

# AZACITIDINA

## Síndrome Mielodisplàsic

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia  
Data 17/07/2008

Segons Acta 2008\_02 (17/04/08), es presenta l' avaluació d' Azacitidina en SMD, indicació en la que actualment s' utilitza en règim d' Ús Compassiu.

### 2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

**Nom genèric:** Azacitidina.

**Nom comercial:** Vidaza™.

**Laboratoris:** Pharmion Corporation.

**Grups terapèutics:** Nucleòsid pirimidínic anàleg de la citidina. Desmetilant d' ADN.

**Condicions de conservació i caducitat:** Temperatura ambient controlada 25°C (15-30°C).

**Via d' administració:** Subcutània o intravenosa (en entorn hospitalari).

**Tipus de dispensació:**

- Medicament estranger. Fins al moment, es sol·licita com a medicament d' Ús Compassiu.

**Via de registre:** FDA.

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+IVA)
Vidaza™ Vial 100 mg Liof.	1 Vial	-	381 €

### 3.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA

#### 4a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA

➤ **FDA**

- **Maig/2004.** Vidaza™ primer fàrmac aprovat pel tractament del SMD de risc baix-alt en els següents 5 subtipus:
  - **Anèmia refractària (AR) i Anèmia refractària amb sideroblasts en anell (ARSA)**, associades a neutropènia o trombopènia o requeriments transfusionals.
  - **Anèmia refractària amb excés de blasts (AREB)**
  - **Anèmia refractària amb excés de blasts en transformació (AREB-T)**
  - **Leucèmia mielomonocítica crònica (LMMC)**

Aprovació accelerada en espera d' un estudi confirmatori que tingués com a objectiu principal supervivència.

➤ **EMEA**

- **2002.** Designat medicament orfe en el tractament de SMD.

- Pendent d' aprovació fins a la presentació de dades addicionals definitives sobre supervivència d' Azacitidina vs tractament de suport. Aquestes dades han estat recentment reportades com a resultats preliminars (Agost/2007).

### 3b.- Mecanisme d'acció

Azacitidina (Aza) és un nucleòsid anàleg de pirimidina amb efectes antineoplàsics. Provoca una inhibició de la metilació de l' ADN i una citotoxicitat directa sobre cèl·lules hematopoiètiques anòmales presents en el moll d' ós.

### 3c.- Posologia, forma de preparació i forma d'administració en la indicació clínica avaluada

#### - **SMD**

1er Cicle de tractament. Posologia inicial recomanada:

- 75mg/m<sup>2</sup>/dia via SC o IV x 7 dies, en cicles de 28 dies.

Aquesta posologia inicial és la mateixa per a tots els pacients, independentment dels valors hematològics basals.

Es recomana monitoritzar la resposta hematològica (amb recomptes sanguinis complets), així com la funció hepàtica i renal del pacient, per tal d' avaluar tant la resposta com la toxicitat al tractament. Aquests controls s' hauran de fer mínim abans de cada cicle amb el fàrmac i tantes vegades com es consideri necessari.

En general, es recomana un mínim de 4 cicles de tractament. No obstant, per tal d' aconseguir una resposta completa o parcial pot ser necessari administrar més de 4 cicles.

L' administració d' Aza es pot mantenir mentre existeixi benefici clínic.

Cicles posteriors de tractament:

La posologia inicial recomanada pot ser post posada o reduïda segons valors d' hemograma, funció renal i electròlits.

#### ➤ Segons valors d' hemograma:

- Pacients amb valors basals (a l' inici del tractament) de leucòcits  $\geq 3 \times 10^9/L$ , recompte absolut de neutròfils (RAN)  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  o plaquetes  $\geq 75 \times 10^9/L$ , ajustar la dosi segons les xifres de recompte més baixes (nadir), seguint la següent taula:

Xifres de recompte més baixes (nadir)		% Dosi en el següent cicle de tractament
RAN	Plaquetes	
< 0,5	< 25	50%
05-1,5	25-50	67%
>1,5	>50	100%

- Pacients amb valors basals (a l' inici del tractament) de leucòcits  $< 3 \times 10^9/L$ , RAN  $< 1,5 \times 10^9/L$  o plaquetes  $< 75 \times 10^9/L$ , ajustar la dosi tenint en compte les xifres de recompte més baixes (nadir) i la cel·lularitat en la biòpsia de moll d' ós en el moment del nadir, seguint la següent taula:

Xifres de recompte leucocitari o plaquetar més baixes (nadir) % Descens en els recomptes respecte la	Cel·lularitat en biòpsia de moll d' ós en el moment del nadir (%)		
	30-60	15-30	<15

situació basal	% Dosi en el següent cicle de tractament		
50-75	100	50	33
>75	75	50	33

En cas que existeixi una clara milloria en la diferenciació (% de granulòcits madurs i RAN major que a l' inici del cicle de tractament) caldrà continuar administrant la dosi actual del tractament.

➤ Segons funció renal i electròlits sèrics:

- En cas d' una reducció inexplicada del bicarbonat sèric a nivells < 20mEq/L, es recomana reduir la dosi en un 50% en el següent cicle de tractament.
- En cas d' una elevació inexplicada del nitrogen urèic en sang o de la creatinina sèrica, es recomana post posar el tractament fins que els valors tornin a la normalitat o a valors basals, així com reduir la dosi en un 50% en el següent cicle de tractament.

La posologia inicial recomanada també pot ser augmentada en cas de no observar cap efecte beneficiós, i no produir-se efectes secundaris diferents de nàusees i vòmits, després de 2 cicles de tractament:

- Augmentar a Aza 100mg/m<sup>2</sup>/dia via SC o IV x 7 dies, en cicles de 28 dies.

Administració:

➤ Administració via SC (via utilitzada en l' estudi pivotal):

- Reconstituir el vial de 100mg amb 4mL d' api.
- Agitar o girar el vial amb força fins a aconseguir una suspensió uniforme amb aspecte lletós.
- La concentració final del reconstituït és de 25mg/mL.
- Les dosis >4mL s' han de repartir a parts iguals en 2 xeringues.
- Estabilitat de la suspensió després de la reconstitució: 1 hora màxim a 25°C i 8 hores màxim a 2-8°C.
- En cas de conservar en nevera, deixar la suspensió a temperatura ambient durant un màxim de 30 minuts abans de l' administració.
- Immediatament abans d' administrar, invertir les xeringues 2-3 vegades i fer-les rodar vigorosament entre les mans durant 30 segons, per tal d' obtenir una suspensió homogènia.
- Injectar el contingut de les xeringues via SC en 2 punts d' injecció separats.
- Cal alternar els punts d' administració (cuixes, abdomen o part superior del braç).
- Les noves injeccions s' hauran d' administrar a una distància mínima de 2,5 cm respecte el lloc d' injecció previ, i mai en zones irritades, envermellides, dures o amb hematomes.

➤ Administració via IV:

- Reconstituir el vial de 100mg amb 10mL d' api.
- Agitar o girar el vial amb força fins a aconseguir una solució clara.
- La concentració final del reconstituït és de 10mg/mL.
- Estabilitat de la solució reconstituïda: 1 hora màxim a 25°C.
- Carregar el volum de solució necessari, segons la dosi prescrita, i diluir en 50-100mL de SSF o Ringer lactat per a injecció.
- Inspeccionar visualment la solució abans de la seva administració per tal de detectar partícules i decoloració.
- Administrar la solució diluïda en perfusió intravenosa de 10-40 minuts.
- Estabilitat de la solució diluïda: 1 hora màxim a 25°C.

- Azacitidina és incompatible amb solucions de SG5%, Hespan o solucions que continguin bicarbonat. Aquestes solucions incrementen potencialment la taxa de degradació del fàrmac.

Aza és un fàrmac citotòxic que ha de ser manipulat i eliminat adoptant les precaucions habituals de qualsevol altre fàrmac citotòxic.

En cas de contacte del fàrmac reconstituït amb la pell, rentar la zona immediatament amb abundant aigua i sabó. En cas de contacte amb mucoses, esbandir la zona amb abundant aigua.

Aza requereix de premedicació antiemètica.

### 3d.- Farmacocinètica

El perfil farmacocinètic d' Aza s' ha estudiat en 6 pacients amb SMD després d' una administració única de 75mg/m<sup>2</sup>/ via SC i via IV.

L' Aza presenta una absorció ràpida en l'administració via SC, assolint una C<sub>màx</sub> de 750±403 ng/mL als 30 minuts post administració.

La biodisponibilitat d' Aza via SC és aproximadament del 89% vs la via IV.

El volum mig de distribució després de l'administració IV és de 76±26 L.

L'excreció renal acumulada és la principal via d'eliminació d' Aza i dels seus metabòlits, sent del 85%. L'excreció fecal representa <1%.

Les semivides mitges d' eliminació d' Aza i dels seus metabòlits varen ser semblants, post administració per ambdues vies SC i IV, aproximadament, de 41 minuts.

### 3e.- Característiques comparades amb altres medicaments utilitzats en la mateixa indicació, disponibles en l' Hospital.

Característiques comparades amb altres medicaments o opcions terapèutiques similars en SMD				
Nom	Azacitidina	Lenalidomida	Tractaments Suport: CH, CPlaquetes, EPOs, G-CSF, Immunosupressors (Timoglobulina, Cys-A), Anabolitzants	QT Ara-C Dosis Baixes QT Estàndard Al·lo-TPH
Presentació	Vial 100mg Liof.	Càps. 10 i 5mg.	-	-
Posologia	75mg/m <sup>2</sup> /dia SC x 7 dies i cada 28 dies.	10mg/dia OR.	-	-
Característiques diferencials	Medicament Ús Compassiu Aprovat FDA: 5 subtipus SMD amb IPSS risc-intermig-alt. Benefici en termes de supervivència en SMD de risc intermig-alt. Requereix de preparació i administració hospitalària, però en règim ambulatori.	Medicament Ús Compassiu Aprovat FDA: SMD 5q- i dependència transfusional amb IPSS risc baix-intermig1. Benefici en termes d' independència transfusional. Permet tractament totalment ambulatori.	Indicats en SMD baix-intermig-1.	QT Ara-C BD: Requereix de preparació i administració hospitalària, però en règim ambulatori.  QT Estàndard i Al·lo-TPH: No possible en pacients d' edats molt avançades.

#### 4.- AVALUACIÓ D' EFICÀCIA

##### 4a.- Assaigs clínics disponibles en la indicació clínica avaluada

En la bibliografia revisada relacionada l'eficàcia i seguretat d'Aza en SMD s'han trobat un total de 5 assaigs clínics que varen incloure un nombre aproximat de 800 pacients.

L'aprovació accelerada d'Aza, en els 5 subtipus de SMD de risc baix-alt, per part de la FDA, es va basar en l'eficàcia i seguretat demostrades en un total de 3 assaigs clínics inicialment conduïts pel Cancer and Leukemia Group B, sota l'sponsor del National Cancer Institute:

- 1 assaig clínic **Fase III pivotal CALGB 9221** amb Aza via SC vs el millor tractament de suport (grup observacional). Va incloure pacients tipus amb IPPS de risc baix-intermig-alt: AR, ARSA, AREB, AREB-T i LMMC (N=191) (*Silverman LR i cols, J Clin Oncol 2002*).

Per altra banda, amb les dades obtingudes en aquest assaig també es va publicar un estudi de Qualitat de Vida dels pacients tractats amb Aza. (*J Clin Oncol 2002;20:2441-2452*).

- 2 assaigs clínics **Fase II**, com a estudis de suport:
  - **CALGB 8921**, multicèntric, no controlat, no comparatiu, amb Aza via SC. Va incloure pacients amb AREB, AREB-T i LMMC (N=72). (*Silverman LR i cols, Ann Hematol 1994*).
  - **CALGB 8421**, estudi pilot, obert, multicèntric, no controlat i no comparatiu, amb Aza via IV. Va incloure pacients amb AREB i AREB-T (N=48). (*Silverman LR i cols, Ann Hematol 1994*).

En aquests 3 assaigs la pauta inicial d'Aza va ser de 75mg/m<sup>2</sup>/dia x 7 dies i cada 28 dies, durant un mínim de 4 cicles. L'objectiu principal dels 3 estudis va ser la taxa global de resposta (RG) (Respostes Completes (RC) i Respostes Parcial (RP)).

Posteriorment, a petició de la FDA i també EMEA, es va desenvolupar un nou assaig clínic per tal de demostrar un benefici clínic en supervivència d'Aza vs tractaments convencionals alternatius:

- assaig clínic **Fase III Confirmatori AZA-001** amb Aza via SC vs 3 opcions de tractament convencional (el millor tractament de suport o Ara-C a Dosis Baixes o QT Estàndard). Va incloure pacients amb IPPS de risc intermig-2 o alt: AREB, AREB-T i LMMC (N=358). La posologia utilitzada va ser la mateixa que en l'assaig pivotal. Fins al moment, només s'han presentat resultats preliminars (Agost/2007). *Oral Session: Fenaux P i cols, Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007;110, Issue 11; Abstract:817*.

Finalment, existeix un últim assaig clínic per tal d'avaluar l'eficàcia d'Aza segons 3 opcions de dosificació diferents:

- assaig clínic **Fase II** amb Aza via SC i 3 opcions de dosificació diferents: Aza 5 dies, Aza 5-2-2 i Aza 5-2-5 (N=139). També, en aquest cas només existeixen resultats preliminars. *Oral Session: Lyons RM i cols. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007;110, Issue 11; 819*.

**ASSAIG PIVOTAL**  
**Randomized controlled trial of Azacitidine in patients with the Myelodysplastic Syndrome:**

**Estudi CALGB 9221: J Clin Oncol, 2002; 20: 2429-40.**

- **Disseny:** Fase III, multicèntric, obert, controlat i amb aleatorització estratificada segons FAB. (Període: Febrer 1994 i Maig 1996).
  - **Número de pacients:** 191 pacients, edat promig 68 anys (31-92 anys), 69% homes i 31% dones.
  - **Criteris d'inclusió:** SMD amb els subtipus AR, ARSA, AREB, AREB-T i LMMC, segons FAB. Els pacients amb AR i ARSA havien de presentar com a mínim un dels següents criteris addicionals:
    - o anèmia simptomàtica que requerís CH mínim en els 3 mesos previs a l'inici de l'estudi
    - o trombocitopènia amb 2 o més recomptes de plaquetes < 50 x 10<sup>9</sup>/L o hemorràgia clínicament significativa que requerís transfusions de plaquetes
    - o neutropènia < 1 x 10<sup>9</sup>/L i infecció que requerís de tractament antibiòtic IV
- Es va permetre la inclusió de pacients que haguessin rebut tractament associat a SMD si no havien presentat càncer en un mínim de 3 anys i si no havien rebut RDT o QT en 6 mesos.
- Altres criteris d'inclusió generals: edat > 15 anys, esperança de vida ≥ 2 mesos, estat general ≤ 2 (escala NCI:0-4) i funcions hepàtica i renal adequades.
- **Criteris d'exclusió:** pacients amb antecedents de leucèmia o blasts > 30%, tractaments previs pel SMD (Aza, factors de creixement (excepte EPOs) o citoquines), pacients que en el mes previ a l'inici de l'estudi haguessin rebut EPOs, corticoids, INF o retinoids, embarassades o pacients amb fallida cardíaca congestiva no controlada.
  - **Branques de tractament:**
    - **Grup Aza: Aza 75mg/m<sup>2</sup>/dia SC x 7 dies, cada 28 dies (dies 1, 29, 57 i 85) (N=99)**
    - **Grup Observació (Obs): Tractament de suport (transfusions, antibiòtics, etc) (N=92)**
    - Es va permetre el creuament de pacients del grup Obs al grup Aza, després d'un mínim de 4 mesos en l'estudi, si existia un empitjorament de la malaltia, segons protocol. La sortida del grup Obs abans dels 4 mesos només es va donar en cas de mort, rebuig del consentiment, transformació a LMA o recomptes plaquetars persistents < 20 x 10<sup>9</sup>/L després de la 8ena setmana. Aproximadament, el 55% dels pacients del grup Obs va passar al grup Aza.
    - No es va permetre l'administració concomitant d'EPOs, ni de G-CSF
    - Es varen utilitzar transfusions i antibiòtics segons requeriments
    - Es va reduir la dosi d'Aza en cas de toxicitat hematològica o empitjorament de la funció renal
    - Després de 2 cicles de tractament, es va augmentar la dosi d'Aza a 100mg/m<sup>2</sup>/dia en cas de manca de resposta sense toxicitat associada diferent a nàusees i vòmits
  - **Objectiu principal:** Taxa de resposta global (RG), incloent RC i RP, segons els següents criteris:

		AR	ARSA	AREB	AREB-T	LMMC
<b>Resposta Completa (RC) amb durada ≥ 4 setmanes</b>	<b>Moll d'ós</b>	< 5% Blasts (Completa normalització del MO)				
	<b>Sang perifèrica</b>	Recompte cel·lular normal, si valors anormals a l'inici del tractament Absència de blasts en circulació perifèrica				
<b>Resposta Parcial (RP) amb durada ≥ 4 setmanes</b>	<b>Moll d'ós</b>	-			Reducció ≥ 50% de blasts Millora de la dispoiesi de MO	
	<b>Sang perifèrica</b>	Recuperació ≥ 50% del dèficit de cèl·lules blanques basals, hemoglobina i plaquetes si eren anormals inicialment No blasts en circulació perifèrica En el cas de la LMMC, si recompte inicial de cèl·lules blanques elevat, reducció ≥ 75% en l'excés de recompte sobre el límit superior de normalitat				

- **Objectius secundaris:** Qualitat de vida (mitjançant enquestes telefòniques sistemàtiques abans de la randomització i en els dies 50, 106 i 182).
- **Tipus d'anàlisi:** anàlisi per intenció de tractar (ITT)
- **Període de tractament:** fins a progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable (màxim 7 cicles).
- **Període de seguiment promig:** avaluació de resposta després del 4<sup>o</sup> cicle de tractament.

<b>Característiques Clíniques i Hematològiques a Destacar</b>		
	<b>Aza (N=99)</b>	<b>Obs (N=92)</b>
<b>Durada de SMD des de diagnòstic fins inici estudi</b>	<b>77 dies (1 dia- 6,4 anys)</b>	<b>87 dies (2 dies- 6 anys)</b>
<b>Qualsevol Transfusió en 3 mesos previs inici estudi (%)</b>	<b>70,7%</b>	<b>64,1%</b>
<b>% Pacients amb CH transfosos</b>	<b>66,7%</b>	<b>59,8%</b>
<b>% Pacients amb Plaquetes transfosos</b>	<b>15,2%</b>	<b>1,3%</b>
<b>Categoria SMD segons FAB a inici estudi:</b>		
AR	21,2%	19,6%
ARSA	6,1%	5,4%
AREB	38,4%	42,4%
AREB-T	16,2%	15,2%
LMMC	8,1%	7,6%
LMA	10,1%	9,8%

<b>Categoria AR i ARSA segons FAB</b>	<b>27%</b>	<b>25%</b>
<b>Categoria AREB, AREB-T i LMMC</b>	<b>63%</b>	<b>60%</b>
<b>Risc segons IPSS (Citogenètica completa només de 81 pacients):</b>		
Baix	2%	6%
Intermig-1	26%	20%
Intermig-2	11%	16%
Alt	9%	10%

### **Resultats d' Eficàcia d' Azacitidina** **Estudi CALGB 9221**

<b>Respostes</b>	<b>Aza N=99</b>	<b>Obs N=92</b>	<b>p</b>	<b>NNT</b>
<b>RC</b>	<b>6%*</b>	<b>0%**</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>17</b>
<b>RP</b>	<b>10%*</b>	<b>0%**</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>10</b>
<b>RG (RC+RP)</b>	<b>16%*</b>	<b>0%**</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>7</b>
<b>SG</b>	<b>20 mesos</b>	<b>14 mesos</b>	<b>NS</b>	<b>-</b>
<b>SLE</b>	<b>21 mesos</b>	<b>12 mesos</b>	<b>0,007</b>	<b>-</b>

SG: Supervivència Global; SLE: Supervivència Lliure Events: Mort o LMA;

\* Valors obtinguts dels pacients inicialment inclosos en el grup Aza. Resultats validats finalment per l' auditoria FDA;

\*\* Valors obtinguts en pacients que no varen rebre Aza.

En més del 90% dels pacients responedors, els criteris de resposta es varen començar a manifestar en el 5è cicle de tractament.

La majoria de pacients que varen aconseguir RC o RP presentaven anomalies en 2 ó 3 línies cel·lulars a l' inici de l' estudi (79%: 11/14) i presentaven un nombre elevat de blasts en MO o eren deponents de transfusions.

El màxim benefici clínic dels pacients amb resposta (RC o RP) es va obtenir en pacients transfusió-depenents, ja que varen aconseguir ser TI durant el període de durada de la resposta.

Es va estimar que la durada promig i la durada mitjana de la resposta clínic va ser de 512 i 330 dies, respectivament. El 75% dels pacients responedors, mantenien RP o millor al finalitzar el tractament.

Per altra banda, 24% dels pacients del grup Aza varen presentar millores a nivell de recompte cel·lular i requeriments transfusionals, malgrat no assolir RC o RP, vs 6% del grup Obs.

#### **- Utilitat i validesa pràctica:**

- L' objectiu principal de l' estudi és la resposta global al tractament i no va ser dissenyat per detectar diferències en supervivència, "outcome" més dur i pur, especialment en aquesta patologia
- El creuament de pacients del grup Obs a Aza impedeix una homogeneïtat en les característiques basals d' ambdós grups, obtinguda inicialment amb l' aleatorització, i impedeix una anàlisi pura de les dades
- El disseny obert limita la valoració de les dades de qualitat de vida
- Com que el criteri d'inclusió definia l'entrada en el estudi a diferents subtipus de SMD i el tamany muestral impedeix analitzar resultats segons subgrups per subtipus. Tampoc hi ha una diferenciació segons criteris de risc de SMD.
- Auditoria de la FDA: 20 pacients varen ser classificats com LMA, violant un dels criteris d' inclusió. Malgrat això, el seu repartiment va ser homogeni entre els grups i no sembla afectar els resultats de l' estudi. S' analitzen tots els resultats obtinguts excloent els pacients amb LMA i violacions majors del protocol i tenint en compte 4 subgrups (Aza, Obs abans del creuament, Obs només i Aza després de creuament). Les taxes de RG, RC i RP es varen mantenir en el mateix interval. També es varen confirmar les diferències obtingudes en SLE.

### **ANÀLISI COMBINAT dels Estudis CALGB 9221, CALGB 8921 i CALGB 8421**

En els 3 estudis, un 19% dels pacients tractats amb Aza va presentar criteris de millora sense RC o RP. La durada mitjana d' aquestes millores va ser de 6,5 mesos.

#### **Resultats Combinats d' Eficàcia d' Azacitidina Estudis CALGB 9221, CALGB 8921 i CALGB 8421**

Respostes	CALGB 9221 Grup Aza	CALGB 9221 Grup Aza (després de creuament)	CALGB 8921 Aza SC	CALGB 8421 Aza IV	Total
<b>Resultats obtinguts amb l'exclusió dels pacients diagnosticats de LMA a l' inici dels estudis</b>					
RC	5/14 (5,6%)	3 (6,4%)	3 (5,4%)	3 (6,3%)	14 (5,9%)
RP	9 (10,1%)	3 (6,4%)	4 (7,2%)	6 (12,7%)	22 (9,2%)
RG	14/89 (15,7%)	6/47 (12,8%)	7/55 (12,7%)	9/47 (19,1%)	36/238 (15,1%)

Les taxes globals de respostes varen ser semblants en els 3 estudis: 12,7%, 19,2% i 15,7%.

### **ASSAIG CONFIRMATORI**

#### **Azacitidine (AZA) Treatment Prolongs Overall Survival (OS) in Higher-Risk MSD Patients Compared with Conventional Care Regimens (CCR): Results of the AZA-001 Phase III Study.**

**Estudi AZA-001: Oral Session: Fenaux P i cols, Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007;110, Issue 11; Abstract:817**

- **Disseny:** Fase III, multicèntric, randomitzat, paral·lel, obert i controlat
- **Número de pacients:** 358 pacients, edat promig 69 anys (38-88 anys), 70% d' homes
- **Criteris d'inclusió:** SMD amb els subtipus AREB, AREB-T i LMMC (amb 10-29% blasts) i IPPS de risc intermig-2 o alt
- **Branques de tractament:**
  - **Grup Aza: Aza 75mg/m<sup>2</sup>/dia SC x 7 dies, cada 28 dies + BSC (Millor tractament de suport) (N=179)**
  - **Grup Control: 3 Tractaments Convencionals + BSC (N=179):**
    - **Tractament de suport** (transfusions, antibiòtics i G-CSF per infeccions neutropèniques) (N=105)
    - **Ara-C Dosis Baixes:** Ara-C 20mg/m<sup>2</sup>/dia x 14 dies, cada 28 dies (N=49)
    - **QT estàndard a elecció de l' investigador (N=25)**
  - No es varen permetre EPOs.
  - El grup Aza i Control varen ser comparables en els paràmetres inicials.
  - AREB (58%), AREB-T (34%), LMMC (3%) i altres (5%)
  - IPSS risc intermig-2 (40%), alt (47%) i indeterminat (13%)
- **Objectiu principal:** Supervivència global (aleatorització estratificada segons FAB i IPSS).
- **Utilitat pràctica:** anàlisi d' intent de tractar (ITT)
- **Període de tractament promig:** 9 cicles d' Aza, 4 cicles d' Ara-C DB.
- **Període de seguiment promig:** 21,1 mesos.

#### **Resultats de Supervivència d' Azacitidina Estudi AZA-001**

Resposta	Aza N=179	Control N=179	p
SG	24,4 mesos	15 mesos	0,0001
% Supervivència als 2 anys	51%	26%	<0,0001
Increment Supervivència Global Aza vs Control	Suport: 12,9 mesos Ara-C Dosis Baixes: 9,1 mesos QT Estàndard: 8,7 mesos		0,0003 0,016 NS

- **Validesa i utilitat pràctica de l' estudi:**
  - L' objectiu principal va ser la supervivència per la qual cosa els resultats finals tindran rellevància elevada en la pràctica clínica.
  - No obstant, fins al moment, només disposem de dades preliminars i inmadures en forma de comunicació oral.
  - Només es varen analitzar grups de SMD de més alt risc i amb pitjor pronòstic, la qual cosa redueix l' espectre d' indicacions respecte l' assaig pivotal.
  - En el grup Control, el 59% dels pacients varen ser assignats a l' opció de tractament de suport.
  - Es demostra benefici d' Aza vs tractaments convencionals excepte en el grup de QT estàndard (amb una petita inclusió de pacients (només un 14%) dintre del grup control).

### Results of the Initial Treatment Phase of a Study of Three Alternative Dosing Schedules of Azacytidine (Vidaza®) in Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS).

*Oral Session: Lyons RM i cols. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007;110, Issue 11; 819.*

- **Disseny:** Fase II, multicèntric, aleatoritzat, paral·lel, obert i controlat
  - **Número de pacients:** 151 pacients, 57% AR i ARSA i 30% AREB.
  - **Branques de tractament:**
    - **Aza 5-2-2: 75mg/m2/dia SC x 5 dies, seguit de 2 dies de descans i 2 dies més d' Aza amb =pauta. (N=50)**
    - **Aza 5-2-5: 50mg/m2/dia SC x 5 dies, seguit de 2 dies de descans i 5 dies més d' Aza amb =pauta. (N=51)**
    - **Aza 5: 75mg/m2/dia SC x 5 dies (N=50)**
  - Els pacients varen ser aleatoritzats en un dels 3 esquemes de dosificació.
  - Els cicles eren de 28 dies i es varen administrar un total de 6 cicles.
  - Després dels 6 cicles de tractament, es va establir una pauta de manteniment fins als 12 mesos amb: Aza 5
  - **Objectiu principal:** Respostes hematològiques obtingudes en els diferents esquemes de dosificació.
- Dels 139 pacients (92%) que varen rebre 56 dies de tractament i són avaluable, 74 pacients (49%) varen completar els 6 cicles de tractament.

#### Respostes Hematològiques de diferents esquemes d' Azacitidina

Esquemes Aza	Resposta Eritroid	Resposta Plaquetar	Resposta Neutròfils	Qualsevol Millora Hematològica	% Pacients TI CH	% Pacients TI-CH AR i ARSA (FAB baix risc)
Aza 5-2-2 (N=46)	33%	22%	7%	44%	55%	60%
Aza 5-2-5 (N=44)	39%	18%	9%	52%	60%	56%
Aza 5 (N=49)	39%	18%	8%	57%	67%	61%

- **Validesa i utilitat pràctica de l' estudi:**
  - Independentment de l' esquema de dosificació utilitzat, els resultats obtinguts són similars entre els grups a nivell de línies cel·lulars i en millora hematològica en general.
  - Majoritàriament inclou pacients de baix risc.
  - Nombre de pacients baix. Les dades fan referència al 49% de la població avaluada i que hagi fet els 6 cicles de tractament, la qual cosa, encara redueix més el nombre de pacients.
  - No es parla de respostes completes i parcials com en l' assaig pivotal.
  - Fins al moment també són dades preliminars.

#### 4b.- Avaluació de fonts secundàries

##### ➤ **NCCN (National Comprehensive Cancer Network)**

En la **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.1.2007** sobre **Myelodysplastic Syndromes**, l'Aza apareix recomanada amb **Categoria 2A** en les següent indicacions:

- **SMD amb IPSS de risc baix-intermig-1** i citopènies significatives, després de tractament de suport i **segons el següent esquema:**
  - **En anèmia simptomàtica:**
    - Si Epo sèrica  $\leq 500$  mU/mL: Aza després de fallida a EPOs  $\pm$  G-CSF.
    - Si Epo sèrica  $> 500$  mU/mL: Aza després de fallida de teràpia immunosupressora (Cys-A, Timog) o no candidats a dita teràpia.
  - **En trombocitopènia, neutropènia:** Aza.
- **SMD amb IPSS de risc intermig-2-alt:**
  - **Pacients candidats a QT Intensiva i no donant disponible:** QT Intensiva o Aza
  - **Pacients no candidats a QT Intensiva:** Aza

El tractament de suport inclou: transfusions (CH i plaquetes), antibiòtics, antifibrinolítics, quelants de ferro i citoquines (EPOs, G-CSF en pacients neutropènics amb infeccions resistents o recurrents).

Categoria 2A: Consens NCCN uniform, basat en un nivell d'evidència menor que inclou experiència clínica i que fa que la recomanació sigui apropiada.

##### ➤ **CCO (Cancer Care Ontario)**

No s'ha trobat cap referència en relació a Aza en SMD.

##### ➤ **NICE (National Institut for Health and Clinical Excellence)**

No s'ha trobat cap referència en relació a Aza en SMD.

## 5.- AVALUACIÓ DE LA SEURETAT

### 5a.- Descripció dels efectes secundaris més significatius. Resultats Combinats Assaigs clínics Fase II i III (CALGB 9221 CALGB 8921 i CALGB 8421)

L'anàlisi combinada de l'exposició a Aza en 268 pacients, inclou 116 pacients exposats durant 6 cicles de tractament aproximadament i més de 60 exposats durant més de 12 cicles.

La població tractada en els estudis d'Aza SC incloent l'assaig clínic pivotal engloba a 220 pacients, d'edat promig 66,4 anys, 68% homes, 94% raça blanca i amb SMD o LMA. La població inclosa en els estudis d'Aza IV va ser de 48 pacients, d'edat promig 63,1 anys, 65% homes i 100% raça blanca.

La majoria de pacients varen rebre dosis diàries d'entre 50-100mg/m<sup>2</sup>.

Els efectes secundaris més freqüentment observats en més del 15% de la població estudiada varen ser els següents:

Efectes Secundaris Observats $\geq$ 15%	Aza N=220 (%)	Obs N=92 (%)
<b>Mínim 1 Efecte secundari</b>	<b>99,5%</b>	<b>96,7%</b>
<b>Nàusees</b>	<b>70,5</b>	<b>17,4</b>
<b>Anèmia</b>	<b>69,5</b>	<b>64,1</b>
<b>Trombocitopènia</b>	<b>65,5</b>	<b>45,7</b>
<b>Vòmits</b>	<b>54,1</b>	<b>5,4</b>
<b>Pirèxia</b>	<b>51,8</b>	<b>30,4</b>
<b>Leucopènia</b>	<b>48,2</b>	<b>29,3</b>
<b>Diarrea</b>	<b>36,4</b>	<b>14,1</b>
<b>Fatiga</b>	<b>35,9</b>	<b>25,0</b>
<b>Eritema en punt injecció</b>	<b>35,0</b>	<b>0,0</b>
<b>Constipació</b>	<b>33,6</b>	<b>6,5</b>
<b>Neutropènia</b>	<b>32,3</b>	<b>10,9</b>
<b>Equimosi</b>	<b>30,5</b>	<b>15,2</b>
<b>Tos</b>	<b>29,5</b>	<b>15,2</b>
<b>Disnea</b>	<b>29,1</b>	<b>12,0</b>
<b>Feblesa</b>	<b>29,1</b>	<b>20,7</b>
<b>Rigor</b>	<b>25,5</b>	<b>10,9</b>
<b>Petèquies</b>	<b>23,6</b>	<b>8,7</b>
<b>Dolor en punt injecció</b>	<b>22,7</b>	<b>0,0</b>
<b>Artràlgia</b>	<b>22,3</b>	<b>3,3</b>
<b>Cefalea</b>	<b>21,8</b>	<b>10,9</b>
<b>Anorèxia</b>	<b>20,5</b>	<b>6,5</b>
<b>Dolor lumbar</b>	<b>20,0</b>	<b>5,4</b>
<b>Faringitis</b>	<b>20,0</b>	<b>7,6</b>
<b>Dolor esquena</b>	<b>18,6</b>	<b>7,6</b>
<b>Contusió</b>	<b>18,6</b>	<b>9,8</b>
<b>Mareig</b>	<b>18,6</b>	<b>5,4</b>
<b>Edema perifèric</b>	<b>18,6</b>	<b>10,9</b>
<b>Eritema</b>	<b>16,8</b>	<b>4,3</b>
<b>Dolor toràcic</b>	<b>16,4</b>	<b>5,4</b>
<b>Epistaxi</b>	<b>16,4</b>	<b>9,8</b>
<b>Febre neutropènica</b>	<b>16,4</b>	<b>4,3</b>
<b>Miàlgia</b>	<b>15,9</b>	<b>2,2</b>
<b>Pèrdua pes</b>	<b>15,9</b>	<b>10,9</b>
<b>Dolor abdominal</b>	<b>15,5</b>	<b>13,0</b>
<b>Pal·lidesa</b>	<b>15,5</b>	<b>7,6</b>

## 5b.- Precaucions generals d' utilització

- Advertència sobre l'embaràs. **Categoria de risc D.** Azacitidina pot provocar efectes teratogènics si s' administra en una dona embarassada. Estudis en animals han demostrat que Azacitidina produeix mort embrionària intrauterina, anomalies en el desenvolupament cerebral durant la gestació, malformacions fetals, etc. No s'han realitzat estudis adequats i ben tolerats en dones embarassades tractades amb el fàrmac.  
Les dones en edat fèrtil que han d' iniciar tractament amb aquest fàrmac hauran d' estar informades dels potencials efectes fetals nocius cas d' embaràs. Caldrà recomanar evitar l' embaràs durant el tractament.  
Igualment, els homes en tractament amb Azacitidina també hauran d' estar informats sobre aquests efectes fetals potencialment nocius.
- Insuficiència renal. No s' ha estudiat la seguretat i eficàcia d' Azacitidina en pacients amb insuficiència renal. No obstant, s' han comunicat casos d' alteració de la funció renal, que variaven des d' una elevació de les concentracions sèriques de creatinina fins a insuficiència renal i mort, en pacients tractats amb el fàrmac via IV en combinació amb altres agents quimioteràpics utilitzats en malalties diferents als SMD. Per altra banda, 5 pacients amb LMC i tractats amb Azacitidina i Etopòsid varen presentar acidosi tubular renal, definida com

a una disminució del bicarbonat sèric fins a nivells  $< 20\text{mEq/L}$ , associada a orina alcalina i hipopotasèmia ( $\text{K}^+$  sèric  $< 3\text{mEq/L}$ ). Per això, en cas d'una reducció inexplicable del bicarbonat sèric a nivells  $< 20\text{mEq/L}$  o una elevació del nitrogen urèic en sang o de la creatinina sèrica, cal reduir o post posar la dosi següent d'Azacitidina tal i com s'indica en l'apartat 4c d'aquest informe.

- Insuficiència hepàtica. No s'ha estudiat formalment la seguretat i eficàcia d'Azacitidina en pacients amb SMD i deteriorament de la funció hepàtica. No obstant, tenint en compte que Azacitidina és potencialment hepatotòxica en pacients amb alteració hepàtica preexistent, cal utilitzar el fàrmac amb precaució en aquest tipus de població. Sí s'han comunicat casos de coma hepàtic progressiu i mort durant el tractament amb el fàrmac en pacients amb càrrega tumoral important, secundària a malaltia metastàtica, especialment, en aquells pacients amb una albúmina basal  $< 30\text{g/L}$ . Per això, la utilització d'Azacitidina està contraindicada en pacients amb tumors hepàtics malignes en estadiatge avançat.
- Pacients pediàtrics. No s'ha determinat la seguretat i eficàcia d'Azacitidina en aquesta població.
- Pacients d'edat avançada. Del total de pacients que varen participar en els 3 estudis inicials del fàrmac, el 62% tenien una edat  $\geq 65$  anys i el 21%  $\geq 75$  anys. No es varen observar diferències globals a nivell d'eficàcia entre aquests pacients i pacients més joves. La freqüència d'aparició d'efectes secundaris observada en pacients  $\geq 65$  anys no va presentar diferències rellevants respecte els pacients més joves. No obstant, tenint en compte que Azacitidina i els seus metabòlits s'eliminen majoritàriament via renal i que els pacients d'edat avançada poden presentar una disminució de la funció renal, es recomana controlar freqüentment la funció renal d'aquesta població.
- Carcinogènesi, mutagènesi i alteracions de la fertilitat. Azacitidina ha demostrat en estudis *in vitro* i animals el seu potencial carcinogènic i mutagènic.
- Lactància materna. Es desconeix si Azacitidina o els seus metabòlits s'excreten amb la llet materna. Però, considerant la capacitat observada del fàrmac per generar tumors en estudis animals i la possibilitat de produir reaccions adverses greus, les dones tractades amb aquest fàrmac no deuen alletar.

### 5c.- Contraindicacions

- Hipersensibilitat a Azacitidina o a manitol.
- Pacients amb tumors hepàtics malignes en estadiatges avançats.

### 5d.- Interaccions

- No s'han fet estudis sobre interaccions de medicaments amb Azacitidina. Existeix un estudi *in vitro* que va indicar que Azacitidina podia presentar metabolisme hepàtic. No obstant, no s'ha estudiat si fàrmacs inhibidors o inductors enzimàtics coneguts afecten el metabolisme d'Azacitidina. Es desconeix la capacitat d'Azacitidina per a inhibir enzims del CYP450.
-

## 6.- ÀREA ECONÒMICA

### 6a.- Cost tractament. Cost incremental

Els càlculs s'han realitzat per a un pacient de 65kg i un superfície corporal d'1,7m<sup>2</sup>. Els costos reflectits només fan referència als medicaments antineoplàsics.

Comparativa de Costos de Tractament Front Altres Alternatives				
	Règim Avaluat	Règims Comparats		
	Azacitidina	Lenalidomida	Ara-C DB Citarabina	Al·lo-TPH
<b>Preu Unitari (PVL+IVA)</b>	Vidaza™ 100mg Vial Liof: 381 € (3,81 €/mg)	Revlimid® 10mg Càps:	Citarabina vial 500mg 11,1072€	
<b>Posologia</b>	75mg/m <sup>2</sup> /dia SC x 7 dies cada 28 dies.	10mg/dia OR.		
<b>Cost Tractament Complet/Cicle*</b>	5.334 €	7.522,40€		-
<b>Costos Associats</b>	Hospital de Dia i Preparació	-		-
<b>Cost Global/Cicle</b>	5.334 €	7.522,40 €		40.060€***
<b>Cost Tractament **</b>	64.008€	90.269€	400€ aprox	40.060€***
<b>Cost-incremental</b>		<b>26.261€</b> però valorar que el període de tractament i el grup IPSS són diferents	<b>63.608€</b>	<b>23.948€</b>

\*El càlcul s'ha realitzat tenint en compte el nombre de vials utilitzats per a cada dia de tractament. Per motius d'estabilitat del fàrmac, les restes de medicació no es poden aprofitar.

\*\*Azacitidina: Segons mitjana de resposta clínica de 330 dies (12 cicles). Lenalidomida: S'utilitza càlcul d'Segons assaig pivotal la independència transfusional es va mantenir més d'1 any en el 62% dels malalts amb resposta. La mitjana (segons anàlisi Kaplan-Meier) no es va poder calcular (rang 8,6 a 89 o més setmanes).

\*\*\*Segons estudi Alexion (veure informe Eculizumab)

### 6b.- Cost Eficàcia Incremental

Cost Eficàcia Incremental (CEI) (Assaig Pivotal)						
Referència	Tractament	Variable Avaluada Resposta Global	Cost Tractament	Cost Incremental	NNT	Cost Eficàcia Incremental
	Azacitidina	16%	64.008€	64.008€	7	448.056€
	Tractament Suport	0%	Desconegut*			

\* Com es desconeix el cost del tractament de suport, sempre seria en disminució del càlcul del CEI, es dir seria menor a 448.056€

Cost Eficàcia Incremental (CEI) (Assaig Confirmatori)						
Referència	Tractament	Variable Avaluada	Cost Tractament	Cost Incremental	NNT	Cost Eficàcia Incremental
	Azacitidina	Supervivència Global als 2 any 51%	64.008€	63.608 €	4	254.432€
	Terapia de suport o Ara-C Baixes Dosis o QRiT estàndard	26%	Desconegut*			

### 6c.- Cost Eficàcia Incremental. Estudis publicats

Existeix una manca d'informació sobre els costos associats al tractament de SMD. No s'ha publicat cap estudi que compari els costos i els resultats dels diferents tractaments del SMD de alt risc o risc intermig-2.

Només es disposa de l'estudi de Goss i cols, estudi cost-efectivitat de lenalidomida vs la millor teràpia de suport en SMD baix risc o risc intermig-1 i deleció 5q. En ell s'indica que el cost de la branca de millor suport: 54.940\$/any

### 8.- BIBLIOGRAFIA

- Fitxa tècnica Vidaza™
- [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
- [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- Informe GENESIS: CFT Hospital Universitario Virgen del Rocío. Gener 2008.
- Silverman LR i cols. Azacitidine (Aza C) in myelodysplastic syndromes (MDS), CALGB studies 8421 i 8921. Ann Hematol 1994;68:A12.
- Silverman LR i cols. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 2002;20:2429-2440.
- Kornblith AB i cols. 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.
- Marcucci G i cols. Bioavailability of azacitidine subcutaneous versus intravenous in patients with the myelodysplastic syndromes. J Clin Pharmacol. 2005;45(5):597-602.
- Fenaux P i cols. Azacytidine (AZA) Treatment Prolongs Overall Survival (OS) in Higher-Risk MSD Patients Compared with Conventional Care Regimens (CCR): Results of the AZA-001 Phase III Study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007;110, Issue 11; Abstract:817. Oral Session:
- Lyons RM i cols Oral Session:. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007;110, Issue 11; 819.