PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 054-2022

AZACITIDINA

100 mg INYECCIÓN

EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON BLASTOS DEL 20-30%, DISPLASIA MULTILINEAL O MAYORES DE 75 AÑOS O QUE TIENEN COMORBILIDADES QUE IMPIDEN EL USO DE QUIMIOTERAPIA INTENSA DE INDUCCIÓN.

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, Julio de 2022.

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo de uso racional de medicamentos - ***EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
Lida Esther Hildebrandt Pinedo
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – URM

Equipo Técnico Decisor - Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME: Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD),el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Uso Racional de Medicamentos.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera: DIGEMID-MINSA. Azacitidina 100 mg Inyección para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda con blastos del 20-30%, displasia multilineal o mayores de 75 años o que tienen comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia intensa de inducción. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° - 2022.Lima -Perú

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA 5
1.1. Descripción de la condición de salud de interés 5
1.1.1. Descripción de la condición clínica 5
1.1.2. Datos epidemiológicos 8
1.1.3. Tratamiento 10
1.2. Descripción de la tecnología de interés 13
2.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada 13
2.2.2. Farmacodinamia 13
2.2.3. Farmacocinética 14
2.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras. 15
2.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS 15
2.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) 16
2. PREGUNTA CLÍNICA 16
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA) 16
3.1. Estrategia de búsqueda 16
3.2. Criterios de inclusión 17
3.3. Criterios de exclusión 17
3.4. Estudios identificados y seleccionados 17
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 18
4.1. SUMARIOS 18
4.2. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 22
5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS 26
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 27
6.1. Revisiones Sistemáticas 27
6.2. Ensayos clínicos aleatorizados 29
7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD 34
7.1. Revisiones sistemáticas 34
7.2. Ensayos clínicos controlados aleatorizados 36

7.3. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) 37

7.4. VigiAccess 37

7.5. Eudrovigilancia 38

8. DATOS DE CONSUMO 39

9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS 40

10. RESUMEN 41

11. CONCLUSIONES 45

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) del Ministerio de Salud solicita la inclusión de Azacitidina 100 mg Inyección a la Lista Complementaria de Medicamentos para Enfermedades Neoplásicas para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda con blastos del 20-30%, displasia multilineal o mayores de 75 años o que tienen comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia intensa de inducción. En la solicitud no se reporta el número de casos al año.

Denominación Común Internacional:	Azacitidina
Formulación solicitada	Azacitidina 100 mg Inyección
Registro Sanitario[1]:	09 registro sanitario vigente
Alternativas en el PNUME[2]:	Citarabina

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica

La leucemia mieloide aguda (LMA) comprende un grupo heterogéneo de cánceres de células sanguíneas agresivos que surgen de la transformación maligna de las células precursoras mieloides. Esta transformación da como resultado uno o más clones de células anormales que pueden proliferar, pero que tienen bloqueada su capacidad para diferenciarse en células sanguíneas maduras y sufrir muerte celular programada (apoptosis). Las células leucémicas interfieren con la producción de células sanguíneas normales, causando debilidad, infección, sangrado y otros síntomas y complicaciones.

Se pueden identificar anomalías cromosómicas específicas en más de la mitad de los casos de leucemia mieloide aguda, incluidas translocaciones recurrentes, reordenamientos y ganancia o pérdida de cromosomas completos o porciones de cromosomas. Algunas de estas translocaciones cromosómicas generan oncogenes quiméricos (es decir, de fusión).[3]

Manifestaciones clínicas[4]

[1] MINSA. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet] [consultado 09 Jun 22]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[2] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud". Lima, 2018.
[3] UpToDate. Kolitz JE. Overview of acute myeloid leukemia in adults. Actualizado el 28 ENE 2022. Accedido el 02 JUL 2022. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-myeloid-leukemia-in-adults
[4] UpToDate. Schiffer CA, Gurbuxani S. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of acute myeloid leukemia. Actualizado el 28 ENE 2022. Accedido el 02 JUL 2022. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-myeloid-leukemia-in-adults

Los pacientes con LMA generalmente presentan síntomas relacionados con complicaciones de pancitopenia (p. ej., anemia, neutropenia y trombocitopenia), que incluyen debilidad y fatigabilidad fácil (presente en la mayoría de los pacientes y que suele preceder al diagnóstico durante varios meses), infecciones de gravedad variable o hallazgos hemorrágicos como sangrado gingival, equimosis, epistaxis o menorragia. Las combinaciones de estos síntomas son comunes.

La fiebre casi siempre está relacionada con una infección; como tal, la fiebre siempre debe impulsar una investigación exhaustiva de los posibles sitios infecciosos y desencadenar la administración empírica inmediata de antibióticos de amplio espectro si hay neutropenia (<1000 neutrófilos/microL). Una pequeña minoría de pacientes tiene fiebre relacionada únicamente con la leucemia subyacente, que disminuye con la quimioterapia adecuada; este fenómeno puede ser más común en pacientes con leucemia promielocítica aguda.

Un examen de la piel puede revelar palidez secundaria a anemia, petequias o equimosis secundarias a trombocitopenia o coagulación intravascular diseminada, o lesiones infiltrantes que sugieren compromiso leucémico (leucemia cutis o sarcoma mieloide).
El examen cuidadoso del fondo de ojo revela hemorragias y/o placas blanquecinas en la mayoría de los pacientes. Las conjuntivas pueden estar pálidas, según la magnitud de la anemia, aunque la sensibilidad y el valor clínico de este hallazgo son muy variables.

Un examen cuidadoso de la orofaringe y los dientes puede revelar compromiso leucémico (p. ej., hipertrofia gingival, especialmente en los subtipos monocíticos, candidiasis oral o lesiones herpéticas. Se debe incluir un examen dental en la evaluación previa al tratamiento para que se pueda realizar una profilaxis dental eficaz (p. ej., extracciones), si el tiempo y los hemogramas lo permiten, antes de comenzar la quimioterapia.

La adenopatía palpable es poco común en pacientes con LMA y el agrandamiento significativo de los ganglios linfáticos es raro. De manera similar, la hepatomegalia y la esplenomegalia están presentes en aproximadamente el 10 por ciento de los casos cada una y, si se encuentran, pueden sugerir la posibilidad de leucemia linfoblástica aguda o la evolución de LMA de un trastorno mieloproliferativo previo (p. ej., crisis blástica de leucemia mieloide crónica).

El dolor óseo es poco frecuente en adultos con LMA, aunque algunas personas describen malestar o sensibilidad en el esternón, ocasionalmente con dolor en los huesos largos. Esto puede ser especialmente grave en las extremidades inferiores, debido a la expansión de la cavidad medular por el proceso leucémico. Aproximadamente el 4 por ciento de los pacientes con LMA pueden presentar poliartritis/artralgia simétrica o migratoria, así como dolor y sensibilidad en los huesos. Sin embargo, múltiples causas de enfermedad articular pueden estar presentes, particularmente cuando una o más articulaciones están involucradas. Menos del 1 por ciento de los pacientes presentarán una enfermedad extramedular prominente (es decir, sarcoma mieloide, también llamado sarcoma granulocítico, mieloblastoma o cloroma). La enfermedad extramedular puede presentarse simultáneamente o preceder a la enfermedad de la médula ósea y puede observarse en recaídas. Cuando se encuentra en asociación con compromiso de la sangre o la médula ósea, ocurre con mayor frecuencia como infiltración cutánea o gingival por células leucémicas, y se observa con mayor frecuencia cuando hay un componente

monocítico prominente en la leucemia (p. ej., en la leucemia monocítica o monoblástica aguda o en la leucemia mielomonocítica aguda).

Factores de riesgo[5]

Existen varios hallazgos clínicos que pueden ayudar a predecir la probabilidad de lograr una remisión completa (RC) y la subsiguiente supervivencia libre de enfermedad (DFS) en pacientes con LMA. Los predictores clínicos adversos más fuertes son:

- Edad avanzada
- "Status performance" deficiente
- Hallazgos citogenéticos y/o genéticos moleculares en células tumorales
- Antecedentes de exposición previa a agentes citotóxicos o radioterapia.
- Antecedentes de mielodisplasia previa u otros trastornos hematológicos, como neoplasias mieloproliferativas

Los dos primeros factores son los principales predictores de muerte temprana, mientras que los otros son mejores predictores de enfermedad resistente o recaída temprana.

Clasificación

La LMA debe clasificarse de acuerdo con el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), según la morfología, el inmunofenotipo, el cariotipo, las características moleculares y las características clínicas (Tabla 2). En términos generales, la leucemia mieloide aguda y neoplasias relacionadas se clasifican como una de las siguientes:

- LMA con anomalías genéticas recurrentes, que incluye subtipos específicos con anomalías estructurales o moleculares definidas.
- LMA con características relacionadas con mielodisplasia, sin antecedentes de terapia citotóxica previa (esta categoría incluye LMA con hallazgos citogenéticos específicos asociados a mielodisplasia)
- Neoplasia mieloide relacionada con la terapia (también conocida como LMA relacionada con el tratamiento).
- LMA, no especificado de otro modo (NOS), que no cumple con los criterios para las categorías descritas anteriormente.
- Sarcoma mieloide.

Tabla 2. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de las neoplasias mieloides y la leucemia aguda

[5] UpToDate. Schiffer CA. Prognosis of acute myeloid leukemia. Actualizado el 29 OCT 2021. Accedido el 02 JUL 2022. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-myeloid-leukemia-in-adults

Leucemia mieloide aguda (LMA) y neoplasias relacionadas
LMA con anomalías genéticas recurrentes
▪ LMA con t(8;21)(q22;q22.1); *EJECUTARX1-EJECUTARX1T1*
▪ AML con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
▪ APL con *LMP-RARA*
▪ LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*
▪ LMA con t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
▪ AML con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2* , *MECOM*
▪ AML (megacarioblástica) con t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*
▪ LMA con *NPM1 mutado*
▪ LMA con mutaciones bialélicas de *CEBPA*
LMA con cambios relacionados con mielodisplasia
Neoplasias mieloides relacionadas con la terapia
LMA, SAI
▪ LMA con mínima diferenciación
▪ AML sin maduración
▪ LMA con maduración
▪ Leucemia mielomonocítica aguda
▪ Leucemia monoblástica/monocítica aguda
▪ Leucemia eritroide pura
▪ Leucemia megacarioblástica aguda
▪ Leucemia basófila aguda
▪ Panmielosis aguda con mielofibrosis
sarcoma mieloide
Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down
▪ Mielopoyesis anormal transitoria (TAM)
▪ Leucemia mieloide asociada al síndrome de Down

1.1.2. Datos epidemiológicos

De acuerdo a Globocan 2020,[6] a nivel mundial ocurrieron 474,519 casos de leucemias, de los cuales América latina representa el 8.4% de casos con 36,804 casos con una tasa de incidencia estandarizada de 5.0 por 100,000 habitantes. El 56.7% de los casos ocurren

[6] GLOBAL cancer observatory. https://gco.iarc.fr/

en varones. En cuanto a mortalidad tenemos un estimado de 311 mil muertes en el año 2020 a nivel mundial y 26,222 en América latina, convirtiendo a la leucemia en la décima causa de muerte por cáncer en ambos sexos. Las tasas de mortalidad más altas se encuentran en países del Oriente Medio, Europa y en Estados Unidos; la letalidad, es decir la relación entre incidencia y mortalidad, es menor en las regiones más desarrolladas.

En el Perú, de acuerdo a la base de datos GLOBOCAN, se ha estimado que en el año 2020 se presentó una incidencia de 2522 casos nuevos de leucemia y una mortalidad de 1776 personas que fallecieron con la enfermedad. En las ciudad de Trujillo las leucemias ocupan el séptimo lugar en incidencia; las leucemias mieloides presentan tasas de 3.2 en hombres y 2.7 en mujeres; en Arequipa se encuentra que las leucemias mieloides representan el 1.7 por 100 mil habitantes en ambos sexos, el 1.1 en hombres y 2.4 en mujeres. En Lima Metropolitana, para el período 2004-2005, la leucemia mieloide presentó una tasa de 2.14 casos por 100 mil habitantes, un promedio de 181 casos por año, la tasa de incidencia en mujeres fue de 1.9 y en hombres 2.4. Finalmente, el indicador de Años de Vida Saludable Perdidos (AVISA) reportado en el estudio de carga de enfermedad para el Perú sitúa a la leucemia en cuarto lugar en importancia, para ambos sexos: representa 15,842 AVISAs en hombres y 14,572 AVISAs en mujeres; 30,414 AVISAs en total por año

Respecto a la leucemia mieloide aguda, para el año 2022, según la base de datos SEER del instituto nacional del cáncer de Estados Unidos se estimó una incidencia de 20,050 nuevos casos catalogados como el 1.0% de todos los tipos de cáncer esperados, de los cuales 11,540 se estima que fallecerán, siendo la sobrevida relativa estimada a los 5 años de 30.5% durante el período 2012-2018 con una mediana de edad al diagnóstico y de muerte de 68 años y 73 años respectivamente (Figura 1).[7] En Perú, la casuística del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) revela que entre los años 2000 y 2009 se han recibido un promedio de 153 casos de LMA por año.[8]

[7] U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health Cancer Stat Facts: Leukemia — Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Disponible en: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html
[8] Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Leucemia Mieloide Aguda. Guía de Práctica Clínica. 2011.

Estimated New Cases in 2022	20,050
% of All New Cancer Cases	1.0%

Estimated Deaths in 2022	11,540
% of All Cancer Deaths	1.9%

5-Year Relative Survival
30.5%
2012–2018

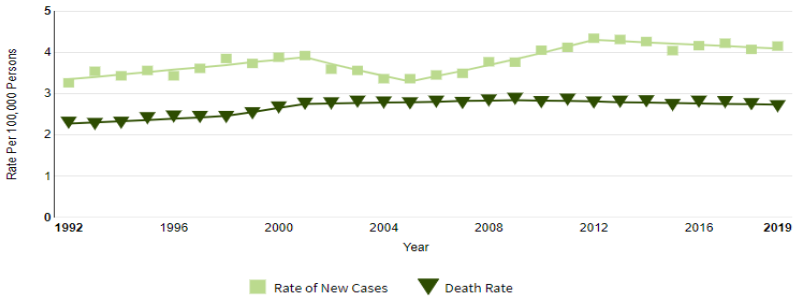


Figura 1. Principales datos epidemiológicos de leucemia linfocítica crónica en EE.UU.

1.1.3. Tratamiento[9,10]

Objetivos de tratamiento

Los objetivos deben establecerse en discusiones entre el paciente y los médicos. Al establecer los objetivos de la atención, se deben considerar la aptitud médica ("medical fitness"), la edad, las características de las células leucémicas y los valores y preferencias individuales:

- Para los pacientes médicamente aptos, el objetivo del tratamiento es lograr una supervivencia a largo plazo con posibilidad de curación; esto generalmente requiere el logro de la remisión completa.
- Para los pacientes médicamente incapaces o frágiles, los objetivos de la atención son prolongar la vida, aliviar los síntomas y/o mejorar la calidad de vida.

El tratamiento debe comenzar de inmediato, pero es más importante realizar un diagnóstico adecuado (incluidas las pruebas moleculares), estabilizar el estado del paciente y controlar las complicaciones (p. ej., infección, hemorragia, hiperuricemia, disfunción renal, anemia, trombocitopenia) que comenzar la quimioterapia inmediatamente.

Determinación de la aptitud médica

El estado físico es un determinante clave del manejo de la leucemia mieloide aguda e informa los objetivos de la atención y la elección de la terapia. Se debe determinar la aptitud médica o "medical fitness" antes de iniciar la terapia.

[9] Larson. Induction therapy for acute myeloid leukemia in medically-fit adults. UpToDate.
[10] Larson. Acute myeloid leukemia: Management of medically-unfit adults

La evaluación previa al tratamiento del adulto debe identificar los hallazgos relacionados con las complicaciones y las condiciones comórbidas que pueden influir en la elección de la terapia.
La evaluación clínica debe evaluar los efectos de las citopenias asociadas con la LMA. La historia debe evaluar las consecuencias clínicas de la anemia (p. ej., disnea, debilidad, palpitaciones) que pueden afectar la calidad de vida y documentar la historia de las transfusiones. Se debe examinar al paciente en busca de evidencia de infecciones o sangrado/moretones excesivos y se deben documentar las manifestaciones clínicas de enfermedades comórbidas, incluidas enfermedades cardíacas, procesos pulmonares, déficits nutricionales e insuficiencia renal.

Los estudios de laboratorio deben incluir:

- Hemograma completo y diferencial
- Tiempo de protrombina (PT) y tiempo de tromboplastina parcial (PTT)
- Electrolitos séricos, pruebas de función renal y hepática
- Electrocardiograma (ECG)

Si las características citogenéticas y moleculares de la leucemia no se determinaron en el momento del diagnóstico, deben definirse antes de seleccionar el tratamiento con sangre periférica o médula ósea.

La evaluación de la aptitud médica incluye la evaluación de:

- Escala de desempeño del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG).
- Aptitud fisiológica (p. ej., condiciones comórbidas, actividades de la vida diaria, pruebas de rendimiento físico, cognición), medida por el índice de comorbilidad de Charlson. También son aceptables otras medidas de aptitud física, como la Batería de rendimiento físico breve (SPPB). Para algunos pacientes mayores, una evaluación geriátrica integral y una consulta geriátrica pueden ayudar a evaluar la aptitud física.

La determinación de la aptitud médica para pacientes con neoplasias malignas hematológicas se basa en la evaluación del estado funcional (PS) y la aptitud médica. Se debe considerar lo siguiente al juzgar la aptitud médica:

- La edad, per se, no determina la aptitud médica. Sin embargo, debido a las comorbilidades relacionadas con la edad, se debe tener precaución al considerar la terapia intensiva para pacientes ≥75 años, ya que la mayoría de los datos de resultados con la terapia antileucémica intensiva provienen de estudios en adultos más jóvenes y en forma.
- Las condiciones comórbidas crónicas deben ponderarse más que las complicaciones médicas transitorias de la propia leucemia (p. ej., infección, insuficiencia cardíaca exacerbada por anemia). La carga de la LMA puede contribuir a la falta de aptitud física y, en algunos casos, el tratamiento puede aliviar las consecuencias/complicaciones de la AML y mejorar la capacidad del paciente para tolerar y beneficiarse del tratamiento posterior.

Debe reconocerse que no existen distinciones claras entre las diversas categorías de aptitud médica descritas a continuación. Además, algunas medidas de estado funcional o condición física fisiológica pueden aplicarse a diferentes categorías de condición física. Al seleccionar una categoría de condición física, se busca proteger a los pacientes frágiles de un tratamiento que es poco probable que toleren, sin privar a un paciente médicamente

no apto, pero no frágil, de la oportunidad de lograr la remisión y una supervivencia prolongada.

- Pacientes aptos desde el punto de vista médico: son aquellos que se considera que pueden tolerar el tratamiento intensivo para la AML, en función de los siguientes dos:
  - ECOG: 0 a 2
  - Índice de comorbilidad de Charlson: 0 a 2

  Para la mayoría de los pacientes médicamente aptos, el objetivo de la atención es lograr una supervivencia a largo plazo con posibilidad de curación y se recomienda la terapia de inducción a la remisión con una infusión continua de citarabina durante siete días más una antraciclina (daunorrubicina , idarrubicina) durante tres días (denominada "terapia 7+3") en lugar del tratamiento con citarabina en dosis altas u otros regímenes de inducción a la remisión debido a que logra resultados similares pero con menos toxicidad. La terapia 7+3 consiste en:

  - Citarabina 100 a 200 mg/m^2 diarios como infusión continua durante 7 días
  - Daunorrubicina 60 a 90 mg/m^2 en los días 1 a 3 o idarrubicina 12 mg/m2 en los días 1 a 3

  Las dos dosis de citarabina están asociadas con resultados y toxicidad similares. El tratamiento con terapia 7+3 generalmente logra una tasa de remisión completa (RC) de 60 a 80 por ciento para pacientes <60 a 65 años. Los resultados a largo plazo están influenciados por características citogenéticas/moleculares y manejo posterior a la remisión.

  Los pacientes requieren hidratación intravenosa agresiva; monitoreo de disfunción cardíaca, renal y hepática; soporte de productos sanguíneos; y vigilancia de infecciones. El tratamiento con la terapia 7+3 generalmente causa de tres a cinco semanas de citopenias profundas y riesgos asociados de infecciones y hemorragias potencialmente mortales. Muchos pacientes experimentarán náuseas y vómitos, mucositis/estomatitis, alopecia y diarrea. La citarabina puede causar un síndrome similar a la gripe (incluyendo fiebre y/o erupción cutánea) y la daunorrubicina puede estar asociada con reacciones a la infusión y arritmias cardíacas.

  Aproximadamente de cuatro a cinco semanas después del inicio de la terapia, cuando ha pasado suficiente tiempo para la recuperación de los recuentos sanguíneos normales, se realiza otro examen de médula ósea para determinar si el paciente ha logrado la remisión.

- Pacientes no aptos desde el punto de vista médico, pero no frágiles: es poco probable toleren la terapia antileucémica intensiva debido a la alteración del estado funcional o a condiciones comórbidas. Esta categoría de fitness incluye una amplia gama de funciones físicas. Algunos pacientes tienen solo un deterioro modesto, reciente o transitorio del estado funcional, mientras que otros tienen enfermedades comórbidas sustanciales, deterioro cognitivo u otras condiciones que pueden afectar su capacidad para tolerar el tratamiento. Los pacientes son considerados no médicamente aptos, pero no frágiles, si se aplica alguna de las siguientes condiciones.

- ECOG: 3
- Índice de comorbilidad de Charlson: 3

Para la mayoría de los pacientes médicamente no aptos que no son frágiles, el objetivo es lograr una remisión como la forma más eficaz de aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida o prolongar la supervivencia. Debe reconocerse que no se ha demostrado que las terapias actuales para esta población logren una supervivencia a largo plazo o la posibilidad de curación.

La elección de un régimen específico depende de la disponibilidad de venetoclax (inhibidor de BCL2) o ivosidenib (el inhibidor de IDH1), la preferencia del paciente y otros factores. No obstante, el enfoque preferido, es un régimen que incluye un agente hipometilante (p. ej., azacitidina, decitabina), siendo las posibles excepciones la presencia de enfermedad hepática o renal grave (toxicidad excesiva), tratamiento previo con agentes hipometilantes (p. ej., para un síndrome mielodisplásico anterior) o preferencia del paciente o del médico tratante. Otros tratamientos incluyen el uso de monoterapia con agentes hipometilantes, citarabina en dosis baja (LoDAC), gemtuzumab ozogamicin, clofarabina y gliterinib.

- Pacientes Frágiles: son aquellos cuya debilidad o condiciones comórbidas no permitirían un tratamiento dirigido a modificar el curso de la enfermedad, como lo reflejan los dos siguientes:
  - ECOG: ≥3
  - Índice de comorbilidad de Charlson: ≥3

El manejo de estos pacientes debe centrarse principalmente en brindar cuidados de apoyo para mejorar la calidad de vida al disminuir los síntomas causados por la LMA y las condiciones comórbidas. En estos pacientes los objetivos principales son el alivio de los síntomas y una mejor calidad de vida a través de la atención de apoyo que incluye transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, antibióticos para tratar infecciones, apoyo con factores de crecimiento y corrección de coagulopatías. Es probable que el daño potencial resultante de una terapia más intensiva supere los beneficios.

1.2. Descripción de la tecnología de interés

2.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Azacitidina 100 mg Inyección
Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos[11]
Código ATC: L01BC07

2.2.2. Farmacodinamia

La Azacitidina es un análogo químico de la citidina que se incorpora en el ADN y el ARN y produce efectos citotóxicos en las células hematopoyéticas de la médula ósea en dosis altas. La azacitidina se incorpora en el ARN más que en el ADN, y la incorporación de

[11] Azacitidine. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [citado 26 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01BC07

azacitidina en el ARN da como resultado la desagregación de los polirribosomas, la acumulación de ribosomas 80S, la disminución de la actividad del aceptor de ARN de transferencia y la inhibición de la síntesis de proteínas. En dosis bajas, la azacitidina inhibe la ADN metiltransferasa por la formación de enlaces covalentes entre la ADN-citosina metiltransferasa y el ADN que contiene 5-azacitosina, lo que da como resultado la hipometilación del ADN[12] cual puede permitir el funcionamiento normal de los genes que regulan la diferenciación y la proliferación.[13]

2.2.3. Farmacocinética[14]

Inicio y duración

1) Respuesta máxima: Un ensayo in vivo de citotoxicidad de Azacitidina contra células leucémicas en ratones fue máximo 12 horas después de la inyección intravenosa (IV) del fármaco.

2) Duración: Cuando se administró 5-azacitidina radiomarcada a pacientes con cáncer avanzado, todavía se detectaron trazas de radioactividad en los tejidos hasta 6 días después de la administración del fármaco.

3) Tiempo hasta la concentración máxima: Después de administrar una dosis subcutánea única (75 miligramos por metro cuadrado) de Azacitidina a pacientes con síndrome mielodisplásico, se alcanzó una concentración plasmática máxima de 750 nanogramos por mililitro en 0,5 horas.

Distribución

1) Sitios de Distribución: Se detectó radioactividad después de la administración de azacitidina radiomarcada en glóbulos rojos y glóbulos blancos en 4 pacientes con leucemia. También se detectó radiactividad mínima en el líquido cefalorraquídeo (LCR), sin embargo, dado que los niveles de radiactividad en el líquido cefalorraquídeo eran demasiado bajos para permitir la identificación de los productos presentes, no fue posible determinar si el fármaco inalterado pasó al líquido cefalorraquídeo.
2) Volumen de Distribución: Tras la administración intravenosa de una dosis única de azacitidina (75 miligramos por metro cuadrado) en 6 pacientes con síndrome mielodisplásico, el volumen medio de distribución es de 76 litros.

Excreción

1) Excreción Renal: 50% a 95%;
2) El aclaramiento aparente medio es de 167 litros por hora después de administrar una dosis subcutánea única (75 miligramos por metro cuadrado) de azacitidina a pacientes con síndrome mielodisplásico.
3) Vida media de eliminación: aproximadamente de 0,7 a 5 horas.

[12] Finkel KW, Perazella MA, Cohen EP. Conventional chemotherapy. Onco-Nephrology, Elsevier, 2020, Pages 127-153.e11
[13] Micromedex.
[14] Parmar. Ibrutinib (Imbruvica): A Novel Targeted Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. P T. 2014 Jul; 39(7): 483-487, 519.

2.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

Tabla 3. Indicaciones aprobadas según agencias reguladoras

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA[15]	EMA[16]
AZACITIDINA 100 MG INYECCIÓN	Pacientes adultos con los siguientes subtipos de síndrome mielodisplásico (MDS): anemia refractaria (AR) o anemia refractaria con sideroblastos en anillo (si se acompaña de neutropenia o trombocitopenia o si requieren transfusiones), anemia refractaria con exceso de blastos, anemia refractaria con exceso de blastos en transformación y leucemia mielomonocítica crónica. Pacientes pediátricos a partir de 1 mes de edad con leucemia mielomonocítica juvenil recién diagnosticada.	Síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo intermedio-2 y alto según el Sistema Internacional de Puntuación de Pronóstico (IPSS), Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con 10-29 % de blastos en la médula ósea sin trastorno mieloproliferativo, Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20-30% de blastos y displasia multilinaje, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), LMA con > 30% de blastos medulares según la clasificación de la OMS.

2.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Azacitidina no se encuentra incluido dentro de la Lista complementaria de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.

El Comité de Expertos señaló que, a pesar de la importante necesidad insatisfecha de una terapia eficaz para la leucemia mieloide aguda en pacientes que no son aptos para la quimioterapia de inducción intensiva, el impacto clínico de la azacitidina inyectable en la supervivencia es pequeño en comparación con otros medicamentos enumerados en la lista de medicamentos esenciales, como la citarabina y la daunorrubicina. Además, el tratamiento con azacitidina se asocia con una toxicidad sustancial y aumenta la necesidad de atención de apoyo de alto nivel, como transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas y tratamientos con antibióticos. Se requiere una definición más clara de los subgrupos de pacientes que se benefician más en términos de mayor supervivencia y evidencia más convincente de eficacia en el entorno de mantenimiento antes de que la azacitidina inyectable pueda justificar una reconsideración. El Comité también señaló que, a pesar de la disponibilidad de formulaciones genéricas, los precios siguen siendo altos y constituyen una importante barrera de acceso en muchos países. Por lo tanto, el Comité

[15] Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. [Internet] [consultado 03 Jul 22]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm
[16] Azacitidine. European Medicines Agency (EMA). Medicines. [Internet] [consultado 03 Jul 22]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/azacitidine-mylan-epar-product-information_en.pdf

recomendó que la azacitidina para la leucemia mieloide aguda no se agregue a la lista de medicamentos esenciales complementaria en este momento.[17]

2.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Azacitidina no se encuentra incluida en el PNUME.[18]

2. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes adultos con diagnóstico de leucemia mieloide aguda con blastos del 20-30% y displasia multilínea o con comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia intensa e inducción o mayores de 75 años, el uso de Azacitidina es eficaz y seguro?

Formulación PICO:

Población	PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: - CON BLASTOS DEL 20-30%, DISPLASIA MULTILINEA - CON COMORBILIDADES QUE IMPIDEN EL USO DE QUIMIOTERAPIA INTENSA DE INDUCCIÓN. - MAYORES DE 75 AÑOS
Intervención	Azacitidina
Comparador	Citarabina
Outcome (Desenlace)	Sobrevida global Tasa de remisión completa Eventos adversos

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[19] y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.

[17] World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd edition. 2021. [Internet] [consultado 29 Mar 22]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/
[18] MINSA. RM 1361-2018/MINSA. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud. Lima, 2018.
[19] Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo Nº 1.

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

<u>Sumarios</u>

- DYNAMED: Leucemia mieloide aguda
- UPTODATE: Leucemia mieloide aguda: tratamiento de adultos médicamente no aptos.
- BEST PRACTICE: Leucemia mieloide aguda

<u>Guías de práctica clínica</u>

Se encontraron 5 guías de práctica clínica

- European LeukemiaNet (ELN, 2017)
- European Society for Medical Oncology (ESMO, 2020)
- American Society of Hematology (ASH, 2020)
- Pan-London Haemato-Oncology (2020)

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2022)

Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)
Se encontró 2 ETS:
- NICE (2011)
- IETSI (Perú, 2016)

Revisiones sistemáticas
Se encontró 1 revisión sistemática de efectividad y seguridad

Estudios comparativos de eficacia y seguridad
Un estudio observacional

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1. SUMARIOS

DYNAMED - Leucemia mieloide aguda[20]

En el apartado de quimioterapia de inducción, se indica lo siguiente:

Considere la inscripción en un ensayo clínico como la estrategia de manejo preferida para todos los pacientes (Recomendación débil).

En pacientes elegibles para quimioterapia de inducción intensiva:

- Como opción estándar, ofrezca antraciclina o antracenodiona (ya sea daunorrubicina o idarrubicina o mitoxantrona también como una opción para pacientes ≥ 60 años) más citarabina en dosis estándar en el "régimen 3+7" (Recomendación fuerte para pacientes < 60 años; Recomendación débil para pacientes ≥ 60 años).
- En pacientes < 60 años con citogenética de riesgo intermedio o malo, la antraciclina más citarabina en dosis altas también es una opción (Recomendación fuerte para pacientes ≤ 45 años; Recomendación débil para pacientes de 46 a 60 años).

En pacientes ≥ 60 años que no son elegibles o rechazan la terapia de inducción de remisión intensiva:

- Ofrezca venetoclax más azacitidina como opción preferida para todos los pacientes, independientemente de las mutaciones procesables (Recomendación fuerte; los pacientes que recibieron agentes hipometilantes anteriormente para el síndrome mielodisplásico pueden tener menos probabilidades de beneficiarse del tratamiento continuo con agentes hipometilantes).
- Considere venetoclax más decitabina como alternativa para todos los pacientes, independientemente de las mutaciones procesables (Recomendación débil); los pacientes que recibieron agentes hipometilantes anteriormente para el síndrome mielodisplásico pueden tener menos probabilidades de beneficiarse del tratamiento continuo con agentes hipometilantes.

[20] Dynamed. Acute Myeloid Leukemia. Servicios de información de EBSCO. Consultado el 03 de julio de 2022. Disponible en: https://www.dynamed.com/condition/acute-myeloid-leukemia-aml#TOPIC_H41_3TS_4QB

- Las situaciones que incluyen un manejo alternativo con azacitidina son:
  - Si hay mutación FLT3:
    - Terapia de baja intensidad con azacitidina o decitabina (Recomendación débil).
  - En pacientes sin mutaciones procesables, considere una de las siguientes opciones de manejo alternativas:
    - Terapia de baja intensidad con azacitidina o decitabina (Recomendación débil).
    - Dosis bajas de citarabina

UPTODATE

La recomendación con monoterapia de Azacitidina se encuentra sólo en el apartado de pacientes no aptos y no frágiles. No se encontró recomendación de uso de azacitidina en pacientes médicamente aptos .

Leucemia mieloide aguda: tratamiento de adultos médicamente no aptos[21]

El apartado señala que para la mayoría de los pacientes que son médicamente no aptos, pero no frágiles, el enfoque preferido para el tratamiento inicial de la leucemia mieloide aguda es un régimen que incluye un agente hipometilante (HMA: azacitidina o decitabina, Figura 2). La elección de un régimen específico depende de la disponibilidad de venetoclax (inhibidor de BCL2), la preferencia del paciente y otros factores. Las posibles excepciones a un régimen basado en HMA incluyen:

- Inelegible
  - Enfermedad hepática o renal grave (toxicidad excesiva)
  - Tratamiento previo con HMA (p. ej., para un síndrome mielodisplásico anterior)
- Preferencia del paciente/médico: algunos pacientes prefieren un enfoque alternativo debido a la conveniencia, el perfil de toxicidad u otras razones. Además, algunos expertos consideran que ciertos regímenes que no contienen HMA son aceptables en este entorno.

Para los pacientes que son elegibles para un HMA, pero que ni venetoclax ni ivosidenib están disponibles o son adecuados, generalmente tratamos con monoterapia con HMA basado en ensayos prospectivos en los que la monoterapia con HMA se asoció con respuestas superiores y una toxicidad similar en comparación con LoDAC (dosis bajas de citarabina) y se asoció con un mejor alivio de los síntomas y una posible prolongación de la supervivencia en comparación con la atención de apoyo sola.

[21] UpToDate. Tratamiento de la leucemia mieloide crónica en fase crónica tras el fracaso de la terapia inicial. [Internet] [actualizado 17 Feb 22, citado 26 Jun 22]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-in-chronic-phase-after-failure-of-initial-therapy

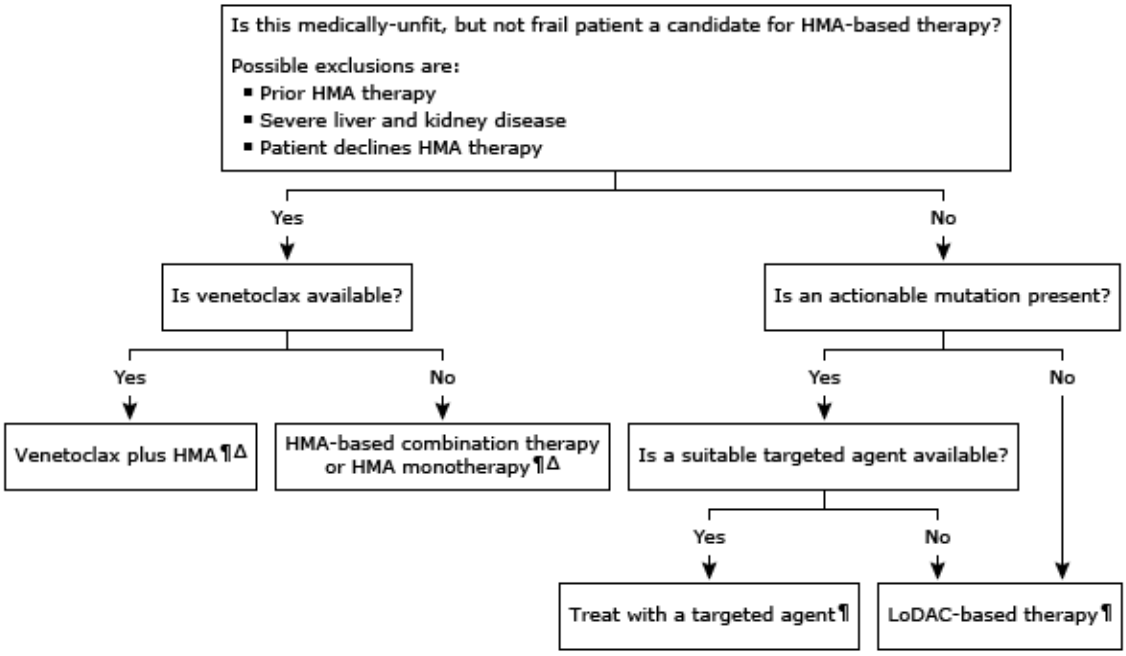


Figura 2. Tratamiento inicial de AML en adultos no aptos médicamente, pero no frágiles* LMA: leucemia mieloide aguda; HMA: agente hipometilante (p. ej., azacitidina, decitabina); IDH: isocitrato deshidrogenasa; LoDAC: citarabina en dosis bajas.

Algunos pacientes pueden preferir la decitabina porque se administra por vía intravenosa (conveniente para pacientes que tienen dispositivos de acceso venoso), mientras que otros prefieren la azacitidina porque requiere menos tiempo en un centro de infusión y se puede administrar por vía subcutánea (lo que puede causar dolor o hematomas en pacientes con trombocitopenia). Una encuesta basada en la población de 2263 adultos >65 años con LMA informó que los pacientes que fueron tratados con azacitidina o decitabina tuvieron una mediana de sobrevida gobal similar (siete a ocho meses) y ambos lograron la independencia de la transfusión de glóbulos rojos en aproximadamente un tercio de los pacientes.

La FDA de EE. UU. no ha aprobado ni la azacitidina ni la decitabina para la leucemia mieloide aguda, pero ambas se usan comúnmente para el tratamiento. La EMA aprobó la decitabina para el tratamiento de la LMA y la azacitidina para el tratamiento de la LMA que surgió de un síndrome mielodisplásico.

Azacitidina

Administración: la azacitidina (75 mg/m^2 por vía subcutánea) se puede administrar de forma ambulatoria durante 7 días consecutivos en ciclos de 28 días. Otros regímenes de azacitidina (p. ej., 100 mg/m^2 por día durante 5 días consecutivos en ciclos de 28 días) son más convenientes y también aceptables para el tratamiento. Es posible que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con enfermedades hepáticas o renales.
Monitoreo: se debe evaluar el hemograma completo, la química hepática y la función renal antes de cada ciclo de tratamiento y según esté clínicamente indicado. El tratamiento continúa mientras el paciente responda y tolere el tratamiento, aunque puede ser necesario introducir un breve intervalo entre ciclos o ajustar dosis para permitir la recuperación de los hemogramas.

Toxicidad: los eventos adversos de grado mayores o iguales a 3 incluyen citopenias y neutropenia febril en un cuarto a un tercio de los pacientes y la mayoría tendrá al menos una hospitalización por fiebre neutropénica durante el tratamiento al que se le puede considerar el uso de factor de crecimiento.

Eficacia: la azacitidina se asocia con una respuesta hematológica en hasta la mitad de los pacientes con LMA. En comparación con la atención de apoyo sola, el tratamiento con azacitidina se asocia con una supervivencia más prolongada:

- El ensayo de fase 3 de Dombret y Col (2015) en 488 pacientes ≥65 años con LMA recién diagnosticada con >30 % de blastos en la médula ósea informó que la azacitidina logró una supervivencia superior en comparación con la mejor atención de apoyo. Cada paciente inscrito fue preseleccionado para un régimen de atención convencional (ya sea dosis baja de citarabina, quimioterapia de inducción estándar o terapia de soporte); dentro de cada subgrupo de régimen de atención convencional, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a azacitidina frente al régimen convencional preseleccionado. En comparación con la cohorte general de régimen convencional, la azacitidina logró una mediana de sobrevida global ligeramente superior (10 frente a 7 meses; HR 0,85; IC del 95%: 0,69 a 1,03) y sobrevida global al año (47 frente a 34%). Entre los preseleccionados para mejor terapia de apoyo, los pacientes asignados al azar a azacitidina lograron una sobrevida global superior (6 versus 4 meses; HR 0,60; IC del 95 %: 0,38 a 0,95). La sobrevida global no difirió entre los pacientes que fueron asignados al azar a azacitidina versus dosis bajas de citarabina o terapia de inducción intensiva. Para los pacientes tratados con azacitidina, la tasa de RC más RCi fue del 28 % y los eventos adversos de grado mayor o igual a 3 incluyeron neutropenia febril (28 %), trombocitopenia (24%).

- En otro ensayo de fase 3 abierto, realizado por Fenaux y col (2009), la azacitidina logró una sobrevida global superior en comparación con la CCR; este ensayo incluyó a 113 pacientes con LMA dentro de la cohorte total de 358 pacientes con LMA o síndrome mielodisplásico de alto riesgo. En comparación con un régimen de atención convencional (preseleccionado como citarabina a dosis bajas, quimioterapia de inducción intensiva o mejor terapia de soporte), la azacitidina se asoció con una mediana de sobrevida global superior (25 versus 16 meses, respectivamente; HR 0,47; IC del 95%: 0,28-0,79), sobrevida global a dos años (50 versus 16 por ciento), y respuesta hematológica (29 versus 12 por ciento). Las citopenias de grado mayor o igual a 3 fueron los eventos adversos graves más comunes para todos los tratamientos.

- El ensayo de Maurillo y col (2012) evaluó 82 pacientes con LMA que fueron diagnosticados según los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Treinta y cinco pacientes (43%) recibieron azacitidina como tratamiento de primera línea y 47 pacientes (57%) habían recibido previamente una o más líneas de quimioterapia.La tasa de respuesta general fue del 32 % (26 de 82 pacientes) e incluyó 12 (15%) remisiones completas (CR), 4 (5%) RC con recuperación incompleta del hemograma (CRi) y 10 (12%) respuestas parciales (PR). Entre los 35 pacientes tratados con azacitidina por LMA recién diagnosticada, la tasa de RC/RCi fue del 31 % y la mediana de la duración de la respuesta fue de 13 meses.

BEST PRACTICE - Leucemia mieloide aguda[22]

El uso de azacitidina se menciona dentro del apartado de pacientes con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada no aptos para recibir quimioterapia intensiva estándar (p. ej., debido a la edad, fragilidad, comorbilidades) como una de las opciones de primera línea de las terapias de baja intensidad junto con citarabina subcutánea de dosis baja; otros agentes hipometilantes (decitabina); venetoclax; glasdegib; ivosidenib; y enasidenib.

En los EE. UU., la decitabina y la azacitidina se usan de manera no autorizada en este entorno. En Europa, la decitabina está aprobada para su uso en pacientes que no son aptos para la quimioterapia de inducción intensiva, pero la azacitidina se usa fuera de etiqueta en este contexto.

4.2. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Diagnóstico y manejo de la LMA en adultos: recomendaciones ELN 2017 de un panel internacional de expertos – 2017[23]

Las alternativas de tratamiento para los pacientes no aptos (incluidos los pacientes mayores que no se consideran candidatos para la quimioterapia intensiva) se limitan a la mejor atención de apoyo, el tratamiento de baja intensidad o los ensayos clínicos con medicamentos en investigación. Las opciones de baja intensidad son citarabina en dosis bajas o terapia con agentes hipometilantes dentro de los se incluye la azacitidina a dosis de 75mg/m2 administrados de forma subcutánea en días 1 a 7 cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad.

Tabla 4. Regímenes de atención convencional para el tratamiento de leucemia mieloide aguda

[22] Best Practice. Acute Myeloid Leukaemia. [Internet] [actualizado 21 Abr 22, citado 03 Jul 22]. Disponible en: https://bestpractice.bmj.com/

[23] Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T,et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017 Jan 26;129(4):424-447. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196.

Selected conventional care regimens	
Patients eligible for intensive chemotherapy	
Induction therapy (all ages) ("7+3")*,†,‡	• 3 d of an IV anthracycline: daunorubicin at least 60 mg/m^2; idarubicin 12 mg/m^2; or mitoxantrone 12 mg/m^2, and 7 d of continuous infusion cytarabine (100-200 mg/m^2)
Consolidation therapy‡,§	
Younger patients (18-60/65 y)	
• Favorable-risk genetics	• 2-4 cycles of IDAC (1000-1500 mg/m^2 IV over 3 h q12h, d1-3; or 1000-1500 mg/m^2 IV over 3 h d1-5 or 6)
• Intermediate-risk genetics	• Allogeneic HCT from matched-related or unrelated donor
	• 2-4 cycles of IDAC (1000-1500 mg/m^2 IV over 3 h q12h, d1-3; or 1000-1500 mg/m^2 IV over 3 h d1-5 or 6), or
	• High-dose therapy and autologous HCT
• Adverse-risk genetics	• Allogeneic HCT from matched-related or unrelated donor
Older patients (>60/65 y)	
• Favorable-risk genetics	• 2-3 cycles of IDAC (500-1000 mg/m^2 IV over 3 h q12h, d1-3; or 500-1000 mg/m^2 IV over 3 h d1-5 or 6)
• Intermediate/adverse-risk genetics	• No established value of intensive consolidation therapy; consider allogeneic HCT in patients with low HCT-Comorbidity Index, or investigational therapy
Patients considered not candidates for intensive chemotherapy‖	
Azacitidine¶	75 mg/m^2, SC, d1-7, q4 wk, until progression
Decitabine#	20 mg/m^2, IV, d1-5, q4 wk, until progression
Low-dose cytarabine**	Low-dose cytarabine (20 mg q12h, SC, d1-10, q4 wk; until progression); not recommended in patients with adverse-risk genetics
Best supportive care	Including hydroxyurea; for patients who cannot tolerate any antileukemic therapy, or who do not wish any therapy
Common salvage regimens in patients not responding to a first induction cycle or with relapsed disease who are candidates for intensive therapy	
IDAC†† (with or without anthracycline)	IDAC (1000-1500 mg/m^2 IV over 3 h q12 h, d1-3 [500-1000 mg/m^2 in patients >60 y]; or 1000-1500 mg/m^2 IV over 3 h d1-5 or 6 [500-1000 mg/m^2 in patients >60 y]); with or without daunorubicin 45-60 mg/m^2, IV, d1-3; idarubicin 8-10 mg/m^2, IV, d3-5, or mitoxantrone 8-10 mg/m^2, IV, d1-3
FLAG-IDA‡‡	Fludarabine 30 mg/m^2 IV, d2-6; cytarabine 1500-2000 mg/m^2 IV over 3 h, starting 4 h after fludarabine infusion, d2-6; idarubicin 10 mg/m^2 IV, d2-4; G-CSF 5 μg/kg, SC, d1-5; additional G-CSF may be administered starting 7 d after end of chemotherapy until WBC count >500/uL Consider dose reduction in patients >60 y: fludarabine 20 mg/m^2; cytarabine 500-1000 mg/m^2; idarubicin 8 mg/m^2
MEC	Mitoxantrone 8 mg/m^2, d1-5; etoposide 100 mg/m^2, d1-5; cytarabine 1000 mg/m^2, d1-5
Allogeneic HCT	Consider transplantation for patients with primary refractory disease, for patients in second CR or with major cytoreduction but still active disease following salvage therapy Consider second transplantation under certain conditions (see "Salvage treatment") Perform early HLA typing

Patients should go on clinical trials if possible.

EMA, European Medicines Agency; FLAG-AMSA, FLAG + amsacrine; FLAG-MITO, FLAG + mitoxantrone; q, every; SC, subcutaneously.

*Regimens containing higher doses of cytarabine are generally considered as the best option for patients not responding to a first cycle of "7+3" (see common salvage regimens).

†Older patients (in general >65 y) and patients with adverse genetics are less likely to respond to conventional induction therapy and may receive hypomethylating agents, or, preferably, investigational therapy.

‡Patients, at least those aged 18 to 60 y, with newly diagnosed AML and activating *FLT3* mutations may be considered to receive additional therapy with midostaurin (administered after the chemotherapy).[61]

§Results from assessment of MRD should be taken into account for selecting the appropriate consolidation therapy.

‖For discussion of patients not considered candidates for intensive chemotherapy see first 2 paragraphs of "Current therapy."

¶Approved by FDA and EMA for adult patients who are not eligible for HCT with AML with 20% to 30% blasts and multilineage dysplasia; in addition, approved by EMA for patients who are not eligible for allogeneic HCT with AML with >30% marrow blasts.

#Approved by EMA (not by FDA) for patients with newly diagnosed de novo or secondary AML, who are not candidates for standard induction chemotherapy.

**In some countries used in a dosage of 20 mg/m^2 SC once daily.

††Evidence from pharmacologic studies and clinical trials in first-line treatment indicate that doses higher than 1500 mg/m^2 are above the plateau of the maximal therapeutic effect;[147] single-agent IDAC should not be used in patients relapsing within 6 mo following consolidation with higher doses of cytarabine.

‡‡Idarubicin may be replaced by mitoxantrone 10 mg/m^2, IV, days 2 to 4 (FLAG-MITO); or by amsacrine 100 mg/m^2, days 2 to 4 (FLAG-AMSA).

Leucemia mieloide aguda en pacientes adultos: Guía de práctica clínica de la ESMO para diagnóstico, tratamiento y seguimiento – 2020 [24]

Azacitidina y decitabina son actualmente la primera opción en pacientes con leucemia mieloide aguda no aptos recientemente diagnosticados [II, B]. La guía también menciona

[24] Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Jun;31(6):697-712.

que, dados los efectos moderados de los agentes hipometilantes, el uso de citarabina a dosis baja sigue siendo una alternativa a los agentes hipometilantes en el tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia mieloide aguda que no son elegibles para la quimioterapia de inducción estándar y la consolidación, excepto en pacientes con citogenética de riesgo adverso (Tabla 5)[25], donde citarabina a dosis baja tiene muy poca actividad [II, B].

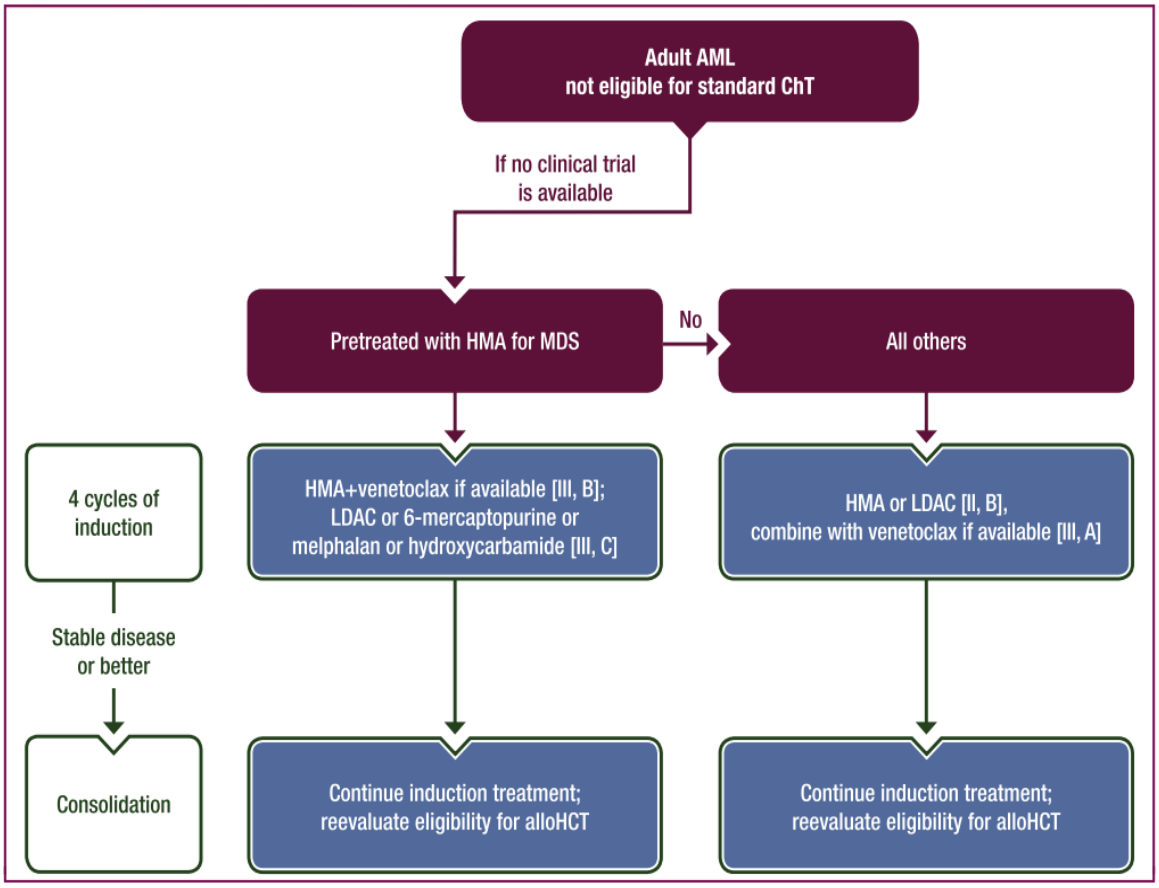


Figura 3. Algoritmo de tratamiento para el tratamiento de primera línea en pacientes con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada que no son elegibles para el tratamiento estándar de inducción y consolidación

Tabla 5. Estratificación de riesgo del European Leukemia-Net 2017 por genética.

[25] Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. Am J Hematol. 2018 Oct;93(10): 1267 - 1291.

Risk category*	Genetic abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*
	inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
	Mutated *NPM1* without *FLT3*-ITD or with *FLT3*-ITD^{low} = allelic ratio < 0.5
	Biallelic mutated *CEBPA*
Intermediate	Mutated *NPM1* and *FLT3*-ITD^{high} = allelic ratio > 0.5
	Wild-type *NPM1* without *FLT3*-ITD or with *FLT3*-ITD^{low} (without adverse-risk genetic lesions)
	t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*
	Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
	t(v;11q23.3); *KMT2A* rearranged
	t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
	inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2,MECOM(EVI1)*
	−5 or del(5q); −7; −17/abn(17p)
	Complex karyotype monosomal karyotype
	Wild-type *NPM1* and *FLT3*-ITD^{high}†
	Mutated *RUNX1*
	Mutated *ASXL1*
	Mutated *TP53*

Directrices de la Sociedad Estadounidense de Hematología para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda recién diagnosticada en adultos mayores – 2020[26]

Se hace referencia al uso de azacitidina en adultos mayores con AML considerados apropiados para la terapia antileucémica pero no para la terapia antileucémica intensiva. El panel de guías de la ASH sugiere usar cualquiera de las opciones al elegir entre la monoterapia con agentes hipometilantes y la monoterapia con dosis bajas de citarabina (recomendación condicional basada en certeza moderada en la evidencia de los efectos).

Para los adultos mayores con leucemia mieloide aguda considerados apropiados para la terapia antileucémica (como agentes hipometilantes [azacitidina y decitabina] o citarabina en dosis bajas) pero no para la terapia antileucémica intensiva, el panel de directrices de la ASH sugiere usar monoterapia con 1 de estos medicamentos en lugar de una combinación de 1 de estos fármacos con otros agentes (recomendación condicional basada en baja certeza en la evidencia de efectos).

[26] Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, Alibhai S, Altman JK, Buckstein R, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. Blood Adv. 2020 Aug 11;4(15):3528-3549.

Recomendaciones del Pan-London Haemato-Oncology – 2020[27]

Para pacientes de edad avanzada sin comorbilidades y un estado funcional menor a 2, considere la quimioterapia de inducción estándar. Para aquellos que no se consideren aptos para la terapia intensiva, considere:

- Agentes en investigación (especialmente si citogenética adversa)
- Azacitidina si cumple con los criterios NICE (especialmente si hay citogenética adversa y blastos 20-30%)
- Citarabina a baja dosis
- Mejor cuidado de apoyo

Recomendaciones del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2022[28]

Se menciona el uso de terapia de baja intensidad (azacitidina o decitabina) en pacientes con edad mayor o igual a 60 años que sean:

- Candidatos a terapia de inducción de remisión intensiva con citogenética de riesgo no favorable como monoterapia [categoría 2B] o en combinación con venetoclax [categoría 2A]. Así mismo se recomienda el uso de venetoclax asociado a dosis bajas de citarabina [categoría 2A].
- No candidatos o aquellos que declinen a la terapia de inducción de remisión intensiva en pacientes con leucemia mieloide aguda (como terapia alternativa) que
    - No presenten mutaciones procesables. Se debe considerar que citarabina a dosis bajas también es una opción terapéutica.
    - Presenten mutación IDH1 o IDH2.

5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

REINO UNIDO

Azacitidina para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos, leucemia mielomonocítica crónica y leucemia mieloide aguda, NICE 2011[29]

El Comité concluyó sobre la base de la evidencia de eficacia clínica y la evidencia de los especialistas clínicos y expertos en pacientes que la azacitidina es un tratamiento clínicamente efectivo para los síndromes mielodisplásicos, la leucemia mielomonocítica crónica y la leucemia mieloide aguda y que en comparación con otras opciones de tratamiento, la azacitidina se asoció con el alivio de la fatiga, menos hospitalizaciones por infecciones, una menor necesidad de transfusiones de sangre y plaquetas y una mayor capacidad para realizar las actividades cotidianas. Por lo cual se recomienda como una opción de tratamiento para adultos que no son elegibles para un trasplante de células madre hematopoyéticas y tienen:

[27] South East London Cancer Alliance, North Central and East London Cancer Alliance. Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines Acute Leukaemias and Myeloid Neoplasms Part 2: Acute Myeloid Leukaemia [actualizado Ene 20, consultado 03 Jul 22]. Disponible en: https://rmpartners.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/01/Pan-London-AML-Guidelines-Jan-2020.pdf
[28] NCCN. Chronic Myeloid Leukemia. Version 3.2022. [Internet] [actualizado 27 Ene 22, consultado 26 Jun 22]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf
[29] IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de nilotinib para el tratamiento de leucemia mieloide crónica con resistencia o intolerancia a imatinib y a dasatinib, sin mutación T315I y ECOG 0-2. Lima, Perú, 2017.

- Síndromes mielodisplásicos de riesgo intermedio-2 y alto según el Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica (IPSS) o
- Leucemia mielomonocítica crónica con 10 a 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo o
- Leucemia mieloide aguda con 20-30% de blastos y displasia multilinaje, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud
- Si el fabricante proporciona azacitidina con el descuento acordado como parte del esquema de acceso del paciente.

PERÚ

Eficacia y seguridad de azacitidina en el tratamiento de leucemia mieloide aguda debut no elegibles para quimioterapia intensa, IETSI 2016[30]

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprobó el uso de azacitidina como alternativa de tratamiento en pacientes con leucemia mieloide aguda debut con conteo de blastos entre 20% y 30% y no elegibles para terapia intensa considerando que según la denominación antigua estos pacientes eran clasificados como síndrome mielodisplásico de riesgo-2 intermedio o alto riesgo cuales sí podrían beneficiarse con el uso de azacitidina en concordancia con el ensayo de Fenaux et al., 2009 cual mostró de manera válida y robusta que el uso de azacitidina mejora la sobrevida global de los pacientes con síndrome mielodisplásico con riesgo intermedio-2 o alto, comparado con el uso de tratamientos convencionales.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

6.1. Revisiones Sistemáticas

Colunga y col (2022)[31] realizaron una revisión sistemática con el objetivo de comparar la efectividad y la seguridad de terapias menos intensivas para adultos mayores con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada no candidatos para terapias intensivas. Diecisiete estudios [doce ECA (2618 pacientes) y cinco estudios no aleatorizados (1523 pacientes)] informaron sobre la supervivencia general, con una mediana de seguimiento que osciló entre 6 y 30 meses. Se identificaron tres fármacos principales (azacitidina (AZA), decitabina (DEC) y citarabina en dosis bajas (LDAC)) utilizados como monoterapia o en combinación con otros agentes, y un total de 9 comparaciones. De las nueve comparaciones, una tuvo evidencia de certeza moderada y mostró poca o ninguna diferencia en la supervivencia entre la monoterapia con azacitidina y la monoterapia con citarabina en dosis bajas (HR 0,69, IC del 95 %: 0,31–1,53, N = 2 ECA, 346 pacientes, I2 56 %, Figura 4).

[30] IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de Azacitidina en el tratamiento de Leucemia Mieloide Aguda debut no elegibles para quimioterapia intensa. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°083-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú, 2016.
[31] Colunga-Lozano LE, Kenji Nampo F, Agarwal A, Desai P, Litzow M, Sekeres MA, Guyatt GH, Brignardello-Petersen R. Less intensive antileukemic therapies (monotherapy and/or combination) for older adults with acute myeloid leukemia who are not candidates for intensive antileukemic therapy: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022 Feb 2;17(2):e0263240.

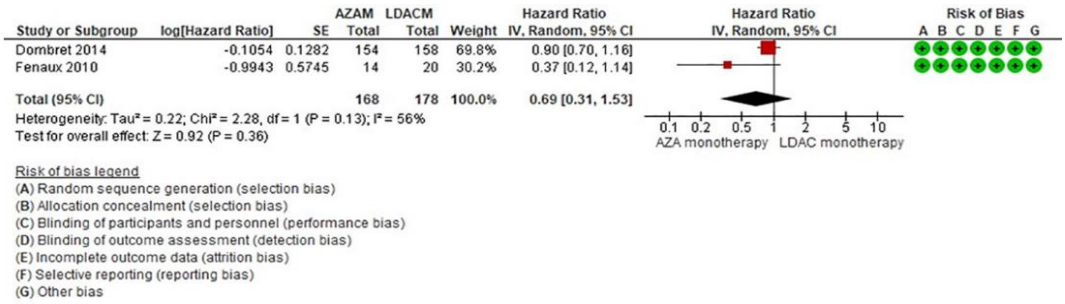


Figura 4. Supervivencia global entre la monoterapia con azacitidina frente a la monoterapia con citarabina a dosis bajas.

La siguiente revisión sistemática realizada por **Stone y Col (2019)**[32] tuvo como objetivo cuantificar los resultados esperados con las terapias actualmente disponibles para pacientes con leucemia mieloide aguda mayores y no aptos (agentes hipometilantes o citarabina en dosis bajas) para proporcionar un punto de referencia de datos que serán útiles en la evaluación de futuros agentes. Se identificó un total de 1822 pacientes, de 16 cohortes en 13 estudios. El análisis se desarrolló en base al uso de agentes hipometilantes respecto a dosis bajas de citarabina, no obteniéndose resultados por separado. La tasa de RC agrupada fue del 15 % (IC del 95 %: 12 %–19 %, I2 = 64%). Según la clase de agente; sin embargo, el metanálisis de la tasa de RC que combinó los dos ensayos aleatorios que compararon agentes hipometilantes con LDAC no reveló una diferencia estadísticamente significativa (p = 0,46). Las características de estos estudios y sus resultados respectivos se resumen en las Tablas 6 y 7.

Tabla 6. Características de los estudios incluidos en en el meta-análisis

Study (primary author, year)	H	N	Age ≥75 (%)	Gender Male (%)	ECOG PS 0/1,2, ≥3 (%)	AML Type DN,S,M[1] (%)	Cytogenetics F,I,A[2] (%)	BM blasts median %	WBC 10^9/L median	Wheatley Group G,S,P[3] (%)
Craddock 2017	Aza	129	NR[4]	42	93,7,0	44,40,16	2,67,30	48[5]	15.6[5]	NR
Dombret 2015	Aza	241[6]	53	58	77,23,0	80,20,0	0,65,35	70	3.1	NR
Passweg 2014	Aza	45	~50[7]	60	76,18,7	NR	NR	NR	NR	NR
Cashen 2010	Dec	55	~50[7]	~50[8]	82,18,0	57,43,0	0,54,46	50	2.7	NR
Kantarjian 2012	Dec	242[9]	39	57	76,24,0	64,36,0	0,64,36	30-50	3.1	NR
Lubbert 2012	Dec	227	38	61	77,22,1	49,51,0	2,58,41	56	4.4	5,22,73
Lubbert 2016	Dec	100	~50[7]	NR	80,20[10]	35,65,0	68,32[11]	NR	NR	NR
Burnett 2007	LDAC	102	49	55	69,18,13	59,27,14	3,74,23	NR	NR	NR
Burnett 2013	LDAC	206	48	58	87,8,4	61,24,15	2,46,51	NR	< 10	3,46,50
Dennis 2015 C1	LDAC	51	51	59	86,10,4	61,29,10	3,74,24	NR	< 10	4,29,67
Dennis 2015 C2	LDAC	51	53	53	82,16,2	63,27,10	3,74,23	NR	< 10	2,33,65
Döhner 2014	LDAC	45	51	56	80,20,0	33,67,0	7,60,33	NR	5.2	2,31,67
Dombret 2015	LDAC	158	53	53	78,22,0	85,15,0	0,66,34	74	2.3	NR
Kantarjian 2012	LDAC	215	39	61	76,24,0	66,34,0	0,63,37	30-50	3.7	NR
Kantarjian 2013	LDAC	26	27	53	70,24,6	47,53,0	11,64,25	NR	NR	NR
Glasdegib	LDAC	38	61	61	53,47,0	47,53,0	8,50,42	NR	NR	NR

All percentages use the number of patients with recorded data as the denominator, percentages may not sum to 100% due to rounding for variables with 3 categories. NR: not recorded; C1: Cohort 1; C2: Cohort 2; PS: Performance Status; BM: Bone Marrow; WBC: White Blood Cell. 1 DN:de novo; S: Secondary; M: High-risk MDS. 2 F: Favourable; I: Intermediate; A: Adverse. 3 G: Good; S: Standard; P: Poor.

[32] Stone A, Zukerman T, Flaishon L, Yakar RB, Rowe JM. Efficacy outcomes in the treatment of older or medically unfit patients with acute myeloid leukaemia: A systematic review and meta-analysis. Leuk Res. 2019 Jul;82:36-42.

Tabla 7. Desenlaces de los estudios incluidos en en el meta-análisis

Study (primary author, year)	Agent	N	CR	ORR	Median RFS (months)	Median OS (months)	60-day mortality
Craddock 2017	Azacitidine	129	NR	22%[1]	12.8[2]	8.9[3]	15%[3]
Dombret 2015	Azacitidine	154	18%	27%	8.6[1]	11.2	17%
Passweg 2014	Azacitidine	45	NR	18%	8.0[2]	6.0	18%
Cashen 2010	Decitabine	55	24%	26%	NR	7.7	20%
Kantarjian 2012	Decitabine	242[4]	16%	26%	8.3	7.7	15%
Lubbert 2012	Decitabine	227	13%	NR	NR	5.5	20%
Lubbert 2016	Decitabine	100	NR	NR	NR	6.6[5]	NR
Burnett 2007	LDAC	102	18%	NR	8.0	3.3	40%
Burnett 2013	LDAC	206	12%	19%	7.5	4.9	26%
Dennis 2015, Cohort1	LDAC	40[6]	16%	30%	9.5[2]	9.0	20%
Dennis 2015, Cohort2	LDAC	40[6]	20%	34%	6.8[2]	9.6	18%
Döhner 2014	LDAC	45	7%	13%	10.0	5.2	18%
Dombret 2015	LDAC	158	24%	26%	9.9[2]	6.4	19%
Kantarjian 2012	LDAC	215	8%	11%	6.7	5.0	20%
Kantarjian 2013	LDAC	26	4%	NR	NR	4.5	27%
Glasdegib	LDAC	38	3%	5%	NR	4.3	37%

ORR: overall response rate (CR + CRi); NR: not recorded; 1 includes marrow CR. 2 calculated amongst patients with either CR or CRi, all other studies consider only CR patients; 3 data from 108 AML patients. 4 includes patients who were pre-selected to receive supportive care, data not presented by pre-selected group in this arm, 12% of the control arm received supportive care. 5 average of decitabine alone and decitabine + ATRA arms. 622 patients were included in both cohorts, each cohort was weighted down to 40 patients for the meta-analysis.

6.2. Ensayos clínicos aleatorizados

Fenaux y Col (2010)[33] realizaron un ensayo de fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado, de grupos paralelos, incluyendo en su análisis del año 2010 a pacientes con 20% o más de blastos en médula ósea o periféricos según una revisión central de médula ósea. Los criterios de elegibilidad adicionales incluyeron la edad mayor o igual de 18 años, el estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 a 2 y una expectativa de vida estimada de 3 meses. Pacientes con enfermedades relacionadas con la terapia; tratamiento previo con azacitidina, decitabina o quimioterapia; o trasplante alogénico planificado de células madre fueron excluidos.
Se administró azacitidina por vía subcutánea (75 mg/m^2/d) durante 7 días de cada ciclo de 28 días, durante al menos seis ciclos. La terapia de mejor soporte incluyó transfusiones de hemoderivados y antibióticos con factor estimulante de colonias de granulocitos para la infección neutropénica. La terapia de dosis bajas de citarabina se administró por vía subcutánea (20 mg/m^2/d) durante 14 días de cada ciclo de 28 días, durante al menos cuatro ciclos. La quimioterapia de inducción intensiva consistió en inducción con citarabina (100 a 200 mg/m^2/d en infusión continua) durante 7 días más daunorrubicina (45 a 60 mg/m^2/d), idarrubicina (9 a 12 mg/m^2/d) o mitoxantrona (8 a 12 mg/m^2/d) durante 3 días. A los pacientes con remisión completa (RC) o remisión parcial se les administró uno o dos cursos de consolidación de la misma terapia citotóxica utilizada para la inducción en dosis reducidas, seguido de la mejor terapia de soporte. El tratamiento con azacitidina o de bajas dosis de citarabina se retrasó según correspondiese para la recuperación del hemograma.

[33] Stone A, Zukerman T, Flaishon L, Yakar RB, Rowe JM. Efficacy outcomes in the treatment of older or medically unfit patients with acute myeloid leukaemia: A systematic review and meta-analysis. Leuk Res. 2019 Jul;82:36-42.

La población del estudio incluyó a 113 pacientes asignados al azar en el estudio original de fase III que cumplían con los criterios de leucemia mieloide aguda de la OMS. De estos, dos pacientes tenían recuentos de médula de 34% y 69%. Los 113 pacientes se incluyeron en este análisis por intención de tratar. La población de eficacia incluyó 55 pacientes asignados aleatoriamente a azacitidina y 58 pacientes asignados aleatoriamente a régimen de cuidado convencional (CCR); de los cuales, 27 (47 %), 20 (34 %) y 11 (19 %) fueron preseleccionados por sus médicos tratantes para recibir solo mejor terapia de soporte, citarabina a dosis bajas y quimioterapia intensiva, respectivamente. El diseño del estudio se muestra en la Figura 5 y las características de los pacientes se resumen en la Tabla 8.

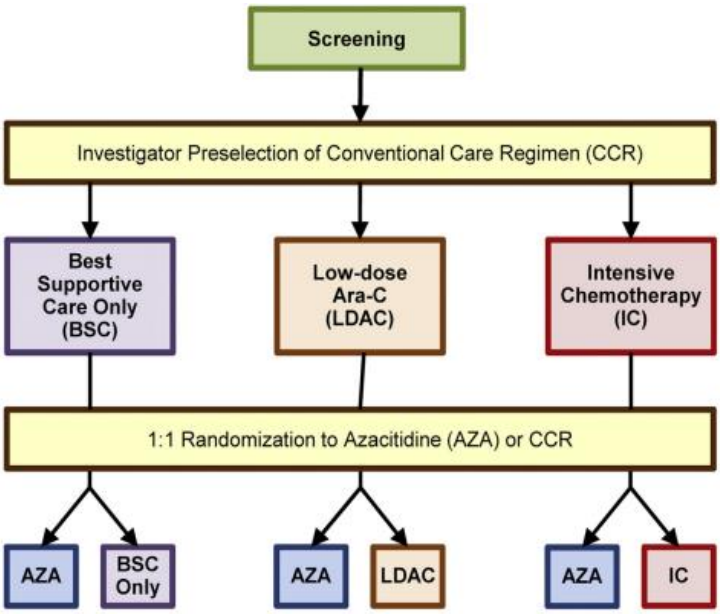


Figura 5. Diseño de estudio de preselección

Supervivencia

Después de una mediana de tiempo de seguimiento de 20,1 meses (rango, 0,03 a 38,4 meses) en todos los pacientes, la sobrevida global fue significativamente mayor en el grupo de azacitidina en comparación con el régimen de terapia convencional (mediana de sobrevida global fue de 24,5 meses (IC del 95 %, 14,6 meses a no alcanzado) y 16,0 meses (IC del 95 %, 11,5 a 17,5 meses), respectivamente (HR 0,47, IC del 95 %, 0,28 a 0,79, p 0,005, Figura 6, Tabla 9). La tasa de sobrevida global a 2 años fue del 50 % en el grupo de azacitidina frente al 16 % en el régimen de terapia convencional (p<0,001).

Los resultados del análisis de preselección mostraron una diferencia significativa en la sobrevida global a favor de la azacitidina (n = 36) versus mejor terapia de soporte (n = 27), con una mediana de sobrevida global de 19,1 frente a 13,4 meses, respectivamente (HR 0,48; IC del 95 %, 0,24 a 0,94; p=0.03).

Tabla 8. Características de los pacientes incluidos en el estudio

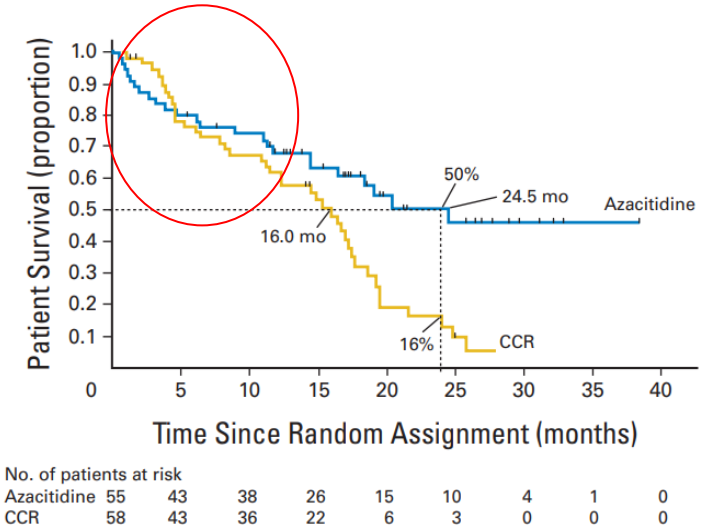
	All Patients (N = 113)				BSC Only (n = 73)				LDAC (n = 34)				Intensive Chemotherapy (n = 16)			
	Azacitidine (n = 55)		CCR (n = 58)		Azacitidine (n = 36)		BSC Only (n = 27)		Azacitidine (n = 14)		LDAC (n = 20)		Azacitidine (n = 5)		Intensive Chemotherapy (n = 11)	
Characteristic	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Age, years																
Median	70		70		70		70		69		71		63		65	
Range	52-80		50-83		52-80		56-81		55-78		56-83		53-78		50-76	
45-54	3	5.5	1	1.7	2	5.6	0		0		0		1	20.0	1	9.1
55-64	12	21.8	9	15.5	7	19.4	3	11.1	3	21.4	3	15.0	2	40.0	3	27.3
65-74	28	50.9	29	50.0	17	47.2	14	51.9	10	71.4	9	45.0	1	20.0	6	54.5
≥ 75	12	21.8	19	32.8	10	27.8	10	37.0	1	7.1	8	40.0	1	20.0	1	9.1
Male	37	67.3	41	70.7	21	58.3	16	59.3	13	92.9	15	75.0	3	60.0	10	90.9
Cytogenetic risk group																
Intermediate	38	69.1	43	74.1	24	66.7	19	70.4	9	64.3	18	90.0	5	100	6	54.5
Normal	19	34.5	33	56.9	13	36.1	12	44.4	5	35.7	15	75.0	1	20.0	6	54.5
Unfavorable	14	25.5	13	22.4	9	25.0	8	29.6	5	35.7	1	5.0	0		4	36.4
Missing	3	5.5	2	3.4	3	8.3	0		0		1	5.0	0		1	9.1
ECOG score																
0	16	29.1	22	37.9	9	25.0	5	18.5	5	35.7	12	60.0	2	40.0	5	45.5
1	35	63.6	34	58.6	23	63.9	21	77.8	9	64.3	7	35.0	3	60.0	6	54.5
2	4	7.3	0		4	11.1	0		0		0		0		0	
Missing	0		2	3.4	0		1	3.7	0		1	5.0	0		0	
Bone marrow blasts, %																
Median	23.0		23.1		22.5		23.0		24.2		22.0		26.0		27.0	
Range	20.0-34.0		13.0-68.9*		20.0-29.4		13.0-29.2*		20.0-34.0		20.0-28.0		22.0-28.0		21.0-68.9	
Transfusion dependent																
Red blood cells	34	61.8	39	67.2	22	61.1	22	81.5	10	71.4	12	60.0	2	40.0	5	45.5
Platelets	15	27.3	10	17.2	9	25.0	4	14.8	5	35.7	6	30.0	1	20.0	0	

Abbreviations: BSC, best supportive care; LDAC, low-dose cytarabine; CCR, conventional care regimen; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.
*One patient (BSC only) had a bone marrow blast count of 13% but was included in the study based on a peripheral blast count of 20%.

No se observaron diferencias significativas para azacitidina versus dosis bajas de citarabina, con una mediana de sobrevida global de 24,5 frente a 17,0 meses, respectivamente (HR 0,37; IC del 95 %, 0,12 a 1,13; P=0,08).

No se alcanzó la mediana de sobrevida global para azacitidina (n = 5) en comparación con los 14,2 meses en el grupo de quimioterapia intensiva (n = 11).

Para los pacientes que no se consideraron aptos para quimioterapia intensiva (es decir, pacientes preseleccionados para mejor terapia de soporte o dosis bajas de citarabina), la sobrevida global fue significativamente mayor con azacitidina (n = 50) que con el régimen de terapia convencional (n = 47; mediana de sobrevida global, 24,5 vs 16,4 meses, respectivamente; HR 0,44 ; IC del 95 %, 0,25 a 0,77; P=0,004), y la tasa de sobrevida global a 2 años fue significativamente mayor para los pacientes tratados con azacitidina (51 % frente a 13 %, respectivamente; P=0,0003). En pacientes con citogenética de riesgo intermedio, la sobrevida global fue significativamente mayor en el grupo de azacitidina (n=38) versus el grupo de régimen convencional (n=43); la mediana de sobrevida global no fue alcanzada en el grupo de azacitidina respecto a los 17,0 meses, del régimen convencional (HR 0,47; IC del 95 %, 0,24 a 0,91; P=0,02), y la tasa de sobrevida global a 2 años fue mayor para el grupo de azacitidina (53 % frente a 23 %, respectivamente, P=0,02).



No. of patients at risk

Azacitidine	55	43	38	26	15	10	4	1	0
CCR	58	43	36	22	6	3	0	0	0

Figura 6. Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia global en pacientes que reciben azacitidina (n = 55) o regímenes de atención convencionales (CCR; n = 58).

Tabla 9. Comparación de la sobrevida global para azacitidina versus régimen de terapia convencional en todos los pacientes y según la preselección del investigador

	All Patients			Azacitidine *v* BSC Only			Azacitidine *v* LDAC			Azacitidine *v* Intensive Chemotherapy		
OS Measure	Azacitidine (n = 55)	CCR (n = 58)	*P*	Azacitidine (n = 36)	BSC Only (n = 27)	*P*	Azacitidine (n = 14)	LDAC (n = 20)	*P*	Azacitidine (n = 5)	Intensive Chemotherapy (n = 11)	*P*
OS, months			.005			.03			.08			.97
Median	24.5	16.0		19.1	13.4		24.5	17.0		NR	14.2	
95% CI	14.6 to NR	11.5 to 17.5		11.2 to NR	5.2 to 17.5		18.4 to NR	14.5 to 25.8		2.7 to NR	10.8 to 24.1	
HR for OS	0.47			0.48			0.37			0.97		
95% CI	0.28 to 0.79			0.24 to 0.94			0.12 to 1.13			0.19 to 5.10		
2-year OS rate, %	50.2	15.9	.001	46.3	0	< .0001	56.3	31.8	.29	60.0	25.0	.19
95% CI	33.8 to 64.5	6.2 to 29.7		27.7 to 63.0			16.4 to 83.3	9.4 to 57.5		12.6 to 88.2	4.1 to 54.8	

Abbreviations: OS, overall survival; CCR, conventional care regimen; BSC, best supportive care; LDAC, low-dose cytarabine; NR, not reached; HR, hazard ratio.

Tasas de respuesta

La tasa de RC morfológica fue del 18 % (10 de 55 pacientes) en el grupo de azacitidina y del 16 % (9 de 58 pacientes) en el grupo de régimen de atención convencional (p=0,80). Se informó RC morfológica en tres (15%) de 20 pacientes tratados con citarabina a dosis bajas, seis (55%) de 11 pacientes tratados con quimioterapia intensiva y ningún paciente tratado con mejor terapia de soporte. RC no se logró en los tres pacientes con leucemia mielomonocítica crónica.

Requerimientos de transfusión

Entre los pacientes con dependencia de transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas al inicio del estudio, una proporción significativamente mayor logró la independencia de transfusiones con azacitidina en comparación con el régimen de atención convencional para glóbulos rojos (41 % frente a 18 %, respectivamente; p=0,04) pero no para plaquetas (53 % frente a 40 %, respectivamente, p=0,69); cuando los pacientes preseleccionados para quimioterapia intensiva se eliminaron del análisis, las tasas respectivas de independencia de transfusión de glóbulos rojos fueron del 44 % frente al 15 %, respectivamente (P=0,01), y las tasas de transfusión de plaquetas fueron del 50% frente

al 40 %, respectivamente (P=0,70). En el análisis de preselección del investigador, sólo la comparación entre azacitidina y dosis bajas de citarabina para la independencia de transfusiones de glóbulos rojos fue significativa (siete de 10 pacientes versus dos de 12 pacientes, respectivamente, lograron la independencia de transfusiones; P < 0,03). La comparación entre azacitidina y quimioterapia intensiva no fue posible debido al bajo número de pacientes.

Hospitalización

Los pacientes tratados con azacitidina tuvieron menos ingresos hospitalarios en comparación con los pacientes tratados con el régimen de atención convencional (3,4 frente a 4,3 ingresos por año-paciente, respectivamente; RR=0,79; IC del 95 %, 0,62 a 1,00; P=0,05) y menos días totales de hospitalización (26,0 frente a 50,9 días por paciente-año, RR=0,48, IC del 95 %, 0,44 a 0,52, P<0,0001). Ésta diferencia se mantuvo aún después de retirar a los pacientes preseleccionados para quimioterapia intensiva, el número de ingresos hospitalarios para los pacientes tratados con azacitidina versus CCR fue de 2,8 frente a 3,5 ingresos por año-paciente (RR 0,80; IC del 95 %, 0,59 a 1,04; P=0,06), y el número total de días de hospitalización fue de 20,7 frente a 31,6 días por paciente-año (RR=0,65; IC 95 %, 0,54 a 0,66; P<0,0001).

Usando el análisis de preselección del investigador, el número de hospitalizaciones por paciente-año no difirió significativamente entre azacitidina y cada uno de los grupos de régimen de atención convencional. Sin embargo, los pacientes tratados con azacitidina requirieron significativamente menos días de hospitalización por paciente-año en comparación con los pacientes tratados con mejor terapia de soporte (P< 0,001), citarabina a dosis bajas (P<0,0001) y quimioterapia intensiva (P<0,0001).

1.1 Estudios observacionales

El estudio realizado por **Michallety col (2014)**[34] evaluó el manejo terapéutico de todos los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico seguidos entre julio de 2007 y septiembre de 2013. Se incluyeron un total de 572 pacientes consecutivos con LMA recién diagnosticada [311 hombres y 261 mujeres] con una mediana de edad de 63 años (rango: 20-92), 406 (71%) eran presentaron enfermedad de novo y 166 (29%) secundaria. Se recogieron datos citogenéticos y de biología molecular completos de todos los pacientes y se diferenció el pronóstico según la clasificación de la European LeukemiaNet. Así, 335 (59%) pacientes fueron desfavorables, 83 (15%) favorables, 48 (8%) en categoría intermedios I y 106 (18%) en categoría intermedia II.

En el subgrupo de población anciana (edad mayor o igual de 65 años) se distinguieron los siguientes grupos:

- **grupo 1:** pacientes con buen pronóstico que recibieron quimioterapia de intensidad moderada dentro o según los protocolos ALFA (N=25, mediana de edad=73 años);
- **grupo 2:** pacientes con mal pronóstico que recibieron azacitidina (N=25, mediana de edad=76 años),

[34] Michallet M, Sobh M, Elhamri M, Monfray J, Labussiere-Wallet, Hayette S,et al. Therapeutic Management of Acute Myeloid Leukemia Patients after Stratification on Age, Prognosis and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Eligibility. Blood 2014; 124 (21): 3691.

- **grupo 3:** pacientes con mal pronóstico que recibieron quimioterapia de intensidad moderada (N=89, mediana de edad=76 años),
- **grupo 4:** pacientes de mal pronóstico que recibieron dosis bajas de Ara-C (N=28, mediana de edad=76 años),
- **grupo 5:** pacientes de mal pronóstico que recibieron otro tratamiento (N=38, mediana de edad=77 años) y finalmente
- **grupo 6:** pacientes con mal pronóstico considerado como paliativo o que no recibió ningún tratamiento (N=49, mediana de edad=77 años).

Después de una mediana de seguimiento de 34 meses (rango: 4-77) para los pacientes sobrevivientes, la probabilidad de sobrevida general (SG) a los 2 años en la población anciana fue del 71%, 37%, 31%, 5%, 21% y 0% para los grupos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 respectivamente (Figura 7). En la población anciana los autores indican que los pacientes con mal pronóstico que recibieron azacitidina tuvieron una supervivencia significativamente mejor en comparación con los que recibieron dosis bajas de citarabina (p = 0,015), con un resultado comparable al de los que recibieron quimioterapia de inducción.

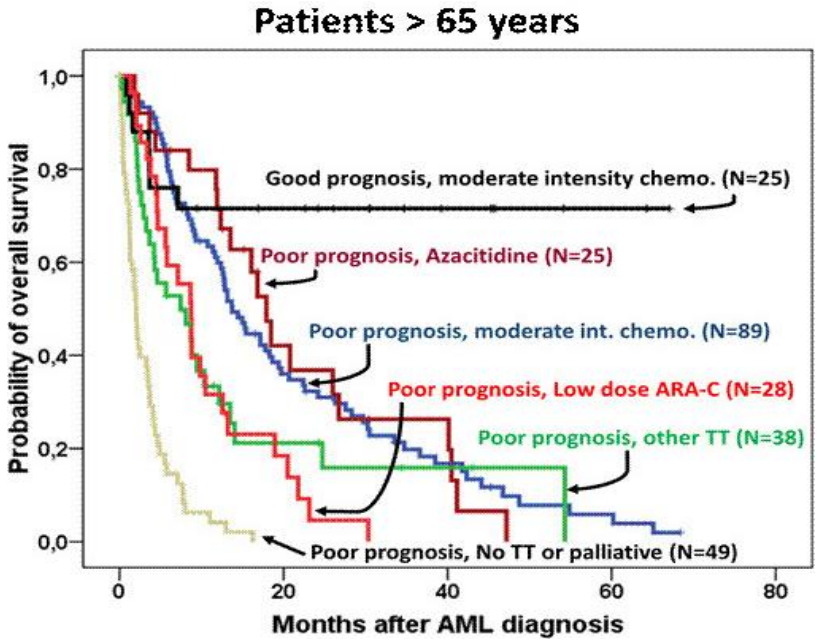


Figura 7. Sobrevida global estratificada según grupo pronóstico y tratamiento.

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1. Revisiones sistemáticas

Infecciones

Colunga y col (2022)[35] en su revisión sistemática no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de shock séptico, neutropenia febril o neumonía respecto a la terapia en baja de dosis de citarabina. Los resultados se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. Infecciones con uso de azacitidina o bajas dosis de citarabina

Comparisons	Relative effects and source of evidence	Absolute effect estimates		Certainty/Quality of evidence	Plain languages summary
		Baseline risk for control group (per 1000)	Difference (95% CI) (per 1000)		
Septic shock					
AZAM vs LDACM	RR 0.65 95% CI 0.16–2.55, based on 389 patients in 1 RCT.	26 per 1000	9 fewer per 1000 (From 22 fewer to 41 more)	Low ⊕⊕○○ (Very serious imprecision)[1]	AZAM compared to LDACM may have little or no effect on septic shock.
Febrile neutropenia					
AZAM vs LDACM	RR 0.93 95% CI 0.68–1.28, based on 389 patients from 1 RCT.	301 per 1000	21 fewer per 1000 (from 96 fewer to 84 more)	Low ⊕⊕○○ (Very serious imprecision)[1]	AZAM compared to LDACM may have little or no effect on febrile neutropenia.
Pneumonia					
AZAM vs LDACM	RR 1.01 95% CI 0.66–1.53, based on 389 patients in 1 RCT.	190 per 1000	2 more per 1000 (From 64 fewer to 100 more)	Low ⊕⊕○○ (Very serious imprecision)[1]	AZAM compared to LDACM may have little or no effect on pneumonia.

Anemia

Al comparar la monoterapia con azacitidina frente a la monoterapia con dosis bajas de citarabina, los investigadores concluyeron que probablemente haya poca o ninguna diferencia en el riesgo de anemia (RR=0,79, IC del 95 % 0,58–1,09, N = 2 ECA, 512 pacientes, I2=17 %, Figura 8)

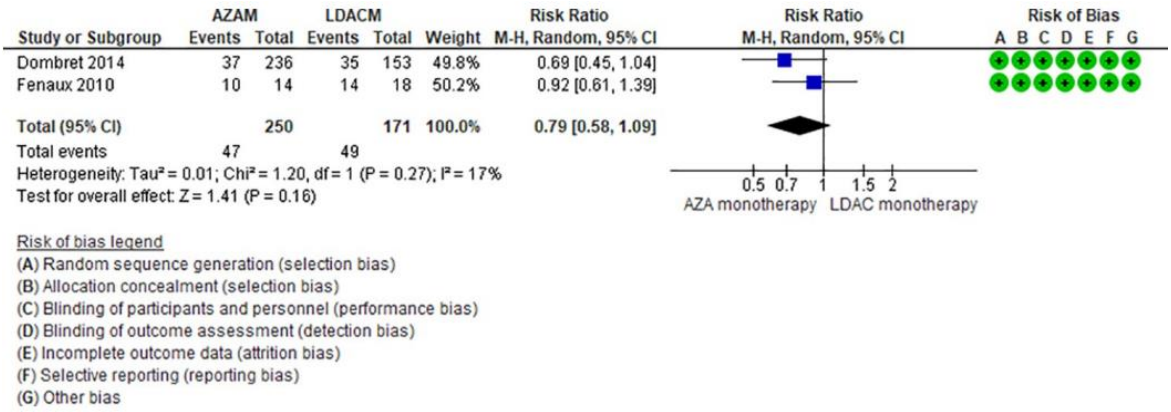


Figura 8. Anemia con uso de azacitidina o dosis bajas de citarabina.

Neutropenia

Al comparar la monoterapia con azacitidina frente a la monoterapia con dosis bajas de citarabina no se encontró diferencia significativa respecto a la incidencia de neutropenia

[35] Colunga-Lozano LE, Kenji Nampo F, Agarwal A, Desai P, Litzow M, Sekeres MA, Guyatt GH, Brignardello-Petersen R. Less intensive antileukemic therapies (monotherapy and/or combination) for older adults with acute myeloid leukemia who are not candidates for intensive antileukemic therapy: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022 Feb 2;17(2):e0263240.

durante la terapia de inducción (RR 1,00, IC 95 % 0,81–1,24, N = 2 ECA, 421 pacientes, I2=0 %, Figura 9)

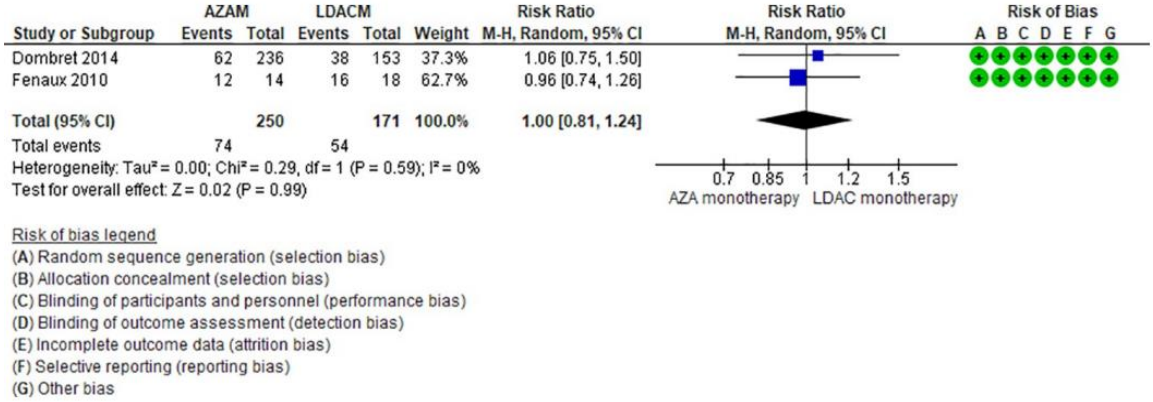


Figura 9. Neutropenia con uso de azacitidina o dosis bajas de citarabina.

Trombocitopenia

Al comparar la monoterapia con azacitidina frente a la monoterapia con dosis bajas de citarabina no se encontró diferencia significativa respecto a la incidencia de trombocitopenia (RR 0.92, 95% CI 0.78–1.07, N = 2 ECAs, 422 pacientes, I2=0%, Figura 10)

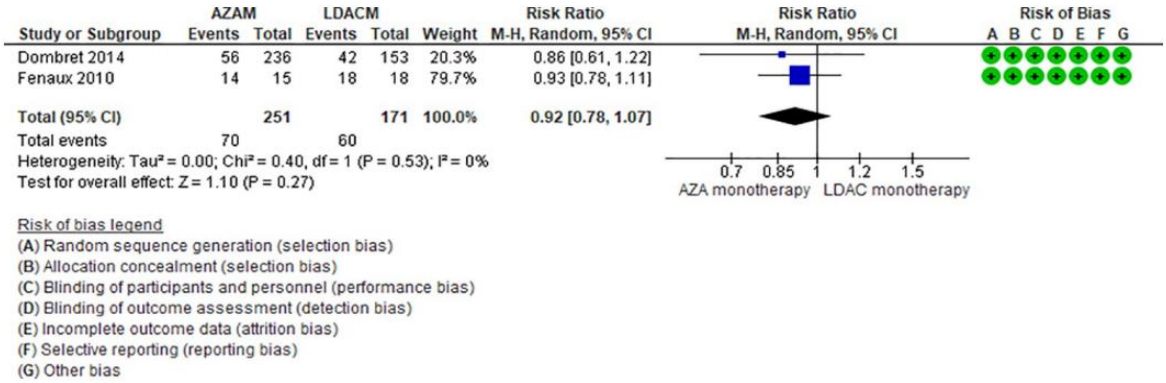


Figura 10. Trombocitopenia con uso de azacitidina o dosis bajas de citarabina.

7.2. Ensayos clínicos controlados aleatorizados

Fenaux y Col (2010)[36] describieron que siete pacientes (dos tratados con azacitidina y cinco tratados con el régimen de atención convencional) se retiraron del ensayo sin recibir tratamiento y no se incluyeron en el análisis de seguridad. Por lo tanto, la población de seguridad incluyó 53 pacientes en cada grupo [25 (47%) asignados a mejor terapia de soporte, 18 (34%) a citarabina a dosis bajas y 10 (19%) asignados a quimioterapia intensiva). Los eventos adversos hematológicos de grado 3 o 4 más comunes (determinados por valores de laboratorio) fueron trombocitopenia, neutropenia y anemia y se describen en la Tabla 11.

[36] Stone A, Zukerman T, Flaishon L, Yakar RB, Rowe JM. Efficacy outcomes in the treatment of older or medically unfit patients with acute myeloid leukaemia: A systematic review and meta-analysis. Leuk Res. 2019 Jul;82:36-42.

Tabla 11. Eventos adversos hematológicos de grado 3 o 4 más comunes determinados por valores de laboratorio que ocurren en pacientes que reciben azacitidina o régimen de atención convencional en la población de seguridad general, por grupo de tratamiento y preselección del investigador.

	All Patients (n = 106)				BSC Only (n = 59)				LDAC (n = 32)				Intensive Chemotherapy (n = 15)			
	Azacitidine (n = 53)		CCR (n = 53)		Azacitidine (n = 34)		BSC Only (n = 25)		Azacitidine (n = 14)		LDAC (n = 18)		Azacitidine (n = 5)		Intensive Chemotherapy (n = 10)	
Adverse Event	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Thrombocytopenia	48	90.6	44	83.0	31	91.2	17	68.0	13	92.9	18	100	4	80.0	9	90.0
Neutropenia	50	94.3	44	83.0	33	97.1	19	76.0	12	85.7	16	88.9	5	100	9	90.0
Anemia	30	56.6	36	67.9	18	52.9	18	72.0	10	71.4	14	77.8	2	40.0	4	40.0

Abbreviations: CCR, conventional care regimen; BSC, best supportive care; LDAC, low-dose cytarabine.

Interrupción de tratamiento por evento adverso

En la población total del estudio, siete pacientes interrumpieron el tratamiento como resultado de eventos adversos, incluidos cuatro pacientes (7,3%) y tres pacientes (5,2%) en los grupos de azacitidina y el régimen de atención convencional, respectivamente.

Uso de antibióticos

Los pacientes del grupo de azacitidina tuvieron una tasa más baja de fiebre que requirió antibióticos intravenosos en comparación con el grupo de régimen de atención convencional (0,6 frente a 1,1 casos por paciente-año, respectivamente; RR=0,51; IC del 95 %, 0,29 a 0,78; P<0.003), no obstante, cuando los pacientes preseleccionados para quimioterapia intensiva se eliminaron del análisis, el RR dejó de ser significativo (0,5 frente a 0,7 casos por paciente-año, respectivamente; RR 0,68; IC del 95 %, 0,35 a 1,24; P=0,18).

En el análisis de preselección del investigador, la diferencia en el uso de antibióticos sólo fue significativa para azacitidina versus bajas dosis de citarabina (0,2 frente a 0,8 casos por paciente-año respectivamente; RR=0,21; IC del 95 %, 0,05 a 0,92; P=0,04).

7.3. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)[37]

El CENAFyT al 10 de Junio de 2022, tiene registrado 95 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo azacitidina, de los cuales 42 (44.2%) fueron considerados de gravedad moderada a grave.

7.4. VigiAccess[38]

En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 2012 hasta el 2022 se recuperaron un total de 13,278 registros que reportaron

[37] MINSA. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. [Internet] [actualizado 02 Feb 22, consultado 16 Feb 22]. Disponible en: https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/
[38] WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [consultado 29 Abr 22]. Disponible en: http://www.vigiaccess.org/

24,855 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento azacitidina, divididos de la siguiente forma:

Nº	WHO-ART TERMINOLOGY	Total
1	Blood and lymphatic system disorders	4031
2	Cardiac disorders	832
3	Congenital, familial and genetic disorders	41
4	Ear and labyrinth disorders	57
5	Endocrine disorders	30
6	Eye disorders	89
7	Gastrointestinal disorders	1890
8	General disorders and administration site conditions	3520
9	Hepatobiliary disorders	289
10	Immune system disorders	223
11	Infections and infestations	3657
12	Injury, poisoning and procedural complications	686
13	Investigations	1985
14	Metabolism and nutrition disorders	681
15	Musculoskeletal and connective tissue disorders	428
16	Neoplasms benign, malignant and unspecified	1584
17	Nervous system disorders	846
18	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	5
19	Product issues	51
20	Psychiatric disorders	229
21	Renal and urinary disorders	598
22	Reproductive system and breast disorders	40
23	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1354
24	Skin and subcutaneous tissue disorders	1047
25	Social circumstances	64
26	Surgical and medical procedures	72
27	Vascular disorders	526
	TOTAL DE REGISTROS	24,855

7.5. Eudrovigilancia[39]

En la base de datos Eudrovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que a junio de 2022 se reportaron 9,033 casos de sospecha de reacciones adversas asociadas a Azacitidina, divididos de la siguiente forma:

[39] EMA. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. EudraVigilance. [Internet] [actualizado 12 Feb 22, consultado 16 Feb 22]. Disponibles en: https://www.adrreports.eu/es/index.html

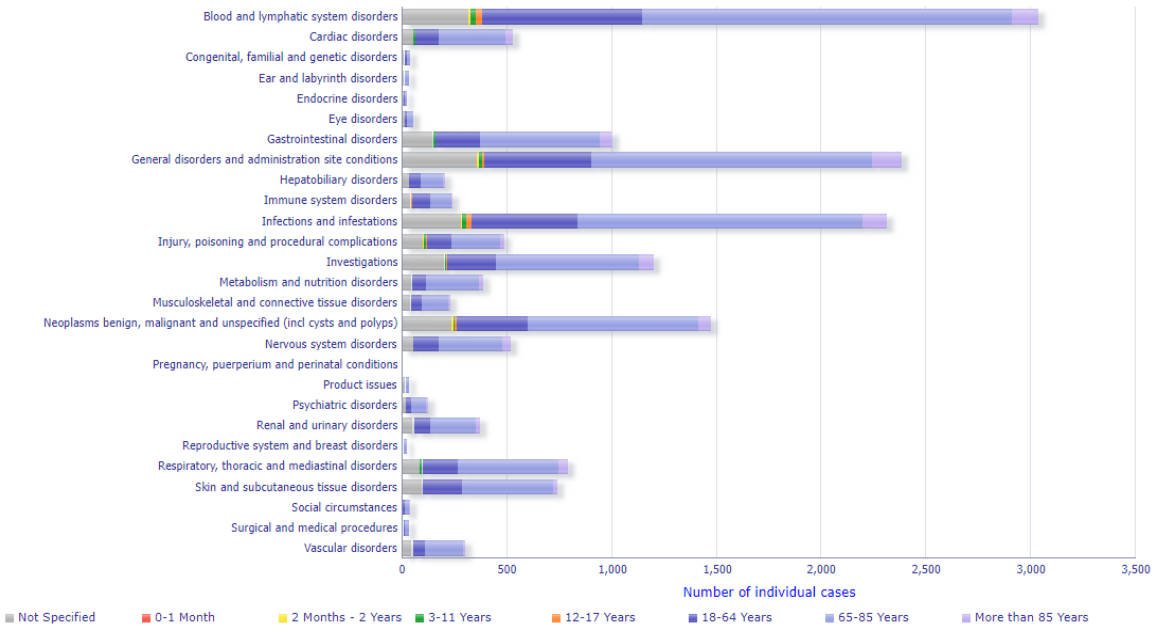


Figura 9. Sospechas de reacciones adversas a azacitidina según EudraVigilance

8. DATOS DE CONSUMO

En la base de datos de disponibilidad de productos farmacéuticos del SISMED, se encuentra disponibilidad de Azacitidina 100 mg inyección en los establecimientos de salud del Instituto nacional de enfermedades neoplásicas (INEN) y en los Institutos regionales de enfermedades neoplásicas (IREN) de Junín y Arequipa del MINSA, donde se consumieron 3932, 1320 y 215 unidades de Azacitidina 100 mg inyección durante el periodo abril 2021 a marzo 2022[40]. Por otro lado, durante el periodo Enero-Diciembre 2021, se consumieron 2382 unidades del medicamento en el Seguro Social de Salud - EsSalud.

Código SAP	Producto Farmacéutico	Unidad de manejo	Establecimiento	Consumo 2021
010350153	Azacitidina 100 Mg	AMP	EsSalud	2382 unidades
25065	Azacitidina 100 Mg	AMP	Instituto nacional de enfermedades neoplásicas	3932 unidades
25065	Azacitidina 100 Mg	AMP	Instituto regional de enfermedades neoplásicas Junín	1320 unidades

[40] MINSA. Gestión de la Información del Sistema Integrado de Suministro Público de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos Y Productos Sanitarios – SISMED. DIGEMID. [Internet] [consultado 31 Mar 22]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/

25065	Azacitidina 100 Mg	AMP	Instituto nacional de enfermedades neoplásicas Arequipa	215 unidades

9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Se reportan los precios brindados por el Seguro Social de Salud – EsSalud y el Ministerio de Salud.

Reporte de Precio de Medicamento

Código SAP	Producto Farmacéutico	Unidad de manejo	2021
			Precio promedio por unidad (S/.)
010350153	Azacitidina 100 Mg (EsSalud)	AMP	224
25065	Azacitidina 100 Mg (MINSA)	AMP	277.76 - 379.69
37301	Citarabina (MINSA)	AMP	12.50 - 17.12

Costo tratamiento por paciente

Institución	Dosis	Costo unitario S/.	Cantidad tratamiento	Costo tratamiento/mes/ paciente S/.	Costo tratamiento/año/ paciente S/.
EsSalud	AZA: 75 mg/m2 (2 ampollas)	448 /d	6 ciclos	3136/ciclo	18,816
MINSA	AZA: 75 mg/m2 (2 ampollas)	555.52 /d - 759.38 /d	6 ciclos	3888.64 - 5315.66/ciclo	23,331.84 - 31,893.96
MINSA	LDAraC: 20mg/m2	12.50 - 17.12 /d	6 ciclos	175 - 239.68/ciclo	1050 - 1438.08

Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), 2022 – Perú

EVALUACIÓN ECONÓMICA DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 013 – 2022 – LC - MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS

Análisis de costo efectividad para Azacitidina 100 mg, Leucemia mieloide aguda con blastos del 20-30%, displasia multilineal o mayores de 75 años o que tienen comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia intensa de inducción.

Conclusiones

Azacitidina

El análisis de costo efectividad desarrollado para Azacitidina, dirigido al tratamiento de pacientes con Leucemia mieloide aguda con blastos del 20-30%, displasia multilineal o mayores de 75 años o que tienen comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia intensa de inducción sea costo efectivo, en base a los resultados de SG recogidos del ensayo clínico "A Survival Study in Patients With High Risk Myelodysplastic Syndromes Comparing Azacitidine Versus Coventional Care" y los costos de tratamiento estimados para cada alternativa, muestra que el costo incremental por AVG en un paciente, para un escenario base, asciende a S/ 24,199.60 y, comparándolo con el límite superior del umbral de costo efectividad (4.4 UIT o S/ 20,240 por AVG), se observa que el medicamento no es costo efectivo. Así mismo, según el análisis de sensibilidad desarrollado, se aprecia que en el único escenario analizado (base) el medicamento no presenta evidencia de ser costo efectivo. Además, según lo mencionado en el estudio realizado por Fenaux et al. (2010), los resultados obtenidos en el ensayo clínico no fueron significativos, debido a que el número de pacientes analizados en el grupo de interés fue muy reducido.

Respecto a la estimación de las condiciones requeridas para la costo efectividad, empleando el límite superior del umbral como punto de referencia, se observa que Azacitidina podrá ser considerado un medicamento costo efectivo siempre que el costo de tratamiento con esta alternativa se reduzca en 15%, limitándose así la probabilidad de que cumpla los requerimientos para posicionarse por debajo del umbral de costo efectividad.

Por lo tanto, en base a los resultados del análisis de costo efectividad; al análisis de la sensibilidad de los resultados; las estimaciones de costos y precios máximos para la costo-efectividad, se concluye que no se halla evidencia alguna que permita sostener que Azacitidina, dirigido al tratamiento de pacientes con Leucemia mieloide aguda con blastos del 20-30%, displasia multilínea o mayores de 75 años o que tienen comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia intensa de inducción sea costo efectivo.

10. RESUMEN

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) del Ministerio de Salud solicita la inclusión de Azacitidina 100 mg Inyección a la Lista Complementaria de Medicamentos para Enfermedades Neoplásicas para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda con blastos del 20-30%, displasia multilineal o mayores de 75 años o que tienen comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia intensa de inducción. En la solicitud no se reporta el número de casos al año.

La leucemia mieloide aguda (LMA) comprende un grupo heterogéneo de cánceres de células sanguíneas agresivos que surgen de la transformación maligna de las células precursoras mieloides. Esta transformación da como resultado uno o más clones de células anormales que pueden proliferar, pero que tienen bloqueada su capacidad para diferenciarse en células sanguíneas maduras y sufrir muerte celular programada (apoptosis).

Para el año 2022, según la base de datos SEER del instituto nacional del cáncer de Estados Unidos se estimó una incidencia de 20,050 nuevos casos catalogados como el 1.0% de todos los tipos de cáncer esperados, de los cuales 11,540 se estima que fallecerán, siendo la sobrevida relativa estimada a los 5 años de 30.5% durante el período 2012-2018 con una mediana de edad al diagnóstico y de muerte de 68 años y 73 años respectivamente. En Perú, la casuística del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) revela que entre los años 2000 y 2009 se han recibido un promedio de 153 casos de LMA por año.

Los objetivos deben establecerse en discusiones entre el paciente y los médicos. Al establecer los objetivos de la atención, se deben considerar la aptitud médica ("medical fitness"), la edad, las características de las células leucémicas y los valores y preferencias individuales. Para la mayoría de los pacientes médicamente aptos, el objetivo de la atención es lograr una supervivencia a largo plazo con posibilidad de curación y se recomienda la terapia de inducción a la remisión con una infusión continua de citarabina durante siete días más una antraciclina (daunorrubicina , idarrubicina) durante tres días (denominada "terapia 7+3"). Para la mayoría de los pacientes médicamente no aptos que no son frágiles, el objetivo es lograr una remisión como la forma más eficaz de aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida o prolongar la supervivencia. El manejo de pacientes frágiles debe centrarse principalmente en brindar cuidados de apoyo para mejorar la calidad de vida al disminuir los síntomas causados por la LMA y las condiciones comórbidas. En estos pacientes los objetivos principales son el alivio de los síntomas y una mejor calidad de vida a través de la atención de apoyo que incluye transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, antibióticos para tratar infecciones, apoyo con factores de crecimiento y corrección de coagulopatías.

Azacitidina se encuentra autorizado por la EMA para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) con 20-30% de blastos y displasia multilinaje, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y LMA con > 30% de blastos medulares según la clasificación de la OMS. Mas no se encuentra autorizado por la FDA. El Comité de Expertos de la OMS señaló que, a pesar de la importante necesidad insatisfecha de una terapia eficaz para la leucemia mieloide aguda en pacientes que no son aptos para la quimioterapia de inducción intensiva, el impacto clínico de la Azacitidina inyectable en la supervivencia es pequeño en comparación con otros medicamentos enumerados en la lista de medicamentos esenciales, como la citarabina y la daunorrubicina.

Los sumarios incluidos en el análisis del presente informe, refieren que la citarabina subcutánea de dosis baja y el uso de Azacitidina se menciona dentro del apartado de pacientes con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada no aptos para recibir quimioterapia intensiva estándar (p. ej., debido a la edad, fragilidad, comorbilidades) como una de las opciones de primera línea de las terapias de baja intensidad.

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) incluidas en el análisis del presente informe, refieren que las alternativas de tratamiento para los pacientes no aptos (incluidos los pacientes mayores que no se consideran candidatos para la quimioterapia intensiva) se limitan a la mejor atención de apoyo, el tratamiento de baja intensidad o los ensayos clínicos con medicamentos en investigación. Las opciones de baja intensidad son citarabina en dosis bajas o terapia con agentes hipometilantes dentro de los se incluye la Azacitidina hasta la progresión de la enfermedad.

Las Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS), incluidas en el análisis del presente informe, refieren que el uso de terapia de baja intensidad (Azacitidina o decitabina) en pacientes con edad mayor o igual a 60 años que sean: Candidatos a terapia de inducción de remisión intensiva con citogenética de riesgo no favorable como monoterapia [categoría 2B] o en combinación con venetoclax [categoría 2A] y en No candidatos o aquellos que declinen a la terapia de inducción de remisión intensiva en pacientes con leucemia mieloide aguda (como terapia alternativa) que no presenten mutaciones procesables, en los cuales se considerar que citarabina a dosis bajas también es una opción terapéutica.

Colunga y col (2022) realizaron una revisión sistemática con el objetivo de comparar la efectividad y la seguridad de terapias menos intensivas para adultos mayores con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada no candidatos para terapias intensivas. De las comparaciones, una tuvo evidencia de certeza moderada y mostró poca o ninguna diferencia en la supervivencia entre la monoterapia con Azacitidina y la monoterapia con citarabina en dosis bajas (HR 0,69, IC del 95 %: 0,31–1,53, N = 2 ECA, 346 pacientes, I2 56 %).

Fenaux y Col (2010) realizaron un ensayo de fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado, de grupos paralelos, incluyendo en su análisis del año 2010 a pacientes con 20% o más de blastos en médula ósea o periféricos según una revisión central de médula ósea. Después de una mediana de tiempo de seguimiento de 20,1 meses (rango, 0,03 a 38,4 meses) en todos los pacientes, la sobrevida global fue significativamente mayor en el grupo de Azacitidina en comparación con el régimen de terapia convencional (mediana de sobrevida global fue de 24,5 meses (IC del 95 %, 14,6 meses a no alcanzado) y 16,0 meses (IC del 95 %, 11,5 a 17,5 meses), respectivamente (HR 0,47, IC del 95 %, 0,28 a 0,79, p 0,005). La tasa de sobrevida global a 2 años fue del 50 % en el grupo de Azacitidina frente al 16 % en el régimen de terapia convencional (p<0,001). No se observaron diferencias significativas para Azacitidina versus dosis bajas de citarabina, con una mediana de sobrevida global de 24.5 frente a 17.0 meses, respectivamente (HR 0,37; IC del 95 %, 0,12 a 1,13; P=0,08).

Para los pacientes que no se consideraron aptos para quimioterapia intensiva (es decir, pacientes preseleccionados para mejor terapia de soporte o dosis bajas de citarabina), la sobrevida global fue mayor con Azacitidina (n = 50) que con el régimen de terapia convencional (n = 47; mediana de sobrevida global, 24,5 vs 16,4 meses, respectivamente; HR 0,44 ; IC del 95 %, 0,25 a 0,77; P=0,004), y la tasa de sobrevida global a 2 años fue significativamente mayor para los pacientes tratados con Azacitidina (51 % frente a 13 %, respectivamente; P=0,0003). En pacientes con citogenética de riesgo intermedio, la sobrevida global fue significativamente mayor en el grupo de Azacitidina (n=38) versus el grupo de régimen convencional (n=43); la mediana de sobrevida global no fue alcanzada en el grupo de Azacitidina respecto a los 17,0 meses, del régimen convencional (HR 0,47; IC del 95 %, 0,24 a 0,91; P=0,02), y la tasa de sobrevida global a 2 años fue mayor para el grupo de Azacitidina (53 % frente a 23 %, respectivamente, P=0,02).

La tasa de RC morfológica fue del 18 % (10 de 55 pacientes) en el grupo de Azacitidina y del 16 % (9 de 58 pacientes) en el grupo de régimen de atención convencional (p=0,80). Se informó RC morfológica en tres (15%) de 20 pacientes tratados con citarabina a dosis bajas.

Entre los pacientes con dependencia de transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas al inicio del estudio, una proporción mayor logro en la independencia de transfusiones con Azacitidina en comparación con el régimen de atención convencional para glóbulos rojos (41 % frente a 18 %, respectivamente; p=0,04) pero no para plaquetas (53 % frente a 40 %, respectivamente, p=0,69); cuando los pacientes preseleccionados para quimioterapia intensiva se eliminaron del análisis, las tasas respectivas de independencia de transfusión de glóbulos rojos fueron del 44 % frente al 15 %, respectivamente (P=0,01), y las tasas de transfusión de plaquetas fueron del 50% frente al 40 %, respectivamente (P=0,70). En el análisis de preselección del investigador, sólo la comparación entre Azacitidina y dosis bajas de citarabina para la independencia de transfusiones de glóbulos rojos fue significativa (siete de 10 pacientes versus dos de 12 pacientes, respectivamente, lograron la independencia de transfusiones; P < 0,03).

Los pacientes tratados con Azacitidina tuvieron menos ingresos hospitalarios en comparación con los pacientes tratados con el régimen de atención convencional (3,4 frente a 4,3 ingresos por año-paciente, respectivamente; RR=0,79; IC del 95 %, 0,62 a 1,00; P=0,05) y menos días totales de hospitalización (26,0 frente a 50,9 días por paciente-año, RR=0,48, IC del 95 %, 0,44 a 0,52, P<0,0001). Ésta diferencia se mantuvo aún después de retirar a los pacientes preseleccionados para quimioterapia intensiva, el número de ingresos hospitalarios para los pacientes tratados con Azacitidina versus CCR fue de 2,8 frente a 3,5 ingresos por año-paciente (RR 0,80; IC del 95 %, 0,59 a 1,04; P=0,06), y el número total de días de hospitalización fue de 20,7 frente a 31,6 días por paciente-año (RR=0,65; IC 95 %, 0,54 a 0,66; P<0,0001). Los pacientes tratados con Azacitidina requirieron significativamente menos días de hospitalización por paciente-año en comparación con los pacientes tratados con mejor terapia de soporte (P< 0,001), citarabina a dosis bajas (P<0,0001) y quimioterapia intensiva (P<0,0001).

El estudio realizado por Michallety col (2014) evaluó el manejo terapéutico de todos los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico seguidos entre julio de 2007 y septiembre de 2013. Se incluyeron un total de 572 pacientes consecutivos con LMA recién diagnosticada. Después de una mediana de seguimiento de 34 meses (rango: 4-77) los autores indican que los pacientes con mal pronóstico que recibieron Azacitidina tuvieron una supervivencia mejor en comparación con los que recibieron dosis bajas de citarabina (p = 0,015), con un resultado comparable al de los que recibieron quimioterapia de inducción.

Colunga y col (2022) en su revisión sistemática no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de shock séptico, neutropenia febril o neumonía respecto a la terapia en baja de dosis de citarabina. Tampoco se encontraron diferencias en anemia, neutropenia y trombocitopenia.

En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 2012 hasta el 2022 se recuperaron un total de 13,278 registros que reportaron 24,855 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento Azacitidina, y en la base de datos Eudrovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que a junio de 2022 se reportaron 9,033 casos de sospecha de reacciones adversas asociadas a Azacitidina.

En la base de datos de disponibilidad de productos farmacéuticos del SISMED, se encuentra disponibilidad de Azacitidina 100 mg inyección en los establecimientos de salud del Instituto nacional de enfermedades neoplásicas (INEN) y en los Institutos regionales de enfermedades neoplásicas (IREN) de Junín y Arequipa del MINSA, donde se consumieron 3932, 1320 y 215 unidades de Azacitidina 100 mg inyección durante el periodo abril 2021 a marzo 2022. Por otro lado, durante el periodo Enero-Diciembre 2021, se consumieron 2382 unidades del medicamento en el Seguro Social de Salud - EsSalud.

El costo de tratamiento con Azacitidina por paciente asciende a 18,816 en el Seguro Social de Salud EsSalud y entre 23,331.84 a 31,893.96 soles en el Ministerio de Salud respectivamente. Mientras que el costo de dosis bajas de citarabina asciende a un valor entre 1,050 y 1,438.08 soles. Así mismo, a consideración del Comité Técnico se procedió a realizar la Evaluación económica de Tecnología Sanitaria N.º 013 – 2022 – LC - medicamentos oncológicos, la cual concluye que, "en base a los resultados del análisis de costo efectividad; al análisis de la sensibilidad de los resultados; las estimaciones de costos y precios máximos para la costo-efectividad, se concluye que no se halla evidencia alguna que permita sostener que Azacitidina, dirigido al tratamiento de pacientes con Leucemia mieloide aguda con blastos del 20-30%, displasia multilínea o mayores de 75 años o que tienen comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia intensa de inducción sea costo efectivo".

11. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Azacitidina 100 mg Inyección para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia mieloide aguda con blastos del 20-30% y displasia multilíneal o con comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia intensa e inducción o mayores de 75 años, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en la Lista Complementaria del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a que no se halla evidencia alguna que permita sostener que Azacitidina sea costo efectivo .

ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	**Árbol de búsqueda Resultados** ("AML"[All Fields] OR ("leukemia, myeloid, acute"[MeSH Terms] OR ("leukemia"[All Fields] AND "myeloid"[All Fields] AND "acute"[All Fields]) OR "acute myeloid leukemia"[All Fields] OR ("acute"[All Fields] AND "myeloid"[All Fields] AND "leukemia"[All Fields])) OR ("leukemia, myeloid, acute"[MeSH Terms] OR ("leukemia"[All Fields] AND "myeloid"[All Fields] AND "acute"[All Fields]) OR "acute myeloid leukemia"[All Fields] OR ("acute"[All Fields] AND "myeloid"[All Fields] AND "leukaemia"[All Fields]) OR "acute myeloid leukaemia"[All Fields]) OR ("acute myeloid leukemia"[All Fields] OR ("leukemia, myeloid, acute"[MeSH Terms] OR "Familial Acute Myeloid Leukemia with Mutated Cebpa"[Supplementary Concept] OR "leukemia, monocytic, acute"[MeSH Terms]))) AND ("Azacitidine"[MeSH Terms] OR "Azacitidine"[All Fields] OR "azacytidine"[All Fields] OR ("Azacitidine"[MeSH Terms] OR "Azacitidine"[All Fields]) OR "Azacitidine"[MeSH Terms]) AND ("Citarabine"[All Fields] OR ("cytarabin"[All Fields] OR "Cytarabine"[MeSH Terms] OR "Cytarabine"[All Fields]) OR "ARAC"[All Fields] OR "ARA-C"[All Fields] OR "Cytarabine"[MeSH Terms]) *Resultados: 863* *Revisiones Sistemáticas: 31* *Ensayos clínicos:27*	Sumarios: 4 GPC: 6 ETS: 10 Revisiones sistemáticas: 2 Ensayos clínicos: 1 Estudios observacionales: 1
DYNAMED	Thyroid caner Resultados: 02	
UPTODATE	"Thyroid cancer" Resultados: 2	
BEST PRACTICE	"Thyroid cancer" Resultados:1	
HAS	Lenvatinib, Sorafenib, Thyroid cancer Resultados: 2	
CADTH	Lenvatinib, Sorafenib, Thyroid cancer Resultados: 2	
NICE	Lenvatinib, Sorafenib, Thyroid cancer Resultados: 1	
NCCN	Lenvatinib, Sorafenib, Thyroid cancer Resultados: 1	
BUSQUEDA MANUAL	Lenvatinib, Sorafenib, Thyroid cancer Resultados: 4	