26%, respectivament;  $p < 0,0001$ ) (Taula 4).

**Taula 4. Resultats principals d'eficàcia de l'estudi AZA-001**

Variable de resultat	Azacitidina (n=179)	Tractament convencional (n=179)	Hazard ratio (IC95%)	p-valor
Mediana de la supervivència <sup>a</sup>	24,5 mesos	15,0 mesos	0,58	0,0001
% supervivència als 2 anys	51%	26%	--	<0,0001

a Azacitidina comparada amb el tractament convencional combinat

En la Taula 5 es presenten altres resultats d'eficàcia.

**Taula 5. Resultats secundaris d'eficàcia de l'estudi AZA-001 segons informe d'avaluació de l'EMEA**

Variable de resultat	Azacitidina (n=179)	Tractament convencional (n=179)	p-valor
Transformació vers LMA o mort (mediana)	13,2 mesos	7,6 mesos	0,0025
Transformació vers LMA (mediana)	20,6 mesos	15,4 mesos	<0,255
Resposta <sup>a</sup>			
Taxa de resposta global (%)	91,1	78,2	0,0011
Taxa de resposta (%)	6,7	1,1	0,0113
Resposta completa (%)	3,9	1,1	0,174
Resposta parcial (%)	2,9	0	0,0282
Malaltia estable (%)	84,4	77,1	0,1074
Millora hematològica	49	29	<0,0001
Temps de resposta hematològica <sup>b</sup>	13,6 mesos	5,2 mesos	0,0002
Independència de transfusions d'hematies <sup>c</sup>	45,0%	11,4%	<0,0001
Taxa infecció/any tractada amb antibiòtics	0,60	0,92	0,0032

a Segons avaluació del comitè independent.

b Resposta hematològica definida com a resposta completa + resposta parcial + qualsevol millora hematològica.

c Percentatge de pacients dependents de transfusions a l'entrada a l'estudi i independents d'aquestes al final del període de seguiment.

En les anàlisis dels pacients amb LMA amb 21-30% de blasts a l'entrada a l'estudi segons criteris de l'OMS, els resultats mostren una major supervivència global en el grup azacitidina (24,5 mesos) comparat amb el tractament convencional (16,0 mesos) amb un *hazard ratio* de 0,47 (IC95% 0,28-0,79) (Annex 6). Així mateix es va observar un major percentatge de pacients vius als 24 mesos (50% vs. 16%,  $p = 0,0007$ ). Els pacients tractats amb azacitidina van presentar menys infeccions tractades amb antibiòtics i menys requeriments de transfusions d'hematies<sup>23</sup>.

### Estudis de suport (CALGB 9221)

Els resultats de la variable principal d'eficàcia de l'estudi de fase III (CALGB 9221) varien segons la publicació consultada amb taxes de resposta global que oscil·len entre l'11% i el 23% en els pacients aleatoritzats inicialment a azacitidina. En tots els casos, la taxa de resposta global del grup amb tractament de suport va ser sempre del 0% (Taula 6).

**Taula 6. Resultats d'eficàcia de l'estudi CALB 9221: resposta al tractament**

Resposta	Azacitidina (n=99)			Tractament de suport (n=92)		Cross-over* (n=49)	
	Silverman 2002 <sup>20</sup>	EMA <sup>18</sup>	Silverman 2006 <sup>21</sup>	Silverman 2002 <sup>20</sup>	EMA <sup>18</sup>	Silverman 2006 <sup>21</sup>	Silverman 2002 <sup>20</sup>
Completa	7% <sup>a</sup>	6,1%	10%	0%	0%	0%	10%
Parcial	16% <sup>b</sup>	10,1%	1%	0%	0%	0%	4%
Global (RC+RP)	23% <sup>b</sup>	16,2%	11%	0%	0%	0%	14%
Millora hematològica	37% <sup>b</sup>	ne	36%	5%	ne	17%	33%
<b>Total</b>	<b>60%<sup>a</sup></b>	<b>ne</b>	<b>47%</b>	<b>5%</b>	<b>ne</b>	<b>17%</b>	<b>47%</b>

a p=0,01

b p<0,00

ne: no especificat; RC: resposta completa; RP: resposta parcial

La durada de la resposta i el temps fins a la transformació vers LMA o mort van ser significativament superiors en els pacients del grup azacitidina comparat amb el tractament de suport (durada de la resposta: 9,1 mesos en grup azacitidina vs. 3,8 mesos en tractament de suport [p<0,0001]; temps fins a transformació vers LMA o mort: 21 mesos en grup azacitidina vs. 12 mesos en tractament de suport [p<0,007]). No es van observar diferències en la mediana de la supervivència (20 mesos en el grup azacitidina enfront de 14 mesos en el de tractament de suport, p=0,10). No obstant això, sí que se'n van veure una vegada eliminat l'efecte de confusió del creuament de pacients en una anàlisi *landmark*<sup>d</sup> amb pacients que van sobreviure com a mínim 6 mesos, on es va observar que els pacients inicialment aleatoritzats a azacitidina van sobreviure 18 mesos més comparat amb els 11 mesos dels pacients que no van canviar de grup o ho van fer després de 6 mesos (p=0,03).

Les dades de qualitat de vida de l'azacitidina s'han publicat per separat<sup>24</sup>. Les dades corresponen al total de 191 pacients de l'estudi CALGB 9221 (avaluació els dies 50, 106 i 182). D'acord amb els resultats, els pacients tractats amb azacitidina van experimentar millores en la fatiga (EORTC, p=0,001)<sup>e</sup>, funció física (EORTC, p=0,002), dispnea (EORTC, p=0,0014), millora subjectiva de l'estat general (*positive affect*) (MHI, p=0,0077) i distrés psicològic (MHI, p= 0,015) comparat amb els pacients amb tractament de suport. Les millores es van mantenir en totes les variables, excepte en el destret psicològic una vegada controlat l'efecte de les transfusions d'hematies (més freqüents en el grup amb azacitidina). No es va observar cap relació entre el subtipus d'SMD i la millora de la qualitat de vida.

En les anàlisis combinades dels tres estudis CALGB<sup>21</sup> (n=270), la taxa de resposta en els pacients tractats amb azacitidina va ser de 15,2%. Les taxes de resposta van ser similars en

<sup>d</sup> Una anàlisi *landmark* és un tipus d'anàlisi que permet obtenir una fotografia de la variable avaluada en un moment determinat de temps. Una anàlisi d'aquest tipus dona només informació en un moment puntual i en cap cas no permet conèixer, ni es pot extrapolar, què ha passat amb anterioritat ni posteriorment.

<sup>e</sup> Nivell de significació estadística en totes les anàlisis establert a p=0,017.

tots els pacients amb independència del subtipus d'SMD, sexe i edat i no es van relacionar amb la dosi d'azacitidina rebuda. A més de respostes completes i parcials, aproximadament el 19% dels pacients tractats amb azacitidina van experimentar "millores" definides com la recuperació  $\geq 50\%$  dels valors basals de les línies cel·lulars perifèriques o una disminució  $\geq 50\%$  dels requeriments de transfusions d'hematies o plaquetes.

### Seguretat de l'azacitidina en les síndromes mielodisplàstiques

En l'estudi AZA-001, els esdeveniments adversos descrits amb més freqüència en el grup azacitidina comparat amb el de tractament convencional van ser: trombocitopènia (69,7%), neutropènia (65,7%), anèmia (51,4%), estrenyiment (50,3%), nàusees (48,0%), eritema en el punt d'injecció (42,9%) i pirèxia (30,3%)<sup>18</sup>. Els esdeveniments adversos de grau 3-4 més freqüents en tots dos grups de tractament va ser la citopènia perifèrica (**Taula 7**). Quatre morts en el grup azacitidina (2 per sèpsia i 2 per hemorràgia) i una en el grup amb tractament convencional (Ara-C a dosis baixes; isquèmia cerebral) es van considerar com a probablement relacionades amb el tractament.

**Taula 7. Toxicitat hematològica**

Toxicitat hematològica	Azacitidina (n=179)	Tractament convencional (n=179)
Grau 3-4		
Neutropènia	91%	76%
Trombocitopènia	85%	80%
Anèmia	57%	68%
Grau 0-2 que progressa a grau 3-4 durant el tractament		
Neutropènia	67/80 (84%)	46/76 (61%)
Trombocitopènia	72/97 (74%)	68/94 (72%)
Anèmia	84/156 (54%)	83/130 (64%)

En els estudis CALGB, els esdeveniments adversos més freqüents en pacients amb azacitidina van ser anèmia, nàusea i trombocitopènia (en l'estudi CALGB el percentatge de pacients amb anèmia va ser similar en tots dos grups de tractament)<sup>18</sup>. En l'estudi CALGB 9221, més del 95% dels pacients d'ambdós grups van experimentar esdeveniments adversos relacionats amb el tractament. L'esdeveniment advers més freqüent en el grup azacitidina va ser la mielosupressió (trombocitopènia, neutropènia i anèmia). Sobre la base de criteris CALGB, el 59% dels pacients del grup azacitidina van presentar leucopènia, un 81% granulocitopènia i el 70% trombocitopènia de grau 3 o 4. La toxicitat va ser transitòria i, en la majoria de casos, els pacients estaven recuperats abans del cicle següent. El 20% de les infeccions es van relacionar amb el tractament<sup>20</sup>. La taxa d'esdeveniments adversos per pacient-any d'exposició va ser gairebé dues vegades superior en el grup amb tractament convencional comparat amb el grup azacitidina (1,09 vs. 2,06)<sup>21</sup>.

Quan els resultats dels estudis AZA-001 i CALGB es presenten en funció de la dosi s'observa que la freqüència de neutropènia, anèmia, nàusea, vòmits, restrenyiment i reacció en el punt d'injecció augmenta la dosi d'azacitidina administrada<sup>18</sup>. No obstant això, i de manera gairebé generalitzada, la freqüència i la gravetat dels esdeveniments adversos va disminuir o es va mantenir estable al llarg del temps.

## Cost del tractament amb azacitidina

El cost d'adquisició d'un vial de Vidaza® 100mg (PVL IVA inclòs) és de 368,16 €. Assumint un cost de 46.388 € per pacient (superfície corporal de 1,7 m<sup>2</sup> i 9 cicles de tractament<sup>f</sup>), s'estima que el cost del tractament amb azacitidina a Catalunya oscil·la entre els 7.004.000 € i els 8.767.000 € anuals. El tractament amb azacitidina s'administra de manera continuada fins a la progressió. S'espera que una proporció important de pacients segueixin en tractament durant períodes de temps més llargs i que, en conseqüència, el cost a Catalunya sigui també més elevat.

D'acord amb l'informe d'avaluació de la Comissió de Farmacoterapèutica de l'Institut Català d'Oncologia<sup>25</sup> el cost incremental per pacient del tractament amb azacitidina comparat amb citarabina i TPH és de 6.328 € i 45.988 €, respectivament. D'acord amb el mateix informe, el cost del tractament amb azacitidina és menor que el tractament amb lenalidomida, encara que les indicacions són diferents (el cost incremental de la lenalidomida és de 43.881 €). La lenalidomida no està aprovada a Europa per a pacients amb SMD, té l'aprovació de l'FDA per al tractament de pacients amb anèmia transfusió-depenent, causada per SMD de risc baix o intermedi-1 i anormalitat citogenètica de deleció 5q, amb o sense altres anormalitats citogenètiques addicionals. Les anàlisis només inclouen el cost dels tractaments antineoplàstics. D'acord amb el mateix informe i sobre la base de les dades de l'estudi pivotal AZA001, el nombre de pacients a tractar per aconseguir que un pacient sobrevisqui com a mínim 2 anys és de 4. Traduït en termes econòmics, això suposaria que la ràtio cost-efectivitat incremental de l'azacitidina és de 186.941 € per pacient que sobrevisqui dos anys.

---

<sup>f</sup> Nombre mitjà de cicles en l'estudi AZA-001.

## AVALUACIÓ COMPARADA

---

En l'avaluació comparada es discuteixen la idoneïtat de la població estudiada, el comparador utilitzat, i els resultats d'eficàcia, de seguretat i d'eficiència. També s'hi incorporen dades d'altres fonts d'informació per complementar els resultats.

### Població

L'EMEA ha aprovat l'ús de l'azacitidina per al tractament de pacients no candidats a TPH amb SMD de risc intermedi-2 i alt d'acord amb els criteris IPSS i LMMC amb 10-29% de blasts en medul·la sense alteració mieloproliferativa i LMA amb 20-30% de blasts i displàsia en més d'un llinatge d'acord amb la classificació de l'OMS. Tanmateix, els pacients inclosos en l'estudi pivotal tenien SMD primàries. No hi ha dades disponibles sobre els efectes de l'azacitidina en pacients amb SMD secundàries.

El sistema de classificació d'SMD utilitzat en els estudis inclosos en aquesta revisió va ser en tots els casos el sistema FAB. Aquest és un sistema, en l'actualitat, en desús, que s'ha vist substituït pel sistema de l'OMS. Aquest darrer exclou l'AREB-T i l'LMMC de la classificació d'SMD que són considerades com a LMA i síndromes mielodisplàstiques/mieloproliferatives cròniques, respectivament.

No s'han realitzat estudis en població pediàtrica ni en pacients amb insuficiència renal o hepàtica.

### Comparador

Hi ha múltiples alternatives de tractament disponibles per a SMD però cap d'aquestes aprovada per al tractament de les SMD. El tractament de suport, la citarabina a dosis baixes i la quimioteràpia d'inducció són algunes de les opcions acceptades i més freqüents per a pacients de risc intermedi-2 i alt.

No hi ha estudis que comparin directament l'ús d'azacitidina amb decitabina, un altre agent hipometilant no disponible a Europa per a aquesta indicació, però sí als EUA per a la mateixa indicació. En fase d'estudi i amb aprovació de l'FDA en pacients amb SMD s'està avaluant la lenalidomida (pacients de risc baix i intermedi-1 i anormalitat citogenètica de deleció 5q) i la clofarabina en combinació amb citarabina a dosis baixes (pacients amb risc intermedi-2 i alt).

### Eficàcia

El pronòstic dels pacients amb SMD de risc intermedi-2 i alt és poc favorable, amb una supervivència mitjana de 5 a 13 mesos.

L'azacitidina és la primera molècula que ha demostrat millores de la supervivència global (variable final de resultat) comparada amb el tractament convencional en pacients d'edat avançada amb SMD que no han rebut tractament previ per a aquesta indicació. Així mateix, les dades disponibles suggereixen que l'azacitidina és també superior en termes de temps

fins a la progressió vers LMA, taxa de resposta, reducció dels requeriments transfusionals i la incidència d'infeccions greus que requereixen ingrés hospitalari i tractament amb antibiòtics intravenosos comparat amb el tractament convencional. No hi ha evidència de bona qualitat que demostrï millores en la supervivència en pacients amb LMA (segons definició de l'OMS) atès el reduït nombre de pacients d'aquest subgrup. No obstant això, les dades disponibles semblen indicar un benefici similar a l'observat en la mostra total de pacients estudiats.

Una de les qüestions més rellevants davant de pacients amb SMD és valorar la possibilitat de realitzar un TPH al·logènic, fins ara l'única alternativa terapèutica amb intenció curativa en aquest grup de pacients. Tot i haver demostrat taxes de supervivència a llarg termini del 25%-70%, l'elevada morbiditat-mortalitat fa que, a la pràctica, només un percentatge molt reduït de pacients en sigui candidat.

En pacients amb risc intermedi-2 o alt no candidats a TPH l'azacitidina podria considerar-se una alternativa de tractament de primera línia. Tanmateix, l'evidència disponible fruit d'anàlisis de subgrups realitzades amb intenció de comprovar l'homogeneïtat dels beneficis de l'azacitidina en els diferents subgrups no han mostrat diferències significatives en cap variable de resultat quan es compara amb quimioteràpia intensiva excepte en el relacionat amb la disminució de la taxa d'infeccions. El percentatge de pacients en el grup control va ser reduït i per aquest motiu les dades han d'interpretar-se amb precaució.

No hi ha estudis que demostrin els beneficis de l'azacitidina en pacients candidats a TPH si bé alguns autors han suggerit el seu ús en els casos en què el TPH s'hagi de retardar en el temps mentre no es localitzin donants compatibles<sup>26</sup>. Cal ressenyar, però, que no hi ha evidència que relacioni el *downstaging* amb l'obtenció de millors beneficis amb el TPH.

En l'estudi de suport CALGB 9221, els pacients tractats amb azacitidina van puntuar millor en els instruments de valoració de la qualitat de vida. El disseny de l'estudi fou obert i aquest fet podria haver influït en les valoracions individuals. L'any 2006 es va posar en marxa als EUA un registre de pacients amb SMD. El registre recull dades de satisfacció i qualitat de vida de pacients tractats amb azacitidina, entre d'altres variables. No s'han localitzat presentacions a congressos ni publicacions amb anàlisis de resultats.

No es disposa d'informació de l'efectivitat de l'azacitidina en mostres grans de pacients. Gryn i cols.<sup>27</sup> van seguir 48 pacients amb SMD (qualsevol tipus FAB i risc segons categories IWG) amb independència si havien rebut tractament previ amb citocines o quimioteràpia o no tractats amb azacitidina en ús compassiu. Els resultats principals indiquen que la durada mitjana de la resposta va ser de 7 mesos. Així mateix, es va observar que ni la classificació FAB ni l'IWG eren factors predictius de resposta. No obstant això, una disminució del recompte de leucòcits al començament del tractament amb azacitidina es correlacionava amb una millor taxa de resposta.

No s'ha establert en quin moment s'ha de suspendre l'administració de l'azacitidina. L'any 2008 es van publicar anàlisis d'acord amb les quals l'exposició prolongada a l'azacitidina (>9 cicles) millora la resposta (resposta completa, resposta parcial o millora hematològica segons criteris IWG) en pacients d'alt risc. Es va observar que el 90% dels pacients tractats

van respondre després del 9è cicle i que més del 40% dels pacients amb resposta van presentar millor resposta en el temps. No obstant això, la informació ha de ser interpretada amb precaució ja que aquesta només es troba disponible en format de resum<sup>28</sup>.

## Seguretat

L'azacitidina és un fàrmac relativament segur per a una malaltia clonal o maligna com l'SMD amb potencial transformació leucèmica. Com és previsible per a una molècula que actua a través de la incorporació a l'ADN i a l'ARN, els principals esdeveniments adversos són de tipus gastrointestinal i hematològic (cèl·lules de ràpida divisió). Els de tipus gastrointestinals són fàcilment controlables, i fins i tot evitables, amb l'administració de medicació concomitant (antiemètics). Els de tipus hematològic, no obstant això, podrien agreujar les citopènies preexistents (43-58% depenent de la línia cel·lular) i limitar-ne l'administració. De manera gairebé generalitzada, la freqüència i la gravetat dels esdeveniments adversos va disminuir o es va mantenir estable al llarg del temps.

El nombre de morts atribuïbles al tractament en l'estudi pivotal va ser superior en el grup azacitidina (n=4) comparat amb el tractament convencional (n=1). Les causes de mort en el grup azacitidina van ser la sèpsia i l'hemorràgia. Recentment s'han publicat dues metanàlisis que analitzen la possible associació entre l'administració d'azacitidina i decitabina amb el risc de mortalitat associada al tractament amb resultats controvertits<sup>29,30</sup>.

Els esdeveniments adversos hepàtics i renals van ser poc freqüents. Aquest fet podria explicar-se per l'exclusió de pacients amb insuficiència hepàtica i renal en els estudis. Estudis previs han descrit casos de coma hepàtic en pacients amb metàstasis hepàtiques resultants de tumors sòlids. S'han descrit també alteracions renals en pacients amb tractament quimioteràpic combinat, alguns dels quals amb alteració de la funció renal prèvia<sup>2</sup>.

## Eficiència

No hi ha dades sobre l'eficiència de l'azacitidina i es desconeixen les conseqüències econòmiques de la seva administració. Per haver-se d'administrar mentre els pacients experimentin beneficis clínics i la malaltia no progressi, s'estima que el cost d'administrar azacitidina sigui elevat. D'altra banda, el fet que redueixi el nombre de transfusions disminuiria la necessitat d'assistència hospitalària i potencialment també una part de la despesa. No s'espera que pugui administrar-se per via subcutània a domicili però en l'actualitat s'està assajant una forma oral que, en cas de comercialitzar-se, reduiria la càrrega assistencial a hospital de dia (comunicació personal).

Un estudi de fase II comunitari que compara 3 pautes posològiques d'azacitidina suggereix que els efectes de l'administració d'azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup>/dia durant 5 dies és similar als obtinguts amb la posologia aprovada en termes de millora hematològica, independència de transfusions d'hematies i seguretat<sup>31</sup>. D'administrar-se d'aquesta manera, es reduiria el nombre de visites a hospital de dia. No obstant això, no hi ha dades que demostrin l'equivalència d'ambdues pautes en termes de supervivència global.

La Comissió de Farmacoterapèutica de l'Institut Català d'Oncologia<sup>25</sup> ha estimat que el nombre de pacients a tractar per aconseguir que un pacient sobrevisqui com a mínim 2 anys és de 4. Traduït en termes econòmics, la ràtio cost-efectivitat incremental estimada de l'azacitidina enfront de tractament convencional és de 186.941 € per pacient que sobrevisqui com a mínim 2 anys .

D'acord amb l'informe de l'EMA, l'estudi pivotal va incloure un estudi econòmic. Les dades es van sol·licitar al laboratori responsable de la comercialització del fàrmac però aquestes no han estat entregades. No s'han localitzat dades originals ni en publicacions a congressos ni en publicacions secundàries. Està programada la publicació de l'informe d'avaluació de l'Scottish Medicines Consortium per al pròxim mes de febrer-març basat en informació aportada pel laboratori i que inclou una anàlisi crítica del model econòmic.

## CONCLUSIONS

---

- Les SMD són un grup heterogeni de malalties clonals de les cèl·lules hematopoètiques.
- L'azacitidina és un agent hipometilant amb capacitat per modificar alteracions gèniques no codificades en l'ADN. Ha estat aprovada per l'EMEA en el tractament de pacients amb SMD de més mala prognosi principalment sobre la base d'un assaig clínic de fase III de bona qualitat (grau de recomanació B).
- L'evidència disponible indica que l'azacitidina millora la supervivència de pacients amb SMD no candidats a TPH comparada amb el tractament convencional, però no quan es compara directament amb quimioteràpia intensiva.
- No hi ha evidència de bona qualitat del benefici de l'azacitidina en pacients amb LMA amb 21-30% de blasts i displàsia en més d'un llinatge segons la classificació de l'OMS.
- Les dades disponibles indiquen que l'azacitidina millora la qualitat de vida dels pacients amb SMD comparat amb el tractament de suport. Aquestes, però, tenen un risc elevat de biaix.
- Els esdeveniments adversos més freqüents de l'azacitidina són nàusees i/o vòmits, mielosupressió i reaccions en el punt d'injecció.

## ANNEX 1. SISTEMES DE CLASSIFICACIÓ DE LES SÍNDROMES MIELODISPLÀSTIQUES

**Taula A1.1. Sistema de classificació francès-americà-britànic (FAB) de les síndromes mielodisplàstiques**

Tipus	Blasts en sang perifèrica	Blasts en medul·la òssia
Anèmia refractària	<1%	<5%
Anèmia refractària amb sideroblasts en anell	<1%	<5%
Anèmia refractària amb excés de blasts	<5%	5-20%
Anèmia refractària amb excés de blasts en transformació	<5%	21-30%
Leucèmia mielomonocítica crònica	<5%	5-20%

**Taula A1.2. Sistema de classificació de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) de les síndromes mielodisplàstiques**

Tipus	Sang perifèrica	Medul·la òssia
Anèmia refractària	Anèmia 0% o pocs blasts <1 x 10 <sup>9</sup> /L monòcits	Només displàsia eritroide <10% grans o megas dysplastic <5 % de blasts en medul·la òssia <15% sideroblasts en anell
Anèmia refractària amb sideroblasts en anell	Anèmia 0% blasts	Només displàsia eritroide <10% grans o megas dysplastic ≥15% de sideroblasts en anell <5 % de blasts en medul·la òssia
Citopènia refractària amb displàsia múltiple	Citopènies 0% o pocs blasts No bastons d'Auer <1 x 10 <sup>9</sup> /L monòcits	Displàsia en ≥10% de cèl·lules en dues o més línies cel·lulars mieloides <5% de blasts No bastons d'Auer <5% de sideroblasts en anell
Citopènia refractària amb displàsia múltiple amb increment de sideroblasts en anell	Citopènies 0% o pocs blasts No bastons d'Auer <1 x 10 <sup>9</sup> /L monòcits	Displàsia en ≥10% de cèl·lules en dues o més línies cel·lulars mieloides ≥5% de sideroblasts en anell <5 % de blasts No bastons d'Auer
Anèmia refractària amb excés de blasts I	Citopènies <5% blasts No bastons d'Auer <1 x 10 <sup>9</sup> /L monòcits	Displàsia d'una o més línies 5-9% de blasts No bastons d'Auer
Anèmia refractària amb excés de blasts II	Citopènies 5-19% blasts Bastons d'Auer +/- <1 x 10 <sup>9</sup> /L monòcits	Displàsia d'una o més línies 10-19% de blasts Bastons d'Auer +/-
Síndrome mielodisplàstica no classificable	Citopènies 0% o pocs blasts No bastons d'Auer	Unilineage gran o mega displàsia <5% de blasts No bastons d'Auer
Anomalia 5q- aïllada	Anèmia <5% blasts Plaquetes normals o elevades	Megacariòcits normals o elevats amb nucli hipolobated <5% de blasts No bastons d'Auer del (5q) isolada

## ANNEX 2. INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM

**Taula A2.1. Variables pronòstic**

	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blast en medul·la òssia; %	<5	5-10	n.a	11-20	21-30
Citogenètica*	Bona	Intermèdia	Pobra		
Citopènies**	0/1	2/3	n.a.	n.a.	n.a.

n.a.: no aplicable

a Citogenètica: Bona=normal, -y, del(5q); Pobra=complexa (≥ 3 anomalies) o anomalies del cromosoma 7; i

Intermèdia=qualsevol altra anomalia

b Citopènies: recompte de neutròfils <1.800/mcL, plaquetes <100.000/mcL, Hb <10g/dL

**Taula A2.2. Resultats clínics**

	Puntuació total	Mediana de supervivència, anys	Temps pel 25% fins a la progressió vers LMA, anys
Baix	0	5,7	9,4
Intermedi-1	0,5-10	3,5	3,3
Intermedi-2	1,5-2,0	1,2	1,1
Alt	≥ 2,5	0,4	0,2

LMA: leucèmia mieloide aguda

**Taula A2.3. Supervivència (anys) en pacients amb síndromes mielodisplàstiques en funció de la classificació del risc de l'IPSS i l'edat**

	Edat ≤ 60 anys	Edat > 60 anys	Edat > 70 anys
Baix	11,8	4,8	3,9
Intermedi-1	5,2	2,7	2,4
Intermedi-2	1,8	1,1	1,2
Alt	0,3	0,5	0,4

Adaptat de Geenberg et al.<sup>10</sup>

IPSS: *International Prognostic Scoring System*

## ANNEX 3. LA TECNOLOGIA

### Ficha técnica VIDAZA®

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vidaza 25 mg/ml polvo para suspensión inyectable.

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 100 mg de azacitidina. Después de la reconstitución, cada ml de la suspensión contiene 25 mg de azacitidina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión inyectable.

Polvo liofilizado blanco.

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Vidaza está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que no se consideran aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen:

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

##### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Vidaza debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de fármacos quimioterapéuticos. Los pacientes deben ser tratados previamente con antieméticos para las náuseas y los vómitos.

##### Posología

La dosis inicial recomendada para el primer ciclo de tratamiento, para todos los pacientes, independientemente de los valores hematológicos iniciales, es de 75 mg/m<sup>2</sup> 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.

Se deben vigilar la respuesta/toxicidad hematológica y la toxicidad renal de los pacientes (ver sección 4.4); puede ser necesario un retraso en el inicio del siguiente ciclo o una disminución de una dosis, como se explica más adelante.

##### Ajuste de la dosis debido a toxicidad hematológica

La toxicidad hematológica se define como el recuento sanguíneo más bajo alcanzado en un ciclo determinado (nadir), si el recuento de plaquetas disminuye a menos de 50,0 x 10<sup>9</sup>/l o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) disminuye a menos de 1 x 10<sup>9</sup>/l.

La recuperación se define como un aumento de la/s línea/s celular/es en las que se observó una toxicidad hematológica, como mínimo, igual a la mitad de la diferencia entre el nadir y el recuento inicial, más el recuento nadir; es decir, recuento sanguíneo en la recuperación ≥ recuento nadir + (0,5 x [recuento inicial – recuento nadir]).

*Pacientes sin una disminución de los recuentos sanguíneos iniciales (es decir, leucocitos > 3,0 x 10<sup>9</sup>/l y RAN > 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, y recuento plaquetario > 75,0 x 10<sup>9</sup>/l) antes del primer tratamiento*

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 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, 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 en el siguiente ciclo, si la recuperación* no se alcanza en un plazo de 14 días	
RAN (x 10 <sup>9</sup> /l)	Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /l)	
≤ 1,0	≤ 50,0	50%
> 1,0	> 50,0	100%

\*Recuperación = recuentos ≥ recuento nadir + (0,5 x [recuento inicial – recuento nadir]).

*Pacientes con recuentos sanguíneos iniciales reducidos (es decir, leucocitos < 3,0 x 10<sup>9</sup>/l o RAN < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l o recuento plaquetario < 75,0 x 10<sup>9</sup>/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 en el siguiente ciclo, si la recuperación no se alcanza en un plazo de 14 días	
Recuperación* ≤ 21 días	Recuperación* > 21 días	
15-50%	100%	50%
< 15%	100%	33%

\*Recuperación = recuentos ≥ recuento nadir + (0,5 x [recuento inicial – recuento nadir]).

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

**Poblaciones especiales:**

**Insuficiencia renal:** No se han realizado estudios formales en pacientes con disminución de la función renal. Se deben vigilar atentamente las reacciones adversas en los pacientes con insuficiencia orgánica grave. 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 (ver sección 4.4).

**Insuficiencia hepática:** No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4). Se deben vigilar atentamente las reacciones adversas en los pacientes con insuficiencia orgánica hepática grave. 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. Vidaza está contraindicado en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados (ver secciones 4.3 y 4.4).

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

**Análisis de laboratorio**

Antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo de tratamiento, deben realizarse las pruebas de función hepática y determinarse la creatinina sérica. 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.

#### Forma de administración

Vidaza reconstituido debe inyectarse por vía subcutánea en el brazo, el muslo o el abdomen. Los lugares de inyección deben someterse a rotación. Las nuevas inyecciones deben administrarse como mínimo a 2,5 cm de distancia del lugar anterior y nunca en zonas sensibles, con equimosis, enrojecidas o endurecidas.

En la sección 6.6 se facilitan instrucciones detalladas para el procedimiento de reconstitución y administración de Vidaza.

#### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.  
Tumores hepáticos malignos avanzados (ver sección 4.4).  
Lactancia (ver sección 4.6).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Toxicidad hematológica

El tratamiento con azacitidina se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia, especialmente en los dos primeros ciclos (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.2). Se debe advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente episodios febriles. Se aconseja a los pacientes y a los médicos que estén atentos a la presencia de signos y síntomas de hemorragia.

##### Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Se han notificado con rara frecuencia casos de coma hepático progresivo y muerte durante el tratamiento con azacitidina en los pacientes con una carga tumoral amplia debido a enfermedad metastásica, especialmente en los pacientes con niveles de albúmina sérica inicial < 30 g/l. La azacitidina está contraindicada en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados (ver sección 4.3).

##### Insuficiencia renal

En los pacientes tratados con azacitidina por vía intravenosa en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, se han notificado con rara frecuencia anomalías renales que variaron entre un aumento de la creatinina sérica e insuficiencia renal y muerte. Además, cinco pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), tratados con azacitidina y etopósido, desarrollaron acidosis tubular renal, definida como una disminución del bicarbonato sérico a < 20 mmol/l, asociada a orina alcalina e hipopotasemia (potasio sérico < 3 mmol/l). Si se producen disminuciones inexplicadas del bicarbonato sérico (< 20 mmol/l) o aumentos de la creatinina sérica o del NUS, la dosis debe disminuirse o la administración debe retrasarse (ver sección 4.2).

Se debe vigilar atentamente la toxicidad en los pacientes con insuficiencia renal, puesto que la azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón (ver sección 4.2).

##### Cardiopatía y enfermedad pulmonar

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca 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.

#### **4.5 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 (ver sección 5.2).

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

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de azacitidina en mujeres embarazadas. Los estudios en ratones han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). 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 (ver sección 5.3). 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.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que pueden sufrir reacciones adversas, como fatiga, durante el tratamiento. Por lo tanto, debe recomendarse precaución al conducir un vehículo o utilizar máquinas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

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

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 PH GL 2003 CL 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). La siguiente tabla contiene las reacciones adversas en las que pudo establecerse razonablemente una relación causal con el tratamiento con la azacitidina. Las frecuencias proporcionadas se basan en las observaciones durante el ensayo clínico fundamental o en dos ensayos clínicos de apoyo.

#### Reacciones adversas hematológicas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, asociadas al tratamiento con azacitidina, fueron hematológicas, que incluyen trombocitopenia, neutropenia y leucopenia, generalmente de grado 3 ó 4. Hay un mayor riesgo de que estas reacciones se produzcan en los dos primeros ciclos, después de los cuales se producen con menor frecuencia y los pacientes restablecen la función hematológica. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se controlaron mediante la vigilancia rutinaria de los recuentos sanguíneos completos y retrasando la administración de azacitidina en el siguiente ciclo, antibióticos profilácticos y/o apoyo con factor de crecimiento (p. ej., G-CSF) para la neutropenia, y transfusiones para la anemia o la trombocitopenia, según fuera necesario.

#### Infecciones

La mielosupresión puede llevar a neutropenia y a un aumento del riesgo de infección. En los pacientes que han recibido azacitidina se han notificado reacciones adversas graves, como sepsis neutropénica (0,8%) y neumonía (2,5%). Las infecciones pueden tratarse con el empleo de un antiinfeccioso y refuerzo con factor del crecimiento (p. ej., G-CSF) para la neutropenia.

#### Hemorragias

Puede producirse hemorragia en los pacientes que reciben azacitidina. Se han notificado reacciones adversas graves, como hemorragia digestiva (0,8%) y hemorragia intracraneal (0,5%). Se debe vigilar la presencia de signos y síntomas de hemorragia en los pacientes, sobre todo en los que presentan trombocitopenia preexistente o relacionada con el tratamiento.

#### Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (0,25%) en los pacientes que recibían azacitidina. En caso de reacción anafiláctica, el tratamiento con azacitidina debe suspenderse inmediatamente y debe iniciarse el tratamiento sintomático adecuado.

#### Reacciones adversas de la piel y del tejido subcutáneo

La mayoría de las reacciones adversas cutáneas y del tejido subcutáneo se relacionaron con el lugar de la inyección. En el ensayo fundamental, ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión temporal o

permanente del tratamiento con azacitidina, ni a la disminución de la dosis de azacitidina. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los dos primeros ciclos de tratamiento y tendieron a disminuir en los ciclos posteriores. Las reacciones adversas del tejido subcutáneo, como exantema, inflamación y prurito en el lugar de la inyección, exantema, eritema y lesión cutánea pueden precisar el tratamiento con un medicamento concomitante, como antihistamínicos, corticoesteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

#### Reacciones adversas gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia, relacionadas con el tratamiento con azacitidina, incluyeron estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos. Estas reacciones adversas se trataron sintomáticamente con antieméticos para las náuseas y los vómitos, antidiarreicos para la diarrea, y laxantes y/o ablandadores de las heces para el estreñimiento.

#### **4.9 Sobredosis**

Se notificó un caso de sobredosis con azacitidina durante los ensayos clínicos. Un paciente sufrió diarrea, náuseas y vómitos después de recibir una dosis única por vía intravenosa de aproximadamente 290 mg/m<sup>2</sup>, casi el cuádruple de la dosis inicial recomendada.

En caso de sobredosis, se deben vigilar en el paciente los recuentos sanguíneos adecuados y debe recibir el tratamiento de apoyo que sea necesario. No existe un antídoto específico conocido para la sobredosis de azacitidina.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, Análogos de la pirimidina; código ATC: L01BC07

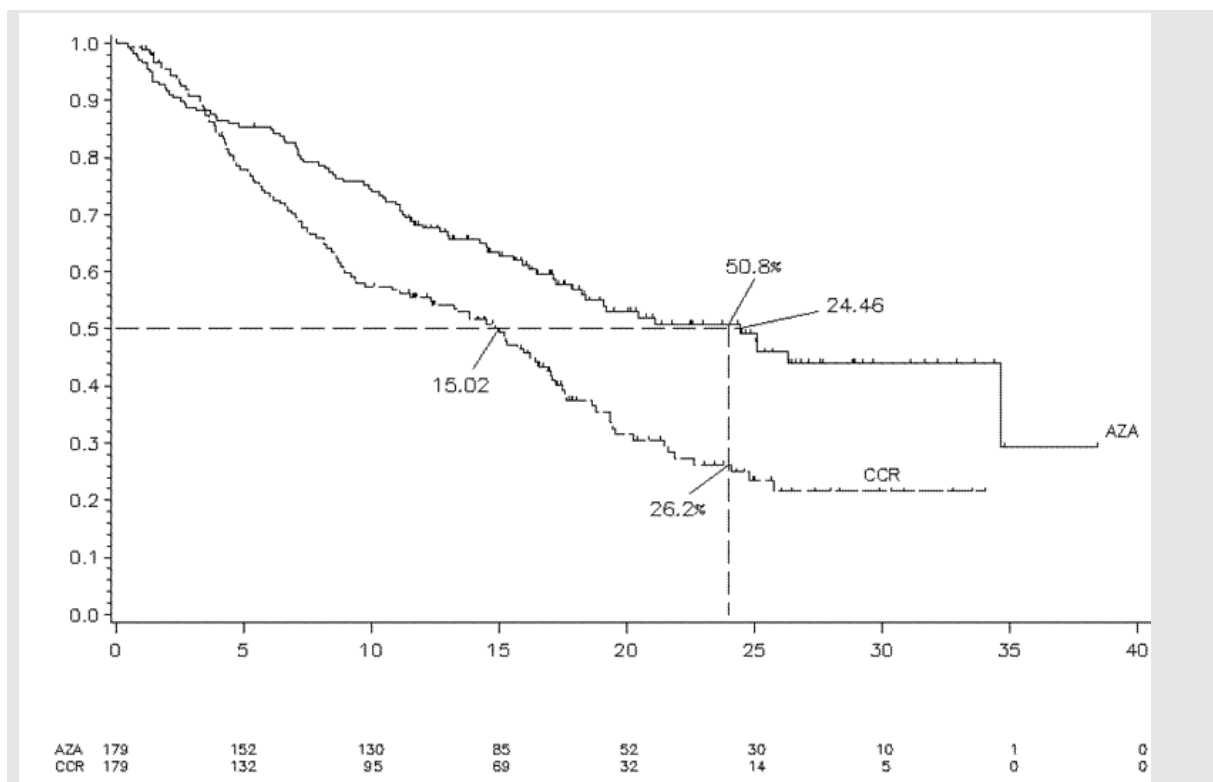
#### Mecanismo de acción

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 de genes metilados aberrantemente, que intervienen en las vías de regulación normal del ciclo celular, diferenciación y muerte puede producir la re-expresión de genes y el restablecimiento de funciones supresoras del cáncer en las células cancerosas. No se ha establecido la importancia relativa de la hipometilación del ADN frente a la citotoxicidad u otras actividades de la azacitidina con los desenlaces clínicos.

#### Eficacia y seguridad clínicas

Se estudiaron la eficacia y la seguridad de Vidaza en un ensayo comparativo internacional, multicéntrico, controlado, abierto, aleatorizado, con grupos paralelos y de fase III (AZA PH GL 2003 CL 001), en pacientes con: SMD intermedio 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS), anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (RAEB-T) y leucemia mielomonocítica crónica modificada (LMMCM) según el sistema de clasificación franco-americano-británico (FAB). Actualmente, en el sistema vigente de clasificación de la OMS, se considera que los pacientes con RAEB-T (del 21 al 30% de blastos) son pacientes con LMA. Se comparó el tratamiento con azacitidina más el mejor cuidado de apoyo (BSC) (n = 179) con pautas de cuidados convencionales (PCC). Las PCC consistieron en el BSC solo (n = 105), citarabina a dosis bajas más el BSC (n = 49) o quimioterapia de inducción estándar más el BSC (n = 25). Antes de la asignación aleatoria, los pacientes fueron preseleccionados por su médico para una de las tres PCC. Los pacientes recibieron esta pauta preseleccionada si no fueron asignados aleatoriamente para recibir Vidaza. Como parte de los criterios de inclusión, se exigió a los pacientes que tuvieran un estado funcional de 0 a 2 del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). Se excluyó del ensayo a los pacientes con SMD secundarios. El criterio principal de valoración del ensayo fue la supervivencia total. Vidaza se administró a una dosis por vía subcutánea de 75 mg/m<sup>2</sup> diarios, durante siete días, seguido de un periodo de reposo de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días), durante una mediana de nueve ciclos (intervalo = 1-39), y una media de 10,2 ciclos. Dentro de la población con intención de tratar (ITT), la mediana de edad fue de 69 años (intervalo de 38 a 88 años).

En el análisis ITT de 358 pacientes (179 que recibieron azacitidina y 179 PCC), el tratamiento con Vidaza se asoció a una mediana de supervivencia de 24,46 meses, en comparación con 15,02 meses en el caso de los que recibieron el tratamiento de PCC, una diferencia de 9,4 meses, con un p-valor de rangos logarítmicos estratificados de 0,0001. La razón de riesgos para el efecto del tratamiento fue 0,58 (IC 95%: 0,43-0,77). Las tasas de supervivencia a los dos años fueron del 50,8% en el caso de los pacientes tratados con azacitidina, en comparación con el 26,2% de los pacientes que recibieron PCC (p < 0,0001).



LEYENDA: AZA = azacitidina; IC = intervalo de confianza; PCC = pautas de cuidados convencionales; RR = razón de riesgos.

Los beneficios de Vidaza en cuanto a la supervivencia fueron constantes, independientemente de la opción de tratamiento de PCC (BSC solo, citarabina a dosis baja más BSC o quimioterapia de inducción estándar más BSC) utilizados en el grupo control.

Cuando se analizaron los subgrupos citogenéticos de IPSS, se observaron resultados similares en cuanto a la mediana de la supervivencia total en todos los grupos (citogenético bueno, intermedio, deficiente, incluida la monosomía 7).

En los análisis de los subgrupos de edad, se observó un aumento de la mediana de supervivencia total en todos los grupos (< 65 años, ≥ 65 años y ≥ 75 años).

El tratamiento con Vidaza se asoció a una mediana del tiempo hasta la muerte o la transformación en LMA de 13,0 meses, en comparación con 7,6 meses en los pacientes que recibieron tratamiento de PCC, una mejoría de 5,4 meses con un p-valor de rangos logarítmicos estratificados de 0,0025.

El tratamiento con Vidaza también se asoció a una disminución de las citopenias y de sus síntomas relacionados. El tratamiento con Vidaza llevó a una disminución de la necesidad de transfusiones de hematíes y de plaquetas. De los pacientes del grupo tratado con azacitidina que eran dependientes de la transfusión de hematíes al inicio, el 45,0% de estos pacientes pasaron a ser independientes de la transfusión de hematíes durante el periodo de tratamiento, en comparación con el 11,4% de los pacientes de los grupos combinados tratados con pautas de cuidados convencionales (una diferencia estadísticamente significativa [p < 0,0001] del 33,6% [IC 95%: 22,4-44,6]). En los pacientes que dependían de transfusión de hematíes al inicio y que se convirtieron en independientes, la mediana de la duración de la independencia de la transfusión de hematíes fue de 13 meses en el grupo que recibió azacitidina.

La respuesta fue evaluada por el investigador o por un comité de revisión independiente (CRI). La respuesta total (remisión completa [RC] + remisión parcial [RP]) determinada por el investigador fue del 29% en el grupo tratado con azacitidina y del 12% en el grupo combinado con pautas de cuidados convencionales (p = 0,0001). La respuesta total (RC + RP) determinada por el CRI en el ensayo AZA PH GL 2003 CL 001 fue del 7% (12/179) en el grupo tratado con azacitidina, en comparación con el 1% (2/179) en el grupo combinado con pautas de cuidados convencionales (p = 0,0113). Las diferencias entre las evaluaciones de la respuesta por el CRI y por el investigador se produjeron a consecuencia de los criterios del Grupo Internacional de Trabajo (IWG, International Working Group), que requieren mejoría en los recuentos en sangre periférica y en el mantenimiento de estas mejorías durante un mínimo de 56 días. Se demostró también un beneficio en cuanto a la supervivencia en los pacientes que no habían logrado una respuesta completa o parcial después del tratamiento con azacitidina. Se alcanzó una mejoría hematológica (mayor o menor), como la determina el CRI, en el 49% de los pacientes que recibieron azacitidina, en comparación con el 29% de los pacientes combinados tratados con pautas de cuidados convencionales (p < 0,0001).

En los pacientes con una o más anomalías citogenéticas al inicio, el porcentaje de pacientes con una respuesta citogenética mayor fue similar al de los grupos tratados con azacitidina y con pautas combinadas de cuidados convencionales. La respuesta citogenética menor fue estadísticamente significativamente ( $p = 0,0015$ ) más alta en el grupo tratado con azacitidina (34%), en comparación con el grupo combinado con pautas de cuidados convencionales (10%).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina se estudiaron después de dosis únicas de 75 mg/m<sup>2</sup> 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  $750 \pm 403$  ng/ml a las 0,5 horas (el primer punto de extracción de muestras) 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  $76 \pm 26$  l, y el aclaramiento sistémico fue de  $147 \pm 47$  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  $\mu$ M (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. En un estudio para evaluar la inhibición de una serie de isoenzimas del P450 (CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), incubadas con azacitidina 100  $\mu$ M, no se pudieron determinar los valores de  $IC_{50}$ ; por lo tanto, es improbable la inhibición enzimática por azacitidina a concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables. 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 ( $t_{1/2}$ ) media de  $41 \pm 8$  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. Después de la administración por vías intravenosa y subcutánea de 14C-azacitidina, del 50 al 85% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina, mientras que  $< 1\%$  se recuperó en las heces.

### Poblaciones especiales

No se han estudiado formalmente los efectos de la insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.2), del sexo, de la edad o de la raza sobre las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina.

### Farmacogenómica

No se ha investigado formalmente el efecto de los polimorfismos conocidos de la citidina deaminasa sobre el metabolismo de la azacitidina.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La azacitidina induce mutaciones de genes y aberraciones cromosómicas en sistemas bacterianos y de células de mamíferos in vitro. Se evaluó el potencial carcinogénico de la azacitidina en ratones y ratas. La azacitidina indujo tumores del sistema hematopoyético en ratones hembras, cuando se administró por vía intraperitoneal, tres veces por semana, durante 52 semanas. En ratones tratados con azacitidina administrada por vía intraperitoneal, durante 50 semanas, se observó un aumento de la incidencia de tumores en el sistema linforreticular, los pulmones, las glándulas mamarias y la piel. Un estudio de tumorigenicidad en ratas reveló un aumento de la incidencia de tumores testiculares.

En estudios de embriotoxicidad precoz en ratones revelaron una frecuencia del 44% de muerte embrionaria intrauterina (aumento de la resorción), después de una inyección única, por vía intraperitoneal, de azacitidina durante la organogénesis. Se detectaron anomalías del desarrollo del cerebro en ratones que recibieron azacitidina durante o antes del cierre del paladar duro. En ratas, la azacitidina no causó ninguna reacción adversa cuando se administró antes de la implantación; sin embargo, fue claramente embriotóxica cuando se administró durante la organogénesis. Entre las anomalías fetales causadas durante la organogénesis se encuentran las siguientes: anomalías del sistema nervioso central (exencefalia/encefalocele), anomalías de las

extremidades (micromelia, pie zambo, sindactilia, oligodactilia) y otras (micrognatia, gastrosquisis, edema y anomalías de las costillas).

La administración de azacitidina a ratones machos antes del apareamiento con ratones hembras no tratadas produjo una disminución de la fecundidad y la pérdida de la progenie durante el desarrollo embrionario y posnatal posterior. El tratamiento de ratas machos produjo una disminución del peso de los testículos y de los epidídimos, disminución de los recuentos de espermatozoides, disminución de las tasas de preñez, aumento de embriones anormales y aumento de la pérdida de embriones en hembras apareadas (ver sección 4.4).

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)

### 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### 6.3 Periodo de validez

Vial de polvo sin abrir:

4 años.

Después de la reconstitución:

Se ha demostrado la estabilidad química y física, en uso, del medicamento reconstituido, a 25 °C, durante 45 minutos, y a una temperatura entre 2 y 8 °C, durante ocho horas.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I, incoloro, de 30 ml, sellado con tapón de cierre butil elastómero y precinto de aluminio con botón de plástico de polipropileno.

Tamaño del envase: 1 vial de 100 mg de azacitidina.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación

#### Recomendaciones para una manipulación segura

Vidaza es un medicamento citotóxico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe tenerse precaución al manipular y preparar suspensiones de azacitidina. Deben aplicarse los procedimientos para la manipulación y eliminación correctas de medicamentos contra el cáncer.

Si la azacitidina reconstituida entra en contacto con la piel, la zona deberá lavarse inmediatamente y a fondo con agua y jabón. Si entra en contacto con membranas mucosas, debe lavarse a fondo con agua.

#### Procedimiento de reconstitución

1. Deben montarse los siguientes elementos:
  - Vial/es de azacitidina; vial/es de agua para preparaciones inyectables; guantes quirúrgicos no estériles.
  - Torundas de algodón; jeringas para inyección de 5 ml, con agujas.
2. Deben extraerse 4 ml de agua para preparaciones inyectables en la jeringa, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa.
3. La aguja de la jeringa que contiene los 4 ml de agua para preparaciones inyectables debe introducirse a través del tapón de goma del vial de azacitidina; a continuación, se inyecta en el vial el agua para preparaciones inyectables.
4. Después de extraer la jeringa y la aguja, el vial debe agitarse vigorosamente, hasta obtener una suspensión turbia uniforme. Después de la reconstitución, cada ml de suspensión contendrá 25 mg de azacitidina (100 mg/4 ml). El producto reconstituido es una suspensión turbia y homogénea, sin aglomerados. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados.
5. El tapón de goma debe limpiarse y se introduce una jeringa nueva con una aguja. A continuación, el vial debe invertirse, asegurándose de que la punta de la aguja esté por debajo del nivel del líquido. Seguidamente, debe tirarse del émbolo hacia atrás para extraer la cantidad de medicamento necesaria para la dosis correcta, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa. A continuación, debe extraerse del vial la jeringa con la aguja y la aguja debe desecharse.
6. Seguidamente, debe ajustarse firmemente a la jeringa una aguja subcutánea nueva (se recomienda el calibre 25) para inyectables. La aguja no debe purgarse antes de la inyección, a fin de reducir la incidencia de reacciones locales en el lugar de la inyección.
7. Si es necesario (dosis superiores a 100 mg), deben repetirse todos los pasos anteriores para la preparación de la suspensión. Para las dosis superiores a 100 mg (4 ml), la dosis debe dividirse en partes iguales, en dos jeringas (por ejemplo, dosis de 150 mg = 6 ml; dos jeringas con 3 ml en cada jeringa).
8. El contenido de la jeringa de dosificación debe volver a resuspenderse inmediatamente antes de la

administración. La temperatura de la suspensión en el momento de la inyección debe ser de aproximadamente 20 a 25 °C. Para volver a suspender, haga rodar vigorosamente la jeringa entre las palmas de las manos, hasta obtener una suspensión uniforme y turbia. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados.

La suspensión de Vidaza debe prepararse inmediatamente antes de su uso y la suspensión reconstituida debe administrarse en los siguientes 45 minutos. Si el tiempo transcurrido es superior a 45 minutos, la suspensión reconstituida debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva. O bien, si es necesario reconstituir el producto antes de la administración, debe colocarse en una nevera (temperatura entre 2 y 8 °C) inmediatamente después de la reconstitución, y debe mantenerse en la nevera durante ocho horas como máximo. Si el tiempo transcurrido en la nevera es superior a ocho horas, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva. Debe permitirse que la jeringa cargada con la suspensión reconstituida alcance una temperatura de aproximadamente 20 a 25 °C durante un tiempo máximo de 30 minutos antes de la administración. Si el tiempo transcurrido es superior a 30 minutos, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.

Cálculo de una dosis individual

La dosis total, según la superficie corporal (SC), puede calcularse de la siguiente manera:

$$\text{Dosis total (mg)} = \text{dosis (mg/m}^2\text{)} \times \text{SC (m}^2\text{)}$$

La siguiente tabla se presenta sólo como un ejemplo para calcular dosis individuales de azacitidina, basadas en un valor promedio de SC de 1,8 m<sup>2</sup>.

Dosis, mg/m <sup>2</sup> (% de la dosis inicial recomendada)	Dosis total basada en un valor de SC de 1,8 m <sup>2</sup>	Número de viales necesarios	Volumen total de suspensión reconstituida requerida
75 mg/m <sup>2</sup> (100%)	135 mg	2 viales	5,4 ml
37,5 mg/m <sup>2</sup> (50%)	67,5 mg	1 vial	2,7 ml
25 mg/m <sup>2</sup> (33%)	45 mg	1 vial	1,8 ml

Forma de administración

Vidaza reconstituido debe inyectarse por vía subcutánea (introduzca la aguja con un ángulo de 45 a 90°), 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.

Los lugares de inyección deben someterse a rotación. Las nuevas inyecciones deben administrarse como mínimo a 2,5 cm de distancia del lugar anterior y nunca en zonas sensibles, con equimosis, enrojecidas o endurecidas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Celgene Europe Ltd  
Riverside House  
Riverside Walk  
Windsor  
SL4 1NA  
Reino Unido  
Teléf.: +44 1753 240600  
Fax: +44 1753 240656

**8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## ANNEX 4. METODOLOGIA

---

### **Avaluació eficàcia/efectivitat, seguretat i eficiència**

#### ***Disseny***

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

#### ***Identificació d'estudis***

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica sense restriccions temporals i fins a l'abril de 2009 en les bases de dades bibliogràfiques següents: MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library Plus en español, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database, NHS Economic Evaluation Database, Tripdatabase, ISI Web of Knowledge. S'han dissenyat estratègies de cerca específiques (vegeu més endavant).

També s'han consultat llocs web i recursos tals com ara: EMEA, FDA, Grupo de Evaluación de Novedades Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GENESIS), All Wales Medicines Strategy Group, Scottish Medicines Consortium, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Pharmaceutical Benefit Advisory Committee d' Austràlia, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee de Nova Zelanda.

Per tal de recuperar la literatura més rellevant, s'han utilitzat combinacions de termes que feien referència tant al fàrmac com a la patologia per a la qual està indicat. Els termes que s'han fet servir s'han tractat de recuperar en els diferents camps (títol, resum, paraules claus o descriptors), tot adaptant aquests al llenguatge, l'estructura i les possibilitats de recuperació que ofería cadascuna de les fonts d'informació. Els resultats d'aquesta cerca han interseccionats amb les anomenades estratègies preconstruïdes o "filtres metodològics" que han servit per destriar potencials estudis d'interès.

Finalment, totes les referències recuperades es van incloure en un programa gestor de referències bibliogràfiques, a partir del qual es van eliminar els duplicats.

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels documents identificats i s'ha creat un avís electrònic en les bases de dades bibliogràfiques en relació amb els descriptors d'interès.

S'ha contactat també amb el laboratori responsable de la comercialització del fàrmac per convidar-lo a enviar altra informació d'interès.

#### ***Selecció dels estudis***

S'han inclòs els estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els criteris següents:

- Disseny d'estudi: assaigs clínics aleatoritzats de fase II o fase III, revisions sistemàtiques, metanàlisis, anàlisis cost/efectivitat, anàlisis cost/utilitat i anàlisis cost/benefici.

- Tipus de participants: pacients adults amb qualsevol de les indicacions aprovades per l'EMEA.
- Tipus d'intervenció: administració d'azacitidina en comparació de qualsevol alternativa de tractament, incloent-hi placebo.

S'han exclòs els estudis que complien algun dels criteris següents:

- Estudis preclínics.
- Revisions bibliogràfiques, editorials i articles d'opinió.
- Presentacions a congressos (resums i pòsters).
- Estudis de minimització de costos o anàlisi de costos.

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums (1) i a text complet (2). Les discrepàncies s'han resolt per consens.

### ***Extracció de dades***

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats.

### ***Avaluació de la qualitat metodològica i classificació de l'evidència***

Un avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis clínics inclosos a partir dels instruments proposats per la SIGN. El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades també per la SIGN (Taula A1 i Taula A2).

**Taula 4.1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**

Nivell d'evidència	Tipus d'evidència
1 <sup>++</sup>	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA amb una probabilitat molt baixa de biaix
1 <sup>+</sup>	Metanàlisis realitzades adequadament, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA amb una probabilitat baixa de biaix
1 <sup>-</sup>	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'ACA, o ACA amb una probabilitat molt alta de biaix
2 <sup>++</sup>	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de casos i controls o de cohorts. Estudis de casos i controls o de cohorts d'alta qualitat amb una probabilitat de confusió, biaix o atzar molt baixa, i una alta probabilitat que l'associació sigui causal
2 <sup>+</sup>	Estudis de casos i controls o de cohorts realitzats adequadament amb una probabilitat baixa de confusió, biaix o atzar, i una probabilitat moderada que l'associació sigui causal
2 <sup>-</sup>	Estudis de casos i controls o de cohorts amb alt risc de confusió, biaix o atzar, i una probabilitat important que l'associació no sigui causal
3	Estudis no analítics (per exemple, estudis de casos, sèries de casos)
4	Opinió d'experts, conferència de consens

ACA: assaig clínic aleatoritzat

**Taula 4.2. Graus de recomanació de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**

Grau de recomanació	
A	Almenys una metanàlisi, revisió sistemàtica d'ACA o ACA classificada com a 1++ i directament aplicable a la població diana, o
	Evidència científica suficient derivada d'estudis classificats com a 1++, directament aplicables a la població diana i que demostrin consistència global en els resultats
B	Evidència científica suficient derivada d'estudis classificats com a 2++, directament aplicable a la població diana i que demostrin consistència global en els resultats, o
	Evidència científica suficient derivada d'estudis classificats com a 1++, o 1+
C	Evidència científica suficient derivada d'estudis classificats com a 2+, directament aplicable a la població diana i que demostrin consistència global en els resultats, o
	Evidència científica suficient derivada d'estudis classificats com a 2++
D	Evidència científica d'estudis classificats com a 3 o 4, o
	Evidència científica suficient derivada d'estudis classificats com a 2+

ACA: assaig clínic aleatoritzat

Els estudis classificats com a 1- i 2- no s'han d'utilitzar en el procés d'elaboració de recomanacions pel seu alt potencial de biaixos.

Nota: el grau de recomanació està relacionat amb la solidesa de l'evidència en què es basa l'evidència. No reflecteix la importància clínica de la recomanació.

## Estratègia de cerca a les principals bases de dades

### **MEDLINE/PUBMED = 155**

#25 Search (#17 OR #18) OR (#23) 04:29:07 153

#24 Search #17 OR #18 04:27:05 152

#23 Search (#13) AND (#22) 04:17:47 2

#22 Search costs and cost analysis[MESH] OR cost-benefit analysis[MESH] OR cost allocation[MESH] OR cost control[MESH] OR cost of illness[MESH] OR cost savings[MESH] OR cost sharing[mesh] OR health expenditures[MESH] OR cost[ti] OR costs[ti] OR

econom\*[ti] OR econom\*[sh] OR saving\*[ti] OR fees and charges[MESH] OR reimburs\*[ti]  
 OR budget\*[ti] OR expenditur\*[ti] OR price[ti] or prices[ti] or pricing[ti] or  
 pharmaco-economic\*[ti] OR finan\*[ti] 04:16:50 337175  
 #21 Search ((#17) OR (#18)) OR (#20) 03:55:55 152  
 #20 Search (#18) NOT (#19) 03:54:45 65  
 #18 Search (#13) AND (#14) 03:38:24 147  
 #17 Search (#13) AND (#16) 03:38:04 9  
 #16 Search systematic[sb] 03:37:41 121514  
 #14 Search randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt]  
 OR random\*[ti] OR placebo\*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial\* [ti] OR outcome\*[ti] OR  
 assay\*[ti] OR essay\*[ti] OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single  
 blind method[mh] OR clinical trials as topic[mh] OR placebos[mh] OR outcome  
 assessment[mh] OR efficacy[ti] OR effectiv\*[ti] OR outcome\*[ti] OR prospective[ti] OR  
 safety[ti] OR security[ti] 03:35:40 1383111  
 #13 Search (#11) AND (#12) 03:33:37 367  
 #12 Search azacitidin\* OR vidaza 03:33:19 3156  
 #11 Search (#9) OR (#10) 03:32:41 77470  
 #10 Search (syndrome\*[ti] OR leukemia\*[ti]) AND (myeloid\*[ti] OR myelo\*[ti]) 03:32:07 26145  
 #9 Search "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh] OR "Leukemia, Myeloid"[Mesh] 03:29:13  
 74577

### **SCOPUS = 120**

(((TITLE((syndrome\* OR leukemia\*) AND (myeloid\* OR myelo\*)) OR KEY((syndrome\* OR  
 leukemia\*) AND (myeloid\* OR myelo\*)))) AND (TITLE-ABS-KEY  
 (azacitidin\* OR vidaza))) AND (TITLE(random\* OR control\* OR trial\* OR placebo\* OR blind\*  
 OR outcome\* OR efficacy OR effectiv\* OR prospective OR safety OR security OR  
 longitudinal OR prospective OR follow\* OR compar\* OR multicent\* OR review OR metaanal\*  
 OR meta-anal\*)) OR (((TITLE ((syndrome\* OR leukemia\*) AND (myeloid\* OR myelo\*)) OR  
 KEY((syndrome\* OR leukemia\*) AND (myeloid\* OR myelo\*)))) AND (TITLE-ABS-  
 KEY(azacitidin\* OR vidaza))) AND (TITLE(costs OR cost OR benefit\* OR saving\* OR  
 expenditur\* OR econom\* OR fees OR reimburs\* OR budget\* OR price\* OR pricing OR  
 pharmaco-economic\* OR finan\*)))

### **ISI Web = 33**

# 4 33 #3 AND #2 AND #1  
 # 3 255 Topic=(azacitidin\* OR vidaza)  
 # 2 >100,000 Title=(random\* OR control\* OR trial\* OR placebo\* OR blind\* OR outcome\* OR  
 efficacy OR effectiv\* OR prospective) OR Title=(safety OR  
 security OR longitudinal OR prospective OR follow\* OR compar\* OR multicent\* OR review  
 OR metaanal\* OR meta-anal\*) OR Title=(costs OR cost OR

benefit\* OR saving\* OR expenditur\* OR econom\* OR fees OR reimburs\* OR budget\* OR price\* OR pricing OR pharmaco-economic\* OR finan\*)  
# 1 35,172 Title=((syndrome\* OR leukemia\*) AND (myeloid\* OR myelo\*))

---

### ***Cochrane Library plus en espanyol***

- #2. (azacitadin\* or azacitidin\* or vidaza) 62
- #5. ((syndrome\*:ti or leukemia\*:ti) and (myeloid\*:ti or myelo\*:ti)) 1517
- #6. ((syndrome\*:ky or leukemia\*:ky) and (myeloid\*:ky or myelo\*:ky)) 1503
- #7. ((sindrome\*:ti or leucemia\*:ti) and (mieloid\*:ti or mielo\*:ti)) 5
- #8. ((sindrome\*:ky or leucemia\*:ky) and (mieloid\*:ky or mielo\*:ky)) 0
- #9. (#5 or #6 or #7 or #8) 2224
- #10. (#2 and #9) 49

## ANNEX 5. TAULES D'EVIDÈNCIA

<b>Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C 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. Lancet Oncol 2009; 10:223-232.</b>	
<b>ESTUDI AZA-001</b>	
<b>Disseny</b>	Assaig clínic aleatoritzat (Fase III)
<b>Objectius</b>	Eficàcia azacitidina en pacients amb SDM d'alt risc
<b>Període</b>	Febrer 2004-Agost 2007
<b>País</b>	Austràlia, EUA, Europa
<b>Centre</b>	79 centres
<b>MÈTODES</b>	
<b>Participants</b>	<p><b>Críteris inclusió:</b> SMD segons sistema FAB (AREB, AREB-T o LMMC (≥10% blasts en medul·la i IPSS intermedi-2 o risc alt) ECOG 0-2 Esperança de vida ≥3 mesos</p> <p><b>Críteris exclusió:</b> Tractament previ per SMD Tractament previ amb azacitidina TMO programat</p>
<b>Intervenció</b>	<p><b>Grup Aza C:</b> Aza C 75 mg/m<sup>2</sup>/dia s.c. x 7 dies, cada 28 dies (dies 1, 29, 57, 85. Mínim 6 cicles)</p> <p><b>Grup control:</b> tractament convencional: Tractament de suport (transfusions, antibiòtics i factors estimuladors de colònies) o Ara-C a dosis baixes (20 mg/m<sup>2</sup>/dia s.c. x 14 dies cada 28 dies. Mínim 4 cicles) o Quimioteràpia intensiva d'inducció (Ara-C 100-200 mg/m<sup>2</sup>/dia en infusió continua x 7 dies + daunorubicina 45-60 mg/m<sup>2</sup>/dia x 3 dies o idarubicina 9-12 mg/m<sup>2</sup>/dia x 3 dies o mitoxantrona 8-12 mg/m<sup>2</sup>/dia x 3 dies). En cas de resposta s'administren 2 cicles de consolidació (dosis reduïdes dels agents rebuts en la fase d'inducció)</p> <p><b>Aleatorització:</b> 1:1 (mètode aleatorització centralitzat en blocs de 4). Pacients estratificats segons sistema FAB i IPSS</p> <p><b>Emmascarament:</b> no aplica.</p> <p><b>Críteris suspensió tractament:</b> recaiguda, toxicitat no acceptable, progressió de la malaltia</p>
<b>Període de seguiment</b>	Fins a 12 mesos després de la inclusió de l'últim pacient o mort
<b>Mesura de resultats</b>	<p><b>Principal:</b> supervivència global</p> <p><b>Secundaris:</b> temps fins a la transformació vers LMA (&gt;30% blasts en moll de l'os), resposta hematològica, independència de transfusions de concentrats d'hematies, episodis d'infecció que requereixen antibiòtics, seguretat</p> <p><b>Anàlisi:</b> per intenció de tractar</p>
<b>RESULTATS</b>	
<b>Grandària mostral</b>	<p><b>Grup Aza C:</b> 179</p> <p><b>Grup control:</b> 179 [tractament suport; n=105], [Ara-C a dosis baixes; n=49], [quimioteràpia intensiva; n=25]</p>
<b>Flux de participants</b>	<p>Nombre de pèrdues <u>abans</u> del començament del tractament:</p> <p><b>Grup Aza C:</b> n= 4</p> <p><b>Grup control:</b> [tractament suport; n=3]; [Ara-C a dosis baixes; n=5], [quimioteràpia intensiva; n=6]</p>
<b>Característiques participants</b>	<p>Mitjana d'edat: 69 anys</p> <p>Característiques basals similars en els grups de comparació</p>
<b>Resultats</b>	<p><b>Supervivència global</b> 24,5 mesos grup Aza C vs. 15 mesos tractament convencional [HR=0,58; IC95% 0,43-0,77] Supervivència als 24 mesos: 51% en grup Aza C vs. 26% en tractament convencional (p&lt;0,0001)</p> <p><b>Temps fins a transformació vers LMA</b> 17,8 mesos grup Aza C vs. 11,5 mesos grup tractament convencional (p&lt;0,0001)</p> <p><b>Durada resposta hematològica</b> 13,6 mesos grup Aza C vs. 5,2 mesos grup tractament convencional (p=0,0002)</p> <p><b>Independència de transfusions de concentrats d'hematies</b> 45% grup Aza C vs. 11% grup tractament convencional (p&lt;0,0001)</p>

**Efectes adversos** La neutropènia (61,1%), trombocitopènia (58,3%), leucopènia (14,9%), anèmia (13,7%) i febre neutropènica (12,6%) van ser les reaccions adverses grau 3/4 més freqüents

---

Ara-C: citarabina; AREB: anèmia refractària amb excés de blasts; AREB-T: anèmia refractària amb excés de blasts en transformació; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; FAB: franco-americà-britànic; IPSS: *International Prognostic Scoring System*; LMA: leucèmia mieloide aguda; LMMC: leucèmia mielomonocítica crònica; SDM: síndromes mielodisplàstiques

**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, JCO 2002; 20:2429-2440**

**ESTUDI CALGB 9221**

<b>Disseny</b>	Assaig clínic aleatoritzat (Fase III)
<b>Objectius</b>	Eficàcia azacitidina en pacients amb SMD d'alt risc
<b>Període</b>	Febrer 1994-Maig 1996
<b>País</b>	EUA
<b>Centre</b>	30 hospitals

**MÈTODES**

<b>Participants</b>	<b>Criteris inclusió:</b> SMD segons sistema FAB Estudi de medul·la òssia dues setmanes abans de l'entrada a l'estudi En pacients amb SMD secundària a tractament es requeria com a mínim un període de 3 anys lliure de càncer i no haver rebut radioteràpia ni quimioteràpia en els 6 mesos previs Edat >15 anys Esperança de vida ≥2 mesos Estat general ≤2 (escala National Cancer Institute) AST/ALT ≤2 x LSN CO <sub>2</sub> sèrum ≥19 mEq/L
	<b>Criteris exclusió:</b> Tractament previ amb azacitidina, G-CSF, GM-CSF o altres citoquines (excepte eritropoetina) Tractament amb eritropoetina, corticosteroides, interferó o retinoides dins del mes previ a l'estudi Història de leucèmia Embaràs Insuficiència cardíaca congestiva no controlada

<b>Intervenció</b>	<b>Grup Aza C:</b> Aza C 75 mg/m <sup>2</sup> /dia s.c. x 7 dies, cada 28 dies <b>Grup control:</b> tractament de suport (després de 4 mesos en tractament de suport els que van empitjorar i tenien blasts en medul·la ≤40% van poder passar al grup intervenció (cross-over)) No es permet administració d'eritropoetina i G-CSF en cap grup <b>Aleatorització:</b> pacients estratificats segons subtipus d'SMD (mètode aleatorització no especificat)
	<b>Emmascarament:</b> no aplica <b>Criteris suspensió tractament</b> <u>Grup intervenció:</u> progressió durant la fase d'inducció o malaltia estable el dia 113 <u>Grup control (abans del 4t mes):</u> mort, retirada del consentiment informat, transformació vers leucèmia aguda, recomptes de plaquetes <20x10 <sup>9</sup> a partir de la setmana 8. Els pacients que presenten transformació vers leucèmia mieloide aguda poden abandonar l'estudi en qualsevol moment

<b>Període seguiment</b>	4 cicles
--------------------------	----------

<b>Mesura de resultats</b>	<b>Principal:</b> taxa de resposta global, incloent-hi RC i RP segons els criteris següents:					
		<b>Anèmia refractària</b>	<b>ARSA</b>	<b>AREB</b>	<b>AREB-T</b>	<b>LMMC</b>
	<b>RC ≥4 setm.</b>	<b>Moll d'os</b>	<5% blasts			
		<b>Sang perifèrica</b>	Recompte cel·lular normal, si valors anormals al començament			
	<b>RP ≥4 setm.</b>	<b>Moll d'os</b>	--			Reducció ≥50% blasts Millora de la dispoiesi
		<b>Sang perifèrica</b>	Recuperació del dèficit de cèl·lules blanques basals, hemoglobina i plaquetes si valors inicials anormals No presència de blasts En pacients amb LMMC, si recompte inicial de cèl·lules blanques elevat, reducció ≥75% de l'excés del recompte per sobre del valor superior de normalitat			

Valoració de la resposta feta pel clínic responsable i validada per 2 investigadors independents  
**Secundaris:** qualitat de vida, temps fins a la progressió, temps fins a la transformació vers LMA o mort, efecte sobre els requeriments de transfusions, supervivència global, seguretat  
**Anàlisi:** per intenció de tractar

**RESULTATS**

<b>Grandària mostral</b>	<b>Grup Aza C:</b> 99 <b>Grup control:</b> 92
--------------------------	--------------------------------------------------

<b>Flux de participants</b>	<p>No s'indica pacients en cribratge</p> <p>20 pacients tenien LMA a l'entrada segons anàlisi centralitzada però no s'indica el grup a què pertanyen. Aquests són exclosos de l'anàlisi de transformació vers LMA i temps fins a la progressió</p> <p>45% (n=49) pacients grup control canvien a grup Aza C</p>
<b>Característiques participants</b>	<p>Característiques basals similars en relació amb el subtipus d'SMD, anàlisi citogenètica, pronòstic segons IPSS i temps des del diagnòstic fins a l'entrada a l'estudi</p> <p>Mitjana d'edat: 68 anys</p> <p>69% homes</p>
<b>Resultats</b>	<p><b>Resposta al tractament</b></p> <p>60% responedors (RC+ RP+ millora hematològica) en grup Aza C vs. 5% responedors en grup control (p&lt;0,0001)</p> <p>7% RC en grup Aza C vs. 0% en grup control (p=0,01)</p> <p>16% RP en grup Aza C vs. 0% en grup control (p=NE)</p> <p>37% millora en grup Aza C vs. 5% en grup control (p=NE)</p> <p>Grup <i>cross-over</i>: 47% responedors (10% RC, 4% RP, 33% millora)</p> <p><b>Temps fins a resposta i millor resposta</b></p> <p>Grup Aza C: 64 dies i 93 dies, respectivament</p> <p><b>Durada de la resposta</b></p> <p>9,1 mesos (IC95% 5,6-11 mesos) en grup Aza C vs. 3,8 mesos (IC95% 3,5-4 mesos) [p&lt;0,0001]</p> <p><b>Temps fins a LMA o mort</b></p> <p>21 mesos (IC95% 16-27 mesos) en grup Aza C vs. 12 mesos (IC95% 8-15 mesos) [p=0,007] (tots els subtipus SMD)</p> <p>19 mesos (IC95% 13-21 mesos) en grup Aza C vs. 8 mesos (IC95% 4-13 mesos) [p=0,004] (AREB, AREB-T i LMMC)</p> <p>Transformació vers LMA primer esdeveniment en 15% grup Aza C vs. 38% en grup control (p=0,001)</p> <p><b>Supervivència global</b></p> <p>20 mesos (IC95% 16-26 mesos) en grup Aza C vs. 14 mesos (IC95% 12-14 mesos) [p=0,10] (tots els pacients)</p>
<b>Efectes adversos</b>	<p>La mielosupressió va ser l'esdeveniment advers més freqüent del grup Aza C</p> <p>Leucopènia, granulocitopènia i trombocitopènia grau 3 o 4 es van observar en el 59%, 81% i 70%, respectivament, en el grup Aza C</p> <p>La toxicitat va ser transitòria, 20% dels pacients van experimentar infecció relacionada amb el tractament</p> <p>4% dels pacients experimenten nàusea i vòmits</p> <p>1 mort (&gt;1%) relacionada amb el tractament</p>

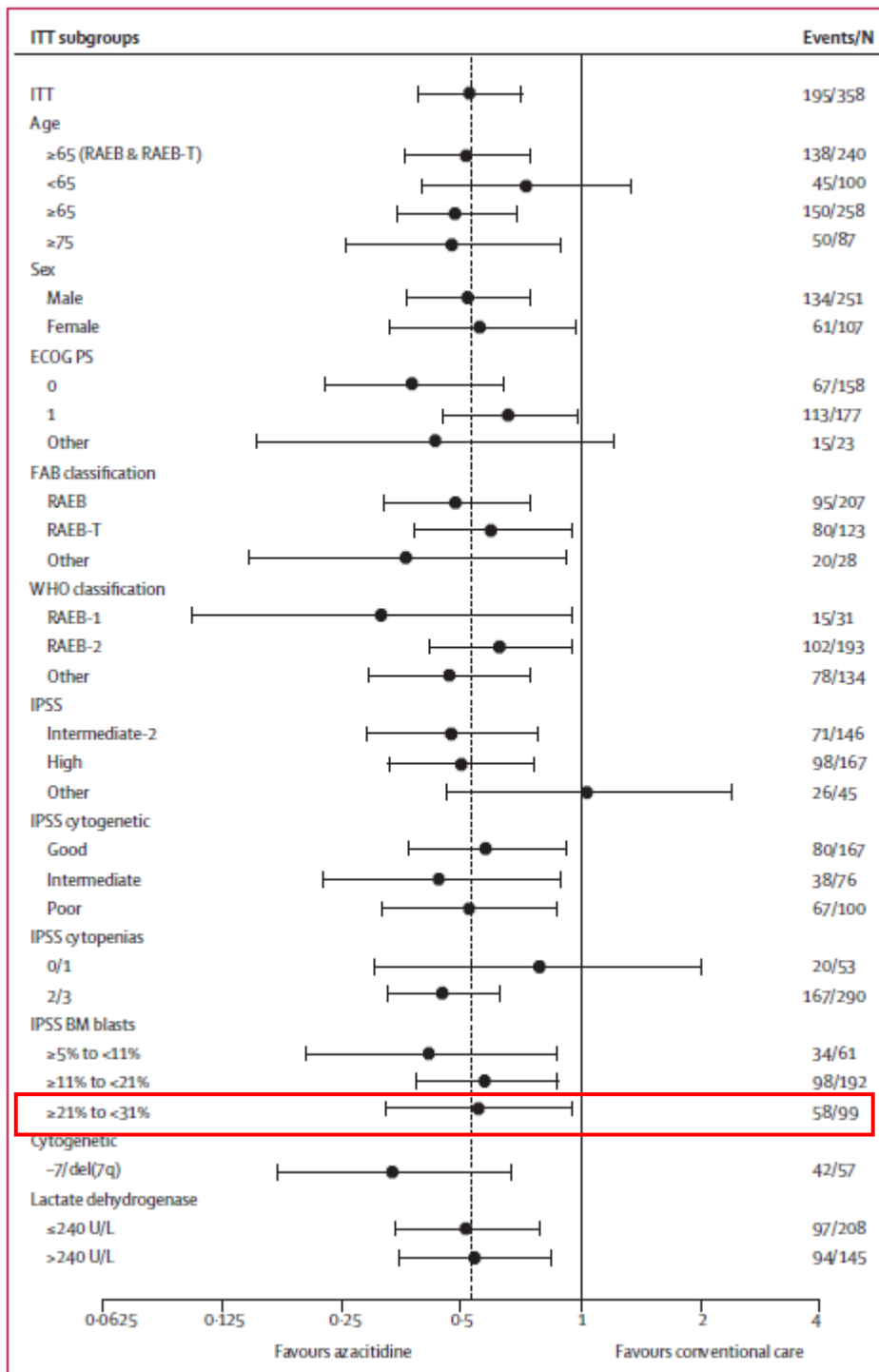
AREB: anèmia refractària amb excés de blasts; AREB-T: anèmia refractària amb excés de blasts en transformació; ARSA: anèmia refractària amb sideroblasts en anell; FAB: franco-americà-britànic; IPSS: *International Prognostic Scoring System*; LMA: leucèmia mieloide aguda; LMMC: leucèmia mielomonocítica crònica; NE: no especificat; RC: resposta completa; RP: resposta parcial; SDM: síndromes mielodisplàstiques

<b>Kornblith AB, Herndon JE, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R 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. JCO 2002 (20); 10:2441-2451.</b>	
<b>ESTUDI CALGB 9221</b>	
<b>Disseny</b>	Assaig clínic aleatoritzat (Fase III)
<b>Objectius</b>	Eficàcia azacitidina en pacients amb SMD d'alt risc
<b>Període</b>	Febrer 1994-Maig 1996
<b>País</b>	EUA
<b>Centre</b>	30 hospitals
<b>MÈTODES</b>	
<b>Participants</b>	<b>Críteris inclusió:</b> (Vegeu Silverman 2002)  <b>Críteris exclusió:</b> (Vegeu Silverman 2002)
<b>Intervenció</b>	(Vegeu Silverman 2002)
<b>Període de seguiment</b>	(Vegeu Silverman 2002)
<b>Mesura de resultats</b>	<b>Secundària:</b> qualitat de vida <b>Instrument de mesura:</b> EORTC <i>Quality of Life Questionnaire C30</i> MHI <b>Temps avaluació variable:</b> entrada estudi, abans de l'aleatorització, dia 50, dia 106 i dia 182)
<b>RESULTATS</b>	
<b>Grandària mostral</b>	(Vegeu Silverman 2002)
<b>Flux de participants</b>	<b>Dia 182:</b> Grup Aza C: 52% en tractament, 16% mort, 22% retirats per toxicitat, no resposta al tractament o transformació vers LMA Grup tractament de suport: 13% en tractament, 34% que rebien Aza C ( <i>cross over</i> ), 23% mort, 26% que han finalitzat el protocol, 4% refusen respondre qüestionaris
<b>Característiques participants</b>	(Vegeu Silverman 2002)
<b>Resultats</b>	Grup Aza C experimenta millores significatives en fatiga (EORTC, p=0,001), funció física (EORTC, p=0,002), dispnea (EORTC, p=0,0014), estrés psicosocial (MHI, p= 0,077) comparat amb grup control. Les diferències es mantenen en totes les dimensions, excepte <i>psychological distress</i> després de controlar l'efecte de les transfusions d'hematies Els pacients del grup <i>cross-over</i> milloren de manera similar a la mostra total en rebre Aza C en la majoria de dimensions No s'observa relació entre el subtipus d'SMD i la millora de la qualitat de vida
<b>Efectes adversos</b>	No aplica

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; IPSS: *International Prognostic Scoring System*; LMA: leucèmia mieloide aguda; MHI: *Mental Health Inventory*; SDM: síndromes mielodisplàstiques

## ANNEX 6. ANÀLISI DE SUPERVIVÈNCIA SEGONS SUBGRUPS

Figura. Hazard ratio i IC95% de les anàlisis de supervivència segons subgrups



Font: Fenau; The Lancet, 2009

En vermell s'indiquen els resultats del subgrup de pacients amb leucèmia mieloide aguda segons criteris de l'Organització Mundial de la Salut

## ABREVIACIONS

---

<b>AATRM</b>	Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
<b>ADN</b>	àcid desoxiribonucleic
<b>ARSA</b>	anèmia refractària amb sideroblasts en anell
<b>AREB</b>	anèmia refractària amb excés de blasts
<b>AREB-T</b>	anèmia refractària amb excés de blasts en transformació
<b>ARN</b>	àcid ribonucleic
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EMA</b>	European Medicines Agency (Agència Europea del Medicament)
<b>EORTC</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>FAB</b>	franco-americà-britànic (sistema de classificació de síndromes mielodisplàstiques)
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>IPSS</b>	<i>International Prognostic Scoring System</i>
<b>IWG</b>	<i>International Working Group</i> (del National Cancer Institute)
<b>LMA</b>	leucèmia mieloide aguda
<b>LMMC</b>	leucèmia mielomonocítica crònica
<b>MHI</b>	<i>Mental Health Inventory</i>
<b>OMS</b>	Organització Mundial de la Salut
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMD</b>	síndrome mielodisplàstiques
<b>TPH</b>	trasplantament de progenitors hematopoètics

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Demakos EP, Linebaugh JA. Advances in myelodysplastic syndrome: nursing implications of azacitidine. *Clin J Oncol Nurs*. 2005;9(4):417-23.
2. Kaminskas E, Farrell A, Abraham S, Baird A, Hsieh LS, Lee SL, et al. Approval summary: azacitidine for treatment of myelodysplastic syndrome subtypes. *Clin Cancer Res*. 2005;11(10):3604-8.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982;51(2):189-99.
4. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100(7):2292-302.
5. Vardiman JW. Hematopathological concepts and controversies in the diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;199-204.
6. Sullivan M, Hahn K, Kolesar JM. Azacitidine: a novel agent for myelodysplastic syndromes. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(15):1567-73.
7. Fernández N, Hernández P. Síndrome mielodisplásico. I Biología y clínica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 1999;16(1):5-20.
8. Myelodysplastic syndromes. Washington, PA (US): National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2009.
9. Doll DC, Landaw SA. Clinical manifestations and diagnosis of the myelodysplastic syndromes. Waltham, MA (US): UpToDate; 2009.
10. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88.
11. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3503-10.
12. Estey EH, Schrier SL. Treatment and prognosis of the myelodysplastic syndromes. Waltham, MA (US): UpToDate; 2009.
13. Nimer SD. Myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2008;111(10):4841-51.
14. Cataldo VD, Cortes J, Quintás-Cardama A. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9(7):875-84.

15. Stresemann C, Lyko F. Modes of action of the DNA methyltransferase inhibitors azacytidine and decitabine. *Int J Cancer*. 2008;123(1):8-13.
16. Kuendgen A, Lubbert M. Current status of epigenetic treatment in myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. 2008;87(8):601-11.
17. Oki Y, Issa JP. Treatment options in advanced myelodysplastic syndrome, with emphasis on epigenetic therapy. *Int J Hematol*. 2007;86(4):306-14.
18. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for vidaza. Azacitidina. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2008.
19. Fenaux P, Mufti GJ, 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. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):223-32.
20. 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(10):2429-40.
21. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, et al. 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.
22. Azacitidine, powder for injection, 100mg, Vidaza® (public summary document) [monografia a Internet]. Australia: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC); 2009 [citat 18 Des 2009]. Disponibil a: <http://www.health.gov.au>
23. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Sanz G, et al. Azacitidine prolongs overall survival (OS) and reduces infections and hospitalizations in patients (Pts) with WHO-defined acute myeloid leukemia (AML) compared with conventional care regimens (CCR). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*;112:3636.
24. Kornblith AB, Herndon JE, 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.
25. Azacitidina. Síndrome Mielodisplàsic (SMD) [monografia a Internet]. Barcelona: Institut Català d'Oncologia; 2009 [citat 18 Des 2009]. Disponibil a: [http://www.iconcologia.net/catala/professionals/comissio/informes/azacitidina\\_smd.pdf](http://www.iconcologia.net/catala/professionals/comissio/informes/azacitidina_smd.pdf)
26. Abdulhaq H, Rossetti JM. The role of azacitidine in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16(12):1967-75.

27. Gryn J, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J, Raymond JM, Sbeitan I, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with 5-azacytidine. *Leuk Res.* 2002;26(10):893-7.
28. Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Hellström-Lindberg E, Gattermann N, et al. The effects of continued azacitidine treatment cycles on response in higher-risk patients with myelodysplastic syndromes: An update. *ecancermedicalscience.* 2008;2(118).
29. 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.* 2010;95(2):303-10.
30. Kumar A, List AF, Hozo I, Komrokji R, Djulbegovic B. Decitabine versus 5-azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: adjusted indirect meta-analysis. *Haematologica.* 2010;95(2):340-2.
31. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, Gersh RH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1850-6.





**World Health Organization**  
Collaborating Centre for  
Health Technology Assessment



**INAHTA**

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

*ciberesp*

Membre corporatiu