



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 083 –SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE AZACITIDINA EN EL TRATAMIENTO DE
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DEBUT NO ELEGIBLES PARA
QUIMIOTERAPIA INTENSA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS- SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS- DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Noviembre, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-EsSalud
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-EsSalud
- 3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-EsSalud
4. Patricia Pimentel Álvarez – Asesora clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-EsSalud
- 5. Javier Ponce Terashima - Médico Consultor-IETSI- ESSALUD
6. Kim Hoffman - Ph.D. Consultor-IETSI- ESSALUD
7. Matilde Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
- 8. Hugo Ríos Díaz - Médico Hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

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.

LISTA DE ABREVIATURAS

ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAB	French-American-British
FDA	Food and Drug Administration
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
GRADE Evaluation	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de Confianza
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organización Mundial de la Salud
RC	Remisión Completa
RR	Riesgo Relativo
SMD	Síndrome mielodisplásico



CONTENIDOS

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
A.	ANTECEDENTES	7
B.	ASPECTOS GENERALES	8
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	10
III.	METODOLOGÍA.....	12
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
D.	EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA.....	13
IV.	RESULTADOS	15
A.	GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	16
B.	REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS	17
C.	EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS	17
D.	ENSAYOS CLÍNICOS	21
V.	DISCUSIÓN	29
VI.	CONCLUSIONES	34
VII.	RECOMENDACIONES.....	36
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	37
	ANEXOS	40



I. RESUMEN EJECUTIVO

– El objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad de Azacitidina para su uso en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda no elegibles para quimioterapia intensa.

– La leucemia mieloide aguda es un trastorno clonal heterogéneo que involucra una proliferación y diferenciación anormal de las células madre hematopoyéticas. La incidencia aumenta con la edad, siendo más frecuentemente diagnosticada entre los 65 y 74 años de edad, y su pronóstico es bastante pobre en adultos mayores.

– En la bibliografía identificada, existe muy limitada cantidad de evidencia sobre azacitidina en pacientes con leucemia mieloide aguda. El único ensayo controlado aleatorizado de fase III de azacitidina en leucemia mieloide aguda (AZA-AML-001) fue en pacientes mayores de 65 años con buen estado funcional, citogenética intermedia o pobre, y conteo de blastos mayor a 30%. En este ensayo no se encontró una diferencia significativa en sobrevida global entre aquellos que recibieron azacitidina y los que recibieron cuidados convencionales. Asimismo, la dependencia transfusional fue similar en ambos grupos. Tanto azacitidina como el régimen de cuidados convencionales presentaron mejoras en los puntajes de calidad de vida. El puntaje con significancia clínica sólo se observó para el grupo de cuidados convencionales.

– La evidencia del ECA de fase III AZA-AML-001 no apoya el uso de azacitidina en el tratamiento de LMA. No obstante, es preciso notar que la población de dicho estudio no incluye a los pacientes con LMA con conteo de blastos entre 20% y 30% lo cuales eran anteriormente clasificados como pacientes con síndrome mielodisplásico, pero ahora, de acuerdo con la nueva clasificación de la OMS, forman parte de la clasificación de LMA. Así, el estudio AZA-LMA-001 no evalúa el uso de azacitidina en los pacientes con LMA con conteo de blastos entre 20% y 30%, los cuales ya han sido estudiados previamente en ensayos en población con síndrome mielodisplásico (con la antigua clasificación). Sin embargo, los expertos hematólogos entre los autores del presente dictamen preliminar, indicaron que este tipo de pacientes con conteos de 20% a 30% eran considerados en la antigua definición como síndrome mielodisplásico, y apuntaron que esta población ha sido incluida en el Dictamen Preliminar 028-IETSI-ESSALUD-2016 donde se aprueba azacitidina en síndrome mielodisplásico de riesgo-2 intermedio o alto riesgo. Con ello, los especialistas opinaron que dada la nueva clasificación de LMA, aquellos pacientes con conteo de blastos entre 20% y 30% sí podrían beneficiarse del uso de



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 083 –SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE AZACITIDINA EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DEBUT
NO ELEGIBLES PARA TERAPIA INTENSA

azacitidina en concordancia con el dictamen preliminar 028-IETSI-ESSALUD-2016.

- La opinión de expertos se condice además con la evidencia de un análisis por subgrupo del estudio AZA-001, y con la evaluación de tecnología sanitaria de NICE identificadas. Así, en el análisis por sub-grupo se encontró que el uso de azacitidina en pacientes con conteo de blastos entre 20% y 30% ofrece a dichos pacientes un beneficio reflejado en la sobrevida global y la independencia transfusional. Por su parte, la evaluación de tecnología sanitaria de NICE concluye que azacitidina es una opción de tratamiento en pacientes con LMA con conteo de blastos entre 20% y 30% no elegibles para trasplante de medula ósea.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba 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, según lo establecido en el anexo 1. El periodo de vigencia de este dictamen es de dos años y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen presenta la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de azacitidina en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda debut, no tributarios a trasplante. De acuerdo con la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, el médico José Manuel Málaga Zenteno de la Red Asistencial Arequipa ha hecho llegar al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) la solicitud de uso fuera del petitorio de colestiramina según la pregunta PICO mostrada a continuación:

P	Paciente con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda en primera línea de tratamiento en pacientes mayores de 65 años
I	Azacitidina a la dosis de 75 mg/m ² /día por 07 días en cada ciclo de tratamiento de 28 días hasta seis ciclos según evaluación.
C	Quimioterapia intesa con Citarabina y Daunorubicina o quimioterapia con baja dosis de citarabina o mejor terapia de soporte con transfusiones de eritrocitos o plaquetas y filgrastim en neutropenia febril.
O	Se requiere aumentar la sobrevida global y obtener una sobrevida global a 2 años de 51%. También se quiere obtener una buena tolerancia en este paciente anciano así como obtener menos días de hospitalización y menos transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones técnicas con los especialistas, Dr. Juan Ramón Navarro Cabrera, Dr. José Untama Flores y Dr. Hugo Ríos Díaz del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, médicos asistenciales, incluidos en el equipo redactor del presente dictamen, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

P	Pacientes con Leucemia mieloide aguda debut no tributario a quimioterapia intensa
I	Azacitidina 75 mg/m ² /día x 7 días c/28 días
C	Terapia de soporte
O	Sobrevida global, Calidad de vida



B. ASPECTOS GENERALES

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un trastorno clonal heterogéneo que involucra una proliferación y diferenciación anormal de las células madre hematopoyéticas. La incidencia aumenta con la edad, siendo más frecuentemente diagnosticada entre los 65 y 74 años de edad, con una mediana de edad de diagnóstico de 67 años(1), y es la leucemia más frecuente en adultos (2).

Aunque los avances en el tratamiento de la LMA han llevado a mejoras significativas en los desenlaces para pacientes jóvenes, el pronóstico en los adultos mayores, que son la mayoría de casos, sigue siendo pobre (1,3).

La LMA surge *de novo* en pacientes previamente sanos, en la mayoría de casos. Sin embargo, otras formas surgen como consecuencia de una terapia previa (exposición a radiación, agentes alquilantes, topoisomerasas II) (4), o en pacientes con trastorno hematológico de fondo.

La mayoría de pacientes se presenta con una combinación de leucocitosis y signos de falla medular, como anemia y trombocitopenia. Síntomas comunes son fatiga, anorexia y pérdida de peso. En la base de datos nacional de los Estados Unidos, se ha reportado que la sobrevida a los 5 años declina drásticamente con la edad, de 39% en personas menores de 65 años, a 8.5% en aquellos entre 65–74 años, a <2% en las personas de 75 años o más (1).

La LMA se diagnostica por la presencia de 20% o más de blastos en la médula ósea o lámina periférica(5). El diagnóstico también se puede establecer con la presencia de infiltrado de tejido extramedular, o documentación de traslocación t(8;21), inversión inv(16) o t(15;17), en el contexto clínico apropiado, independiente del porcentaje de blastos(6).

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incorpora información genética con morfología, inmunofenotipo, y presentación clínica, para definir seis tipos principales de enfermedad: LMA con anomalías genéticas recurrentes; LMA con características relacionadas a mielodisplasia; LMA relacionada a terapia; LMA no



especificada; sarcoma mieloide; y proliferación mieloide relacionada a síndrome de Down (6).

El estado físico o la fragilidad son determinantes clave en valorar si se le debe ofrecer quimioterapia de inducción a un paciente, debido al potencial de toxicidad de esta terapia(7). Sin embargo, no existe un algoritmo o criterios estandarizados para decidir si un paciente es o no elegible para quimioterapia de inducción. En la mayoría de ensayos clínicos, los criterios de selección para inclusión de pacientes no aptos o no elegibles para quimioterapia de inducción no mencionan explícitamente la definición.

La edad avanzada y un pobre estado funcional han sido asociados a menores tasas de remisión completa y disminución en la sobrevida global(8,9). El estado funcional se cuantifica mediante la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), que mide el nivel de funcionamiento en términos de la capacidad que tiene el paciente de cuidarse de sí mismo, actividad diaria, y capacidad física. Otros estudios han encontrado que hay otras variables clínicas más que la edad en sí, que contribuyen en mayor medida al riesgo incrementado de muerte relacionada al tratamiento(10). La LMA relacionada a tratamiento previo y la LMA asociada a malignidad hematológica previa también están asociadas a un peor pronóstico (11). Los cambios citogenéticos han resultado ser factores pronósticos importantes de remisión completa y sobrevida global (12). De modo que cada vez es más claro que la edad por sí misma no es una manera precisa de determinar si un paciente es apto o elegible para quimioterapia de inducción. Se han desarrollado instrumentos que puedan definir mejor esta población y dar recomendaciones más fundamentadas sobre la elección de tratamiento(13), sin embargo, su aplicación rutinaria aún no ha sido establecida.

El International Working Group (IWG) define la falla al tratamiento en aquellos pacientes para quienes el tratamiento no ha logrado alcanzar remisión completa (RC). La RC es la respuesta inicial más importante debido a que es el único desenlace asociado a mejora en la sobrevida. La evaluación se hace aproximadamente 7 a 10 días después de completar la última dosis del curso inicial del tratamiento. Los criterios de RC son remisión completa morfológica, citogenética y molecular(14).

Las recomendaciones de la guía de NCCN considera la edad de 60 años como el punto terapéutico de divergencia (15). Esto debido a que se ha encontrado una mayor prevalencia de citogenética desfavorable, antecedente de mielodisplasia, y resistencia a fármacos en pacientes mayores de 60 años, junto con una mayor frecuencia de comorbilidades médicas que afectan la capacidad del paciente de tolerar el tratamiento intensivo (8). Para pacientes mayores de 60 años, la guía recomienda utilizar el estado de performance junto con otras características de adversidad (como citogenética, antecedentes de trastorno hematológico) y comorbilidades para seleccionar las opciones de tratamiento, en lugar de basarse sólo en la edad cronológica del paciente.



En la presente evaluación de tecnología, se hace una valoración del uso azacitidina como tratamiento en pacientes con LMA no elegibles a quimioterapia estándar o con falla a quimioterapia estándar.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

La Azacitidina es un nucleósido de pirimidina, análogo de citidina(16). Inhibe la ADN metiltransferasa, que es la enzima responsable de metilar ADN recientemente sintetizado, resultando en síntesis de ADN hipometilado y consecuentes cambios en la transcripción y expresión de genes(17).

El U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó la azacitidina para el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico con los siguientes subtipos según la clasificación French-American-British (FAB): (versión revisada en diciembre 2015)

- Anemia refractaria
- Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (si está acompañado de neutropenia o trombocitopenia o que requiera transfusiones)
- Anemia refractaria con exceso de blastos
- Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación
- Leucemia mielomonocítica crónica

La FDA no incluye la LMA entre los usos autorizados para la azacitidina.

El European Medicines Agency (EMA) aprobó la azacitidina para el tratamiento de pacientes adultos que no son elegibles a trasplante de células madre hematopoyéticas, con: (última actualización, 17 de agosto de 2016)(18)

- Síndrome mielodisplásico con IPSS de riesgo intermedio-2 y alto
- Leucemia mielomonocítica crónica con 10 a 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.
- Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilínea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- LMA con >30% de blastos medulares, según clasificación de la OMS.

En Perú, el Equipo Técnico de DIGEMID realizó una evaluación de azacitidina para síndrome mielodisplásico. Consideró que no debía incluirse en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME vigente, debido a la limitada cantidad de estudios sobre su eficacia y seguridad en síndrome mielodisplásico(19). En esa misma evaluación, manifiestan que azacitidina tiene registro sanitario vigente (enero de 2013): azacitidina 100 mg inyectable, con un precio de 1904.00 soles.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 083 –SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE AZACITIDINA EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DEBUT
NO ELEGIBLES PARA TERAPIA INTENSA

La dosis que se utilizó en el único ensayo clínico de fase de III en LMA fue 75 mg/m²/d subcutáneo en ciclos de 7 días cada 28 días, por al menos 6 ciclos. Calculando la dosis para una persona de 70 kilos y 1.70 m de estatura, el costo por ciclo (cada 28 días) se estima en 19,040.00 soles. Por seis ciclos sería 114,240.00 soles, y por 12 ciclos (un año) sería 228,480.00 soles.

En EsSalud, el uso de azacitidina está aprobado para el tratamiento de pacientes con SMD en riesgo intermedio-2 o alto, no candidatos a trasplante de células hematopoyéticas o quimioterapia a altas dosis(20).



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de literatura publicada sobre Azacitidina en el tratamiento de LMA en las bases de datos: Medline y Tripdatabase. Adicionalmente, se realizaron búsquedas en los portales web de entidades que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica: The Cochrane Library, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido, European Society For Medical Oncology (ESMO), National Guideline of Clearinghouse (NGC), y National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de los Estados Unidos, y The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) de Escocia.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos:

- Población: Pacientes con Leucemia mieloide aguda, debut, no tributario a quimioterapia intensa.

"acute myeloid leukemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute myelogenous leukemia aml" OR "acute myeloid leukaemia" OR "acute myelogenous leukaemia" OR "acute myelogenous leukaemia aml"

"chemotherapy resistant" OR "chemotherapy failure" OR "chemotherapy ineligible" OR "chemotherapy refractory" OR "chemotherapy relapsed" OR "chemotherapy non responders" OR "chemotherapy non responsive patients" OR "chemotherapy nonresponders" OR "chemotherapy nonresponsive"

- Intervención: Azacitidina

"5 aza 2' deoxycytidine" OR azacitidine OR azacytidine OR vidaza

- Comparación: Terapia de soporte: Transfusional.

"Support therapy" OR "best support therapy"

- Desenlace: Sobrevida global, Calidad de vida

"overall survival" OR "quality of life" OR "disease free survival"



La búsqueda inicial en Pubmed con estos términos de búsqueda arrojó cero resultados, por lo que se decidió reformular la búsqueda para hacerla más sensible y poder así encontrar toda la información relacionada a azacitidina en LMA. La fórmula final prescindió de los términos "chemotherapy resistant" OR "chemotherapy failure" OR "chemotherapy ineligible" OR "chemotherapy refractory" OR "chemotherapy relapsed" OR "chemotherapy non responders" OR "chemotherapy non responsive patients" OR "chemotherapy nonresponders" OR "chemotherapy nonresponsive", y del comparador. Se utilizaron filtros para tipos de estudio: clinical trial, randomized control trial, guideline, practice guideline, systematic review, meta-analysis, evaluation studies.



En TripDatabase la fórmula de búsqueda fue utilizando los mismos términos: (title:"acute myeloid leukemia")(title:"azacitidine" OR "azacitidine" OR "azacytidine" OR "5 aza 2 ' deoxycytidine" OR "vidaza")("overall survival" or "disease free*" or "quality of life").



En Cochrane Library se buscaron revisiones sistemáticas. Para el resto de fuentes (NICE, ESMO, NCG, NCCN, SIGN) se utilizaron estrategias de búsqueda más sensibles, mediante el término "azacitidine" y los documentos obtenidos fueron tamizados en su totalidad.



C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La literatura encontrada se seleccionó en base a los siguientes criterios generados de la pregunta PICO:

1. Guías de Práctica Clínica
2. Revisiones sistemáticas y Meta-análisis
3. Evaluaciones de tecnología
4. Ensayos aleatorizados controlados con terapia de soporte, en los que el grupo de intervención reciba Azacitidina

D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

La búsqueda se enfocó en revisiones sistemáticas, meta-análisis, guías de práctica clínica, y ensayos controlados aleatorizados de fase III.

La literatura encontrada fue inicialmente seleccionada según su relevancia a partir del título y resumen (en los casos en que haya estado disponible). Luego de esta primera etapa, los artículos seleccionados se revisaron a texto completo para determinar su elegibilidad final, evaluación y extracción de datos.

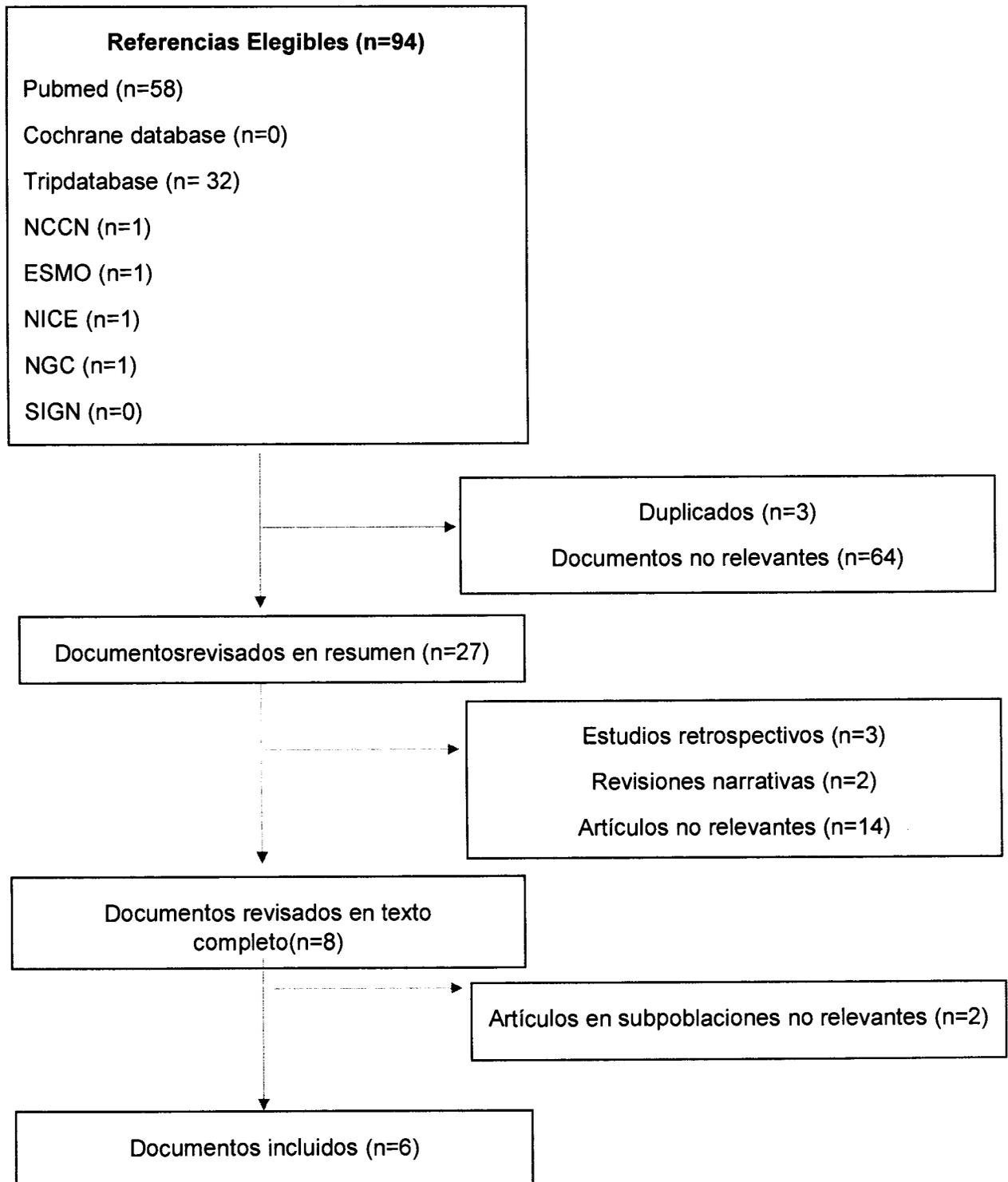
DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 083 –SDEPFyOTS-DETS IETS-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE AZACITIDINA EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DEBUT
NO ELEGIBLES PARA TERAPIA INTENSA

Los resultados de las búsquedas en cada base de datos y fuentes fueron consolidados en un gestor de referencias.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA



National Comprehensive Cancer Network (2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia. Versión 2.2016 (15)

[Guías de Práctica Clínica en Oncología: Leucemia Mieloide Aguda]

La guía refiere que la estrategia de quimioterapia de inducción está influenciada por las características individuales del paciente, como la edad, la presencia de condiciones de comorbilidad que afecten el estado funcional, e historia de mielodisplasia. Los pacientes cuyo estatus los hace malos candidatos para regímenes estándar de quimioterapia pueden aún ser aptos de participar en ensayos clínicos usando agentes epigenéticos diseñados para atender a esta población de pacientes. Si un ensayo clínico no es opción, entonces la terapia de baja intensidad o cuidados de soporte pueden ser la opción apropiada.



Las recomendaciones para quimioterapia de inducción en pacientes con LMA se dividen en dos grupos según la edad: en pacientes menores de 60 años y en pacientes mayores de 60 años. Este punto de corte sobre la edad lo basan en un estudio que encontró mayor prevalencia de citogenética desfavorable y antecedente de mielodisplasia, y mayor incidencia de multidrogo-resistencia en pacientes mayores de 60 años, además de una frecuencia aumentada de comorbilidades médicas que afectan la habilidad del paciente de tolerar el tratamiento intensivo. (21)



Para nuestra pregunta PICO, de acuerdo a lo conversado con los especialistas, la población de interés correspondería a aquellos mayores de 60 años de edad.



Terapia de inducción en pacientes mayores de 60 años de edad

En los pacientes mayores de 60 años de edad, la guía recomienda utilizar el estado funcional, junto con características de adversidad (e.g. citogenética desfavorable, marcadores moleculares, antecedente de trastorno hematológico, LMA secundaria vs LMA *de novo*) y condiciones comórbidas, para seleccionar las opciones de tratamiento, en lugar de depender solamente en la edad cronológica del paciente.

Los adultos mayores con estado funcional intacto (i.e. puntaje ECOG de 0-2), comorbilidad mínima, y LMA *de novo* sin citogenética desfavorable o marcadores moleculares, sin antecedente hematológico, y sin LMA asociada a terapia previa, pueden beneficiarse de las terapias estándar a pesar de la edad cronológica.

Para pacientes que no son candidatos para terapia intensiva de inducción con antraciclina y citarabina, las opciones de tratamiento incluyen: ensayo clínico, terapia de menor intensidad con agentes epigenéticos como los hipometilantes, o citarabina a baja dosis. No hacen distinción de superioridad ni preferencia entre citarabina a baja dosis o agentes hipometilantes. El nivel de evidencia de esta recomendación es categoría 2A: “basada en evidencia de menor nivel, hay un consenso uniforme del

NCCN de que la intervención es apropiada”. Clofarabina con o sin citarabina es una recomendación de categoría 3. Mejores cuidados de soporte con hidroxiurea y transfusiones también deben ser considerados.



European Society for Medical Oncology – ESMO (2013). Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(22)

[Leucemia Mieloide Aguda en pacientes adultos: Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Oncología Médica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento]

Tratamiento no intensivo de LMA

La guía manifiesta que los pacientes con comorbilidad significativa y adultos mayores frecuentemente no son elegibles para tratamiento intensivo. Para estos casos, la guía recomienda que deben recibir cuidados de soporte o tratamiento sistémico paliativo, que puede comprender citarabina a baja dosis o agentes hipometilantes [II, B]¹.

La guía no hace distinción de preferencia entre citarabina a baja dosis o agentes hipometilantes, al igual que la guía de NCCN.

B. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

No se encontraron revisiones sistemáticas ni meta-análisis de azacitidina en pacientes con LMA no elegibles para quimioterapia intensa.

C. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS

National Institute for Health and Care Excellence - NICE (2016). Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts - guidance (TA399). (23)

[Azacitidina para el tratamiento de leucemia mieloide aguda con más de 30% de blastos en médula ósea]

¹II: Ensayos aleatorizados pequeños o ensayos aleatorizados grandes con sospecha de sesgo (menor calidad metodológica) o meta-análisis de dichos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada. B: Evidencia fuerte o moderada para eficacia, pero con limitado beneficio clínico, generalmente recomendado.

El National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE, del Reino Unido, realizó una evaluación de tecnología sobre azacitidina en leucemia mieloide aguda con más de 30% de blastos medulares. Esta evaluación se publicó el 27 de julio de 2016.



La evaluación de tecnología se realizó en base a la información proveída por el fabricante, que consistió en un solo ensayo controlado: el AZA-AML-001, un estudio internacional multicéntrico, controlado, de fase III, de etiqueta abierta, con diseño de grupos paralelos. Este estudio se describe y discute más adelante (24).

El ensayo utilizó como comparador un grupo control combinado de regímenes de cuidados convencionales, que el comité evaluador de NICE consideró que no es lo óptimo para la toma de decisiones en la práctica clínica. El comité evaluador recalcó la falta de significancia estadística en su principal desenlace de sobrevida global, así como en los desenlaces secundarios. El comité concluyó que el grado de eficacia de azacitidina comparado con los regímenes de cuidados convencionales individuales fue bastante incierto, y que los análisis estadísticos usados para ajustar por el cambio de tratamiento y covariables de línea de base fueron todos susceptibles a sesgo y tuvieron limitaciones.



El comité evaluador de NICE concluye lo siguiente:

La azacitidina no es recomendada, dentro de su autorización de marketing, para el tratamiento de LMA con más de 30% de blastos medulares en personas de 65 años o más que no son elegibles a trasplante de células madre hematopoyéticas:

- No hubo diferencia entre azacitidina y el régimen de cuidados convencionales en efectividad en sobrevida global.
- El comité concluyó que el grado en que azacitidina es más efectivo que cualquiera de los regímenes de cuidados convencionales fue muy incierto.

El comité concluye que azacitidina no debe ser considerada como un cambio fundamental en el tratamiento de LMA, y que hay un alto grado de incertidumbre sobre su eficacia en relación a los tratamientos de quimioterapia convencionales.

National Institute for Health and Care Excellence (2011) Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia - guidance (TA218) (25)

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



Previo a la evaluación descrita anteriormente, NICE realizó una evaluación de tecnología sobre azacitidina para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos, leucemia mielomonocítica crónica, y leucemia mieloide aguda. Esta evaluación se publicó el 23 de marzo de 2011.

La evaluación de tecnología se realizó en base a la información proveída por el fabricante, que consistió en un solo estudio, el AZA-001, que fue un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, con grupos paralelos, de fase 3, en el que se comparó azacitidina vs cuidados convencionales en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo según la clasificación International Prognostic Scoring System (IPSS). Este ensayo fue llevado a cabo entre febrero de 2004 y agosto de 2006, y usó los criterios French-American-British (FAB) para SMD(26), que incluía a pacientes con blastos medulares entre 20% a 30% (calificado como anemia refractaria con exceso de blastos en transformación). Los criterios actuales de la OMS para leucemia mieloide aguda la definen como a aquellos con $\geq 20\%$ blastos medulares(27).

Hubo 3 grupos de cuidados convencionales: terapia de soporte, citarabina a baja dosis, y quimioterapia intensiva. Previo a la aleatorización, los investigadores determinaron qué grupo de cuidados convencionales sería más apropiado para cada paciente, según juicio clínico basado en la edad, estado ECOG, y comorbilidades. Luego los pacientes fueron aleatorizados una a uno a recibir azacitidina o régimen de cuidados convencionales. La dosis de Azacitidina fue $75 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ subcutáneo en ciclos de 7 días cada 28 días, al menos por 6 ciclos. La terapia de soporte consistió en transfusiones de productos sanguíneos y antibióticos con factores estimulantes de colonias de granulocitos para infección neutropénica. La quimioterapia intensiva consistió en inducción con citarabina $100\text{--}200 \text{ mg/m}^2$ por día por infusión intravenosa continua por 7 días, más 3 días de daunorubicina intravenosa [$45\text{--}60 \text{ mg/m}^2$ por día], o idarubicina [$9\text{--}12 \text{ mg/m}^2$ por día], o mitoxantrona [$8\text{--}12 \text{ mg/m}^2$ por día]. El régimen de azacitidina fue $75 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ subcutáneo en ciclos de 7 días cada 28 días, por al menos 6 ciclos.

El comité evaluador de NICE realizó su análisis y discusión del ensayo clínico sin hacer distinción ni alusión a que el ensayo clínico fue diseñado para pacientes con síndrome mielodisplásico, pero que, en retrospectiva, se había incluido también a pacientes con leucemia mielomonocítica crónica, y leucemia mieloide aguda. En ese sentido, la discusión que presenta NICE se hizo sobre estas tres poblaciones de pacientes como conjunto. El comité evaluador de NICE notó que la mediana de sobrevida global para los pacientes que recibieron azacitidina fue mayor que para los pacientes que recibieron el régimen de cuidados convencionales. Al analizar por separado cada uno de los tres regímenes de cuidados convencionales, no hubo diferencia de sobrevida global entre azacitidina y los grupos de cuidados convencionales. El pequeño número de pacientes limitó la precisión y certidumbre de

los desenlaces estimados en los grupos de citarabina a baja dosis y quimioterapia estándar. El comité evaluador también hizo notar los problemas relacionados a la pérdida de pacientes en el seguimiento, que pudo introducir sesgos en las estimaciones de efectividad relativa, pero concluyeron que probablemente este efecto fue mínimo.



El grupo revisor analizó el modelo económico proveído por el fabricante (28), en el que identificaron un número de inconsistencias y errores. El fabricante proveyó un segundo modelo, que el grupo revisor consideró que aún tenía varias deficiencias. En marzo de 2010, NICE emitió su dictamen en el que concluyen:

La azacitidina **no** es recomendada como opción de tratamiento para adultos no elegibles para trasplante de células madre hematopoyéticas, que tienen:

- Síndrome mielodisplásico de riesgo intermedio-2 y alto según el International Prognostic Scoring System (IPSS), o
- Leucemia mielomonocítica crónica con 10–29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo, o
- Leucemia mieloide aguda con 20–30% blastos y displasia multilineaje, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud

El fabricante apeló la decisión, y se incluyó un nuevo modelo económico. Así, en marzo de 2011, NICE cambia su decisión, en la que concluye que:

La azacitidina es recomendada como opción de tratamiento para adultos no elegibles para trasplante de células madre hematopoyéticas, que tienen:

- Síndrome mielodisplásico de riesgo intermedio-2 y alto según el International Prognostic Scoring System (IPSS), o
- Leucemia mielomonocítica crónica con 10–29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo, o
- Leucemia mieloide aguda con 20–30% blastos y displasia multilineaje, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, y
- El fabricante provee azacitidina con el descuento acordado como parte del esquema de acceso para el paciente.

El esquema de acceso para el paciente fue acordado con el Departamento de Salud del Reino Unido en enero de 2011, reemplazando al anterior. En el nuevo esquema se acuerda la disponibilidad de azacitidina con un descuento confidencial. El comité evaluador consideró que, en balance, con la adición del esquema de acceso para el paciente revisado, azacitidina representa un uso costo efectivo de los recursos del Servicio Nacional de Salud (NHS) del Reino Unido.



Esta evaluación de NICE incluye tres poblaciones de un mismo ensayo clínico. A pesar de que no se hace un análisis ni discusión específico para LMA, concluyen la recomendación para su uso. Esta falta de sustento sobre la efectividad de azacitidina en LMA genera incertidumbre. Adicionalmente, su recomendación no considera el estado de elegibilidad a quimioterapia intensa como parte de sus recomendaciones, que es una consideración indispensable para la toma de decisión terapéutica en nuestra población de interés (pacientes con LMA no elegibles para quimioterapia intensa). Finalmente, la recomendación de NICE del uso de azacitidina es condicional a un descuento con el fabricante, que es confidencial. Esto dificulta aún más la aplicación de su recomendación a nuestro contexto, considerando que en nuestro contexto los recursos son más limitados. Particularmente, teniendo en cuenta que la primera decisión de NICE fue no recomendar su uso, que cambió luego de varias modificaciones en el modelo económico y un nuevo acuerdo en el descuento del medicamento.

D. ENSAYOS CLÍNICOS

Dombret, et al (2015). International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. (24)

[Estudio internacional de fase 3 de azacitidina versus regímenes de cuidados convencionales en pacientes adultos mayores con Leucemia Mieloide Aguda recientemente diagnosticada con más de 30% de blastos]

El estudio AZA-AML-001 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, con grupos paralelos, de fase 3, en que se evaluó azacitidina comparado con un régimen de cuidados convencionales en pacientes con diagnóstico reciente (debut) de LMA con más de 30% de blastos medulares. Este ensayo clínico fue llevado a cabo en 18 países de Europa, Asia y Norteamérica. La población de estudio fue pacientes de 65 años o más de edad con diagnóstico reciente (confirmado por histología) de LMA *de novo* o secundaria, con > 30% de blastos, que no hayan sido considerados elegibles para trasplante de células madre hematopoyéticas, con buen estado funcional (puntaje de estado funcional ECOG PS \leq 2), con citogenética de riesgo intermedio o pobre (criterios NCCN 2009), y recuento de leucocitos \leq 15 x 10⁹/L. Los criterios de exclusión fueron leucemia promielocítica aguda con t(15;17)(q22;q12) y LMA con inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22), t(8;21)(q22;q22), o t(9;22)(q34;q11.2); LMA proveniente de trastornos hematológicos previos distintos a SMD (eg, neoplasias mieloproliferativas); otras malignidades; o infección sistémica no controlada. Se excluyeron además a pacientes que hayan recibido decitabina, azacitidina o citarabina; terapia previa para LMA; o cualquier droga experimental en las 4 semanas previa al inicio del estudio.

Se incluyeron 488 pacientes. Previo a la aleatorización, los investigadores determinaron qué régimen de cuidados convencionales sería más apropiado para cada paciente, sobre la base de la edad, puntaje ECOG PS, comorbilidades, y guías regionales y/o prácticas institucionales. Hubo 3 opciones de régimen de cuidados convencionales: cuidados de soporte únicamente, citarabina a baja dosis más cuidados convencionales, y quimioterapia de inducción más cuidados convencionales.

El estudio fue llevado a cabo entre octubre de 2010 y enero de 2014. Previo a la aleatorización, la mayoría de pacientes había sido preseleccionado para el grupo de citarabina a baja dosis (64%). Los otros dos grupos (cuidados de soporte y quimioterapia de inducción) tuvieron similar cantidad de pacientes (18% cada uno). Luego los pacientes fueron aleatorizados en relación 1:1 para ser asignados a azacitidina (n=241) o el régimen de cuidados convencionales preseleccionado (n=247). Se estratificó la aleatorización por régimen de cuidado convencional preseleccionado, ECOG PS (0-1 o 2), y riesgo citogenético (intermedio o pobre). De los 247 pacientes asignados a régimen de cuidados convencionales: 158 fueron para citarabina a baja dosis, 45 para cuidados de soporte, y 44 para quimioterapia de inducción (intensa).

Los cuidados de soporte consistieron en transfusiones de productos sanguíneos y antibióticos, con factor estimulante de colonias de granulocitos para infección neutropénica. La citarabina a baja dosis se administró vía subcutánea 20 mg bid por 10 días por cada ciclo de 28 días, por al menos 4 ciclos. El subgrupo de quimioterapia intensiva consistió en: citarabina 100-200 mg/m²/día por infusión intravenosa continua por 7 días, más 3 días de daunorubicina 45-60 mg/m²/día o idarubicina 9-12 mg/m²/día, por 1 ciclo, seguido de 2 ciclos de consolidación (antraciclina). No se permitió reinducción. Y el grupo azacitidina recibió el medicamento 75 mg/m²/día subcutáneo por 7 días consecutivos cada ciclo de 28 días, por un mínimo de 6 ciclos. El dosaje de azacitidina y citarabina a baja dosis se pudo haber reducido según haya sido necesario hasta que el recuento hematológico haya recuperado. Todos los participantes podrían haber recibido cuidados de soporte, incluyendo el uso transitorio de hidroxiurea.

El desenlace principal fue Sobrevida Global, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte, como resultado de cualquier causa. Los pacientes vivos que descontinuaron el estudio (pérdida de seguimiento, retiro de consentimiento) fueron censurados del análisis, al igual que los que permanecieron vivos al final del seguimiento post-estudio. No se permitió cambiar de tratamiento asignado, pero sí se permitió a los pacientes que descontinuaron el tratamiento asignado el poder recibir un tratamiento posterior. La elección del tratamiento posterior fue según criterio del investigador. No se especificó qué criterios se utilizó.

La mediana de seguimiento fue 24.4 meses. Al final del estudio, hubo 394 muertes (80.7%) (azacitidina, n = 193 [80.1%]; Régimen de Cuidados Convencionales, n = 201 [81.4%]). La mediana de sobrevida para el grupo azacitidina fue 10.4 (IC 95%, 8.0-



12.7 meses) y para el grupo de régimen de cuidados convencionales fue 6.5 meses (IC 95%, 5.0-8.6 meses). En el análisis por intención a tratar, azacitidina no se diferenció del régimen de cuidados convencionales respecto a la sobrevida global. Específicamente, el *hazard ratio* (HR), calculado con el modelo Cox de riesgos proporcionales (estratificado por ECOG PS y riesgo citogenético), fue de 0.85, con un intervalo de confianza que incluyó el 1 (IC 95%, 0.69-1.03) y un valor p que no alcanzó significancia estadística ($p = 0.1009$).

Por otra parte, los autores reportaron que 69 pacientes (28.6%) del grupo azacitidina y 75 pacientes (30.4%) del grupo de Régimen de Cuidados Convencionales recibieron un tratamiento posterior luego de discontinuar el tratamiento asignado en el estudio. En respuesta a esto, un análisis de sensibilidad predefinido evaluó la sobrevida global en los brazos de azacitidina y cuidados convencionales, censurando a los 67 pacientes del grupo azacitidina y 75 del grupo de régimen de cuidados convencionales en la fecha de inicio de la terapia posterior. Es de notar que no considerar a estos pacientes que discontinuaron, que significan además una proporción importante de la muestra (i.e., casi un 30% de la misma), hace que los análisis estadísticos estén sujetos a un alto riesgo de sesgo de selección. Esto se traduce en una evidencia de menor calidad que aquella surgida en la población de intención a tratar antes descrita. Sin embargo, con el fin de mostrar los datos completos reportados a la fecha de este ensayo clínico, pasamos a describir estos resultados de los análisis secundarios con data censurada.

Así, en este análisis con información censurada se muestra que la mediana de Sobrevida Global para el grupo azacitidina fue 12.1 meses y para el régimen de cuidados convencionales fue 6.9 meses (HR estratificado, 0.76; IC 95%, 0.60-0.96; $p = 0.0190$). Se debe tener en cuenta que el intervalo de confianza está bastante próximo al 1. Los autores manifestaron que esto mostraba que el tratamiento posterior podría ser un factor confusor, por lo que decidieron realizar un análisis *post hoc* utilizando modelos de riesgo proporcional Cox para estimar el efecto en sobrevida global, ajustando por covariables de características basales y tratamiento posterior. Las covariables incluidas en el modelo fueron seleccionadas usando un procedimiento de selección de variables paso a paso (*stepwise*), en que las variables se seleccionan incrementalmente en el modelo de forma automatizada. El criterio de entrada de las covariables fue tener significancia con $p \leq 0.25$. La significancia de retención se estableció en $p \leq 0.15$. Las covariables retenidas de las características basales fueron: riesgo citogenético, ECOG-PS, porcentaje de blastos, área geográfica, edad, preselección del investigador a régimen de cuidados convencionales, clasificación de LMA. El primer modelo ajustado incluyó 10 covariables de características basales, resultando un HR para Sobrevida Global con azacitidina vs Régimen de Cuidados Convencionales de 0.80 (IC 95%, 0.66-0.99; $p = 0.0355$). El intervalo de confianza prácticamente incluye el 1, y el valor p es muy marginal. El segundo modelo fue ajustando por tratamiento posterior como variable tiempo-dependiente (dos

covariables). El HR fue 0.75 (IC 95%, 0.59-0.94; $p = 0.0130$). El modelo final fue ajustado por las covariables de características basales y las de tratamiento posterior (12 covariables). Así, el HR para azacitidina relativo al Régimen de Cuidados Convencionales fue 0.69 (IC 95%, 0.54-0.88; $p = 0.0027$). En el artículo no se mencionó cuántas covariables se utilizaron al inicio, ni se hizo corrección del valor p para el modelo final. Estos resultados deben interpretarse con un alto nivel de cautela, no solo por el hecho de que están sujetos a un alto riesgo de sesgo de selección y la magnitud de su efecto es marginal, sino que además surgen de una secuencia de análisis estadísticos con un sustento técnico pobremente descrito en el manuscrito por parte de los autores y sin ajustar el valor alfa para declarar significancia estadística que es de rigor cuando se realizan múltiples comparaciones.

Asimismo, otras limitaciones incluyen aspectos relacionados con las asunciones de los modelos estadísticos utilizados para evaluar la sobrevida. Todos los análisis de sobrevidase fundamentaron en la asunción de riesgos proporcionales, que asume que el riesgo relativo entre los dos grupos es constante a lo largo del tiempo. En el estudio, las curvas de supervivencia de azacitidina y de Régimen de Cuidados Convencionales convergen a los 22 meses, lo que sugiere que esta asunción de que el riesgo es constante en el tiempo no se sustenta.

Por otra parte, además del desenlace de sobrevida global, el estudio incluyó desenlaces secundarios como medidas de respuesta hematológica, duración de remisión y sobrevida libre de remisión. Para ellos, el estudio encontró que azacitidina tampoco significó un beneficio con respecto al régimen de cuidados convencionales al no encontrar diferencias significativas entre ambos tratamientos.

La independencia de transfusiones se definió como no haber recibido transfusiones por 56 días consecutivos durante el estudio en pacientes dependientes de transfusiones en la línea de base (aquellos que habían recibido una o más transfusiones en los 56 días previos al inicio del estudio). Se evaluó la independencia de transfusiones para glóbulos rojos y plaquetas. El número de pacientes que alcanzó independencia de transfusiones de glóbulos rojos en el grupo azacitidina fue 65 (que representa 38% de los dependientes de transfusiones de glóbulos rojos en la línea de base), mientras que en el grupo de cuidados convencionales fue 45 (27.5% de los dependientes de transfusiones de glóbulos rojos en la línea de base). En cuanto a independencia de transfusiones de plaquetas, el número de pacientes en el grupo azacitidina fue 41 (40.6% de los dependientes de transfusiones a plaquetas en la línea de base), mientras que en el grupo de cuidados convencionales fue 24 (29.3% de los dependientes de transfusiones de plaquetas en la línea de base). Las proporciones entre ambos grupos de tratamiento son similares, y los tamaños de las muestras son pequeños. No se presentaron análisis estadísticos comparativos, ni se reportó en cuántas ocasiones los pacientes alcanzaron este periodo de independencia de transfusiones durante el estudio.

La sobrevida libre de eventos fue uno de los desenlaces secundarios. Se consideraron como eventos: enfermedad progresiva, recaída luego de respuesta completa (RC) o respuesta completa morfológica con recuperación incompleta de recuento hematológico (RCi), y muerte. La RC, RCi fueron definidos según los criterios del International Working Group. Se utilizó también el modelo de riesgos proporcionales Cox, pero sin estratificación. La mediana de sobrevida libre de eventos para azacitidina fue 6.7 meses (5.0-8.8) y para Régimen de Cuidados Convencionales fue de 4.8 meses (3.8-6.0). Esta diferencia no fue significativa estadísticamente, su HR fue 0.87 (0.72-1.05), con un valor $p = 0.1495$.

La calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTCQLQ-C30), en las dimensiones Fatiga (primario) y Funcionamiento Físico, Estado Global, y dimensiones de disnea (secundario). Tanto Azacitidina como el régimen de cuidados convencionales combinado tuvieron mejoras en las mediciones de calidad de vida. Solamente el grupo de cuidados convencionales alcanzó el mínimo puntaje de mejora clínica significativa, que fue en las dimensiones de fatiga y calidad de vida global. No se presentaron análisis estadísticos relacionados a calidad de vida.

En cuanto a eventos adversos, los hematológicos de grado 3 y 4 ocurrieron en aproximadamente igual frecuencia en el grupo azacitidina y en el subgrupo de citarabina a baja dosis. Vale la pena mencionar que las frecuencias para azacitidina no se presentaron de forma desagregada por los subgrupos con los que fueron comparados, sino como conjunto. Esto limita la comparación ya que los subgrupos pueden diferir por características clínicas no registradas, y puede influir en su predisposición a desarrollar eventos adversos. Los eventos adversos serios más frecuentes ocurrieron en similar frecuencia en el grupo azacitidina, el subgrupo citarabina a baja dosis, y subgrupo quimioterapia de inducción. Estos incluyeron neutropenia febril (25.0%, 24.8%, y 24.3%, respectivamente), neumonía (20.3%, 19.0%, and 14.9%), y pirexia (10.6%, 10.5%, y 8.9%).

En resumen, este ensayo clínico es el único ensayo controlado aleatorizado de fase III de azacitidina en LMA. Si bien la población de estudio no la definen como pacientes no tributarios para quimioterapia intensa, es el único ensayo de fase 3 disponible con las características de población más semejante a la de nuestro interés. La población fueron adultos mayores de 65 años y con citogenética intermedia y pobre, aunque con buen estado funcional. En el análisis por intención a tratar, la azacitidina no mostró superioridad a los cuidados convencionales en sobrevida global, sobrevida libre de eventos, respuesta hematológica. Tampoco mostró superioridad en dependencia de transfusión ni calidad de vida. Los autores realizaron análisis *ad hoc* en respuesta a que un grupo de pacientes descontinuaron el tratamiento asignado y recibieron un tratamiento posterior. Este análisis tuvo limitaciones metodológicas cuestionables, especialmente debido a un alto riesgo de sesgo de selección al no incluir en el análisis

a los pacientes censurados durante el seguimiento, haciendo que sus resultados no sean concluyentes.

Fenaux, et al (2010) Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia.(29)

[Azacitidina prolonga la sobrevida global comparada con regímenes de cuidados convencionales en pacientes adultos mayores con Leucemia Mieloide Aguda con bajo recuento de blastos medulares]

Esta publicación reporta los hallazgos del análisis de una submuestra del estudio AZA 001, que fue un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, con grupos paralelos, de fase 3, en el que se comparó azacitidina vs cuidados convencionales en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo según la clasificación IPSS. Este ensayo fue el utilizado en la evaluación de NICE de azacitidina en SMD, LMC, y LMA con 20-30% de blastos (25), descrita más arriba.

AZA 001 fue llevado a cabo entre febrero de 2004 y agosto de 2006, y usó los criterios French-American-British (FAB) para SMD(26), que incluía a pacientes con blastos medulares entre 20% a 30% (calificado como anemia refractaria con exceso de blastos en transformación). Los criterios actuales de la OMS para leucemia mieloide aguda la definen como a aquellos con $\geq 20\%$ blastos medulares(27). Así, retrospectivamente, usando los criterios actuales de LMA, se encontró que de los 358 pacientes incluidos en el estudio con diagnóstico de SMD, 113 (31.5%) de ellos se considerarían como LMA.

En el estudio original, se estratificaron a los pacientes según FAB e IPSS. Hubo 3 grupos de cuidados convencionales: terapia de soporte, citarabina a baja dosis, y quimioterapia intensiva. Previo a la aleatorización, los investigadores determinaron qué grupo de cuidados convencionales sería más apropiado para cada paciente, según juicio clínico basado en la edad, estado ECOG, y comorbilidades. Luego los pacientes fueron aleatorizados una a uno a recibir azacitidina o régimen de cuidados convencionales.

Durante la fase de tratamiento del estudio, todos los tratamientos fueron continuados hasta la compleción del estudio (12 meses después de la asignación del último paciente) o discontinuado debido a recaída, toxicidad inaceptable, o progresión de enfermedad definida por los criterios del International Working Group (IWG 2000) para síndromes mielodisplásicos.18, o más de 30% de blastos medulares con un incremento del 50% del recuento previo al tratamiento.

No se permitió migración de un grupo a otro (crossover), ni el uso de eritropoyetina o darbepoyetina. Los análisis de eficacia fueron por intención a tratar. La mediana de

seguimiento fue de 21.1 meses. La sobrevida global fue definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, y se evaluó usando el método Kaplan-Meier y el modelo de riesgos proporcionales Cox, estratificado por la clasificación FAB y el puntaje IPSS. Los pacientes que permanecieron vivos fueron censurados en la fecha de su último seguimiento.

De los 113 pacientes incluidos en este análisis, 55 pacientes habían sido asignados a azacitidina y 58 al régimen de cuidados convencionales. De los 58 pacientes asignados al régimen de cuidados convencionales, 27 (47%) habían sido preseleccionados a sólo cuidados de soporte, 20 (34%) a citarabina a baja dosis, y 11 (19%) a quimioterapia intensiva. Se encontró que 2 pacientes tuvieron recuento de blastos mayor a 30%. Del grupo de cuidados convencionales, 13 pacientes (22.4% del grupo) recibieron una terapia distinta a la asignada luego de abandonar el estudio, y 9 (16.4%) del grupo azacitidina recibió una terapia distinta luego de abandonar el estudio. Adicionalmente, 7 pacientes abandonaron el estudio antes de recibir tratamiento (2 del grupo azacitidina y 5 del grupo de cuidados convencionales).

Si bien se describieron los pacientes que recibieron un tratamiento distinto o tuvieron desviaciones del protocolo (que suman 27.4% del total de la muestra), no se menciona cuántos pacientes en total abandonaron el estudio. Todos los 113 pacientes fueron incluidos en el análisis por intención a tratar.

La mediana de seguimiento fue 20.1 meses (rango, 0.03 a 38.4 meses), la mediana de sobrevida global para azacitidina fue 24.5 meses (IC 95%, 14.6 meses – límite superior no alcanzado), y para el grupo de cuidados convencionales, la mediana de sobrevida global fue 16.0 meses (IC 95%, 11.5 a 17.5 meses. El HR fue 0.47 (IC 95%, 0.28 a 0.79; $p = .005$). El límite superior no alcanzado en el intervalo de confianza para azacitidina sugiere que hubo pacientes censurados. No se describió el momento en el tiempo de seguimiento en que fueron censurados.

De por sí, este análisis tiene un número pequeño de pacientes, aún más si consideramos el subgrupo de pacientes preseleccionado a cuidados de soporte, que corresponde a nuestra población de interés. Las consecuencias de tener un número pequeño de pacientes incluyen la sobreestimación de la magnitud del efecto y una baja reproducibilidad de los resultados. Esta baja reproducibilidad se traduce en que, de repetirse el ensayo, hay una alta probabilidad de obtener resultados distintos. Adicionalmente, el ensayo clínico original fue diseñado con un poder estadístico de 90%, en base a análisis log-rank, para detectar un HR de 0.6 para sobrevida global en el grupo azacitidina comparado con el grupo de cuidados convencionales. El protocolo especificó 354 pacientes. Dado el menor número de pacientes en este análisis, el poder estadístico es considerablemente menor. Esto dificulta llegar a una conclusión a partir de sus resultados. Con un poder estadístico pequeño, hay una menor probabilidad de que un efecto observado refleje un efecto real, aún si alcanza el nivel de significancia estadística. Cuando el número de pacientes es pequeño, los

resultados son más sensibles a cambios pequeños en los datos. La falta de datos de algunos pacientes (abandono, pérdida en seguimiento) puede afectar en gran manera el resultado, haciendo que el resultado sea frágil y no generalizable.



Se reportó una sobrevida a los 24 meses de 50% en azacitidina comparado con 16% en el grupo de cuidados convencionales ($p = 0.001$). Sin embargo, al ver el gráfico de sobrevida, se ve que este resultado fue obtenido a partir de un número muy pequeño de pacientes. A los 25 meses, 10 pacientes permanecieron vivos en azacitidina, y 3 en cuidados convencionales. La magnitud de esta diferencia, entonces, es cuestionable. A los 30 meses (5 meses después), 4 pacientes permanecieron vivos en azacitidina, comparado con 0 en cuidados convencionales. Si se observa la supervivencia a los 15 meses, la proporción de pacientes vivos en ambos grupos es similar: 26 pacientes vivos en azacitidina (47%) comparado con 22 pacientes vivos en cuidados convencionales (40%).



Se reportó la sobrevida global entre los subgrupos de preselección individuales de cuidados convencionales. Para azacitidina ($n = 36$) comparado con cuidados básicos de soporte ($n = 27$), la mediana de sobrevida fue 19.1 v 13.4 meses, respectivamente ($HR = 0.48$; IC 95%, 0.24 a 0.94; $p = 0.03$). Además de tener un intervalo de confianza bastante próximo al 1 y un valor p marginal, los tamaños de muestra son bastante pequeños. Para azacitidina ($n = 14$) comparado con citarabina a baja dosis ($n = 20$), la mediana de sobrevida fue 24.5 v 17.0 meses, respectivamente ($HR = 0.37$; IC 95%, 0.12 a 1.13; $p = .08$). La mediana de sobrevida no se alcanzó para azacitidina ($n = 5$) comparado con 14.2 meses para quimioterapia intensa ($n = 11$). Estos resultados son susceptibles también a lo expuesto anteriormente sobre los grupos pequeños de pacientes.



En la línea de base, 34 de 55 (62%) del grupo azacitidina y 39 de 58 (67%) del grupo de cuidados convencionales tuvieron dependencia de transfusión de glóbulos rojos. De éstos, en el grupo azacitidina, 41% (14 de 34) alcanzó independencia de transfusión durante el estudio, comparado con 18% (7 de 39) del grupo de cuidados convencionales. La diferencia de proporciones entre ambos grupos tuvo un valor $p = 0.04$. En dependencia de transfusión de plaquetas, 15 de 55 pacientes (27%) del grupo azacitidina y 10 de 58 pacientes (17%) del grupo de cuidados convencionales tuvieron dependencia de transfusión de plaquetas en la línea de base. De éstos, en el grupo azacitidina, 53% (8 de 15) alcanzó independencia de transfusión durante el estudio, comparado con 40% (4 de 10) del grupo de cuidados convencionales. La diferencia de proporciones entre ambos grupos tuvo un valor $p = 0.69$.



Una vez más, para estos análisis, el pequeño número de pacientes en cada grupo impiden sacar conclusiones a partir de sus resultados.

V. DISCUSIÓN

El objetivo de esta evaluación de tecnología fue sintetizar la evidencia disponible sobre la eficacia de azacitidina en pacientes con Leucemia mieloide aguda, debut, no tributario a quimioterapia intensa, comparado con terapia de soporte, en cuanto a sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y calidad de vida.



Nuestra evaluación de tecnología recoge la evidencia encontrada hasta setiembre del 2016, que incluye guías de práctica clínica, una revisión sistemática, evaluaciones de tecnología, un ensayo controlado aleatorizado, y un análisis secundario de un ensayo controlado aleatorizado.

La población de interés en la pregunta PICO son los pacientes no candidatos a quimioterapia intensa. No existe un consenso ni criterios estandarizados para determinar qué pacientes no son candidatos a quimioterapia intensa. La edad avanzada está asociada a un peor pronóstico, resistencia a tratamiento, y comorbilidades médicas, que afectan la capacidad del paciente de tolerar la quimioterapia intensa. La guía NCCN (15) recomienda no usar sólo la edad como factor decisor en el tratamiento, sino también considerar otros factores, como el estado funcional.

Las dos guías incluidas, NCCN (15) y ESMO (22), dan recomendaciones sobre pacientes no aptos o no elegibles para quimioterapia intensa, aunque ninguna de las dos guías ofrece un algoritmo ni criterios explícitos para definir qué pacientes son aptos y quiénes no. Estas dos guías coinciden en dar las siguientes alternativas de tratamiento: agentes hipometilantes (que incluye azacitidina) y citarabina a baja dosis. Ambas guías no hacen recomendaciones de una alternativa sobre la otra. Las recomendaciones no son de alto nivel de calidad y fuerza de recomendación. Las guías también recomiendan considerar terapia de soporte con hidroxiurea y transfusiones. La guía NCCN recomienda enrolarse en un ensayo clínico, si está disponible, como primera opción.

En el único ensayo controlado de fase III de azacitidina en LMA fue el estudio AML-001(24). Fue en pacientes con LMA con más de 30% de blastos. Se comparó azacitidina versus cuidados convencionales. No hubo claridad en los criterios que se usaron para determinar qué pacientes se asignaban a cada subgrupo de cuidados convencionales (cuidados básicos de soporte, citarabina a baja dosis, y quimioterapia intensa). Los autores mencionan que los investigadores se basaron en la edad, estado funcional (ECOG PS), comorbilidades, y guías regionales y/o prácticas institucionales, para decidir a qué subgrupo iba cada paciente. Sin embargo, los resultados presentados de las características de los pacientes no permiten ver una clara diferencia entre los tres subgrupos de regímenes de cuidados convencionales. Esta falta de claridad afecta la interpretación de los resultados y, consecuentemente, las implicancias prácticas de este estudio. En la práctica clínica, un paciente al que se le indique únicamente cuidados de soporte puede considerarse dentro de un grupo de

pacientes distintos a aquellos que se les indique citarabina a baja dosis, y a su vez distinto a uno al que se le indique quimioterapia de inducción. Aún más, el estudio fue diseñado para poder detectar diferencias entre azacitidina y el régimen de cuidados convencionales en conjunto, y no para detectar una diferencia con los regímenes de cuidados convencionales individualmente. Entonces, el considerar a estos tres grupos de pacientes como un solo grupo limita la aplicabilidad de este estudio en la práctica clínica. NICE enfatizó en que el uso de un grupo control combinado de regímenes de cuidados convencionales no es lo óptimo para generar evidencia de utilidad para la toma de decisiones en la práctica clínica. Esto es aún más relevante en nuestro caso, en que nuestra pregunta PICO es específica para aquellos pacientes que no son tributarios a quimioterapia intensa.

En AZA-AML-001, el desenlace principal fue Sobrevida Global. En el análisis por intención a tratar, azacitidina no fue superior al régimen de cuidados convencionales. El HR fue calculado con el modelo Cox de riesgos proporcionales. El HR (estratificado por estado funcional ECOG PS y riesgo citogenético) fue de 0.85, con un intervalo de confianza que incluyó el 1 (IC 95%, 0.69-1.03) y un valor p que no alcanzó significancia estadística ($p = 0.1009$). Un grupo considerable de pacientes discontinuó el tratamiento asignado y recibió un tratamiento posterior (28.6% del grupo azacitidina y 30.4% del grupo de Régimen de Cuidados Convencionales). En respuesta a esto, los autores realizaron un análisis de sensibilidad, censurando a los pacientes que recibieron terapia posterior al discontinuar el estudio. Con este análisis, la mediana de Sobrevida Global para el grupo azacitidina fue 12.1 meses y para el régimen de cuidados convencionales fue 6.9 meses (HR estratificado, 0.76; IC 95%, 0.60-0.96; $p = 0.0190$). Aunque el valor p logra el nivel de significancia, el intervalo de confianza está bastante próximo al 1. Adicionalmente, los autores realizaron un análisis *post hoc* utilizando tres modelos de riesgos proporcionales Cox para estimar el efecto en sobrevida global, ajustando por covariables de características basales y tratamiento posterior. Las covariables incluidas en los modelos fueron seleccionadas usando un procedimiento de selección de variables paso a paso (*stepwise*), en que las variables se seleccionan incrementalmente en el modelo. El modelo final fue ajustado por un total de 12 covariables de características basales y de tratamiento posterior. Así, el HR para azacitidina relativo al Régimen de Cuidados Convencionales fue 0.69 (IC 95%, 0.54-0.88; $p = 0.0027$). Todos los modelos de análisis de sobrevida se fundamentaron en la asunción de riesgos proporcionales, que asume que el riesgo relativo entre los dos grupos es constante a lo largo del tiempo. Sin embargo, las curvas de supervivencia de azacitidina y de régimen de cuidados convencionales convergieron a los 22 meses, lo que sugiere que esta asunción de que el riesgo es constante en el tiempo no es válida. También se debe tener en cuenta las limitaciones del modelo automatizado de selección de variables utilizado, que puede incluir variables no relevantes. Estos resultados deben interpretarse con un alto nivel de cautela, no solo por el hecho de que están sujetos a un alto riesgo de sesgo de selección y la magnitud de su efecto es marginal, sino que además surgen de una secuencia de análisis



estadísticos con un sustento técnico pobremente descrito en el manuscrito por parte de los autores y sin ajustar el valor alfa para declarar significancia estadística que es de rigor cuando se realizan múltiples comparaciones.

Los desenlaces secundarios incluyeron medidas de respuesta hematológica, duración de remisión y sobrevida libre de remisión, fueron similares entre el grupo azacitidina y el grupo combinado de régimen de cuidados convencionales, sin diferencia significativa entre tratamientos.

La calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30, en las dimensiones Fatiga (primario) y Funcionamiento Físico, Estado Global, y dimensiones de disnea (secundario). Tanto Azacitidina como el régimen de cuidados convencionales combinado fueron asociados con mejoras en las mediciones de calidad de vida. Aún más, sólo el grupo de cuidados convencionales presentó mejoras de significancia clínica en las dimensiones de fatiga y calidad de vida global. No se presentaron análisis estadísticos relacionados a calidad de vida.

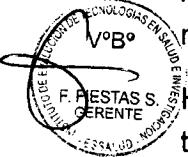
Este ensayo fue en el que se basó la evaluación de tecnología de NICE sobre pacientes con LMA con más de 30% de blastos en médula ósea. En su evaluación, NICE recalzó la falta de significancia estadística en sobrevida global, así como en los desenlaces secundarios, y concluyen en no recomendar azacitidina para el tratamiento de LMA con más de 30% de blastos en médula ósea en personas mayores de 65 años. Adicionalmente, concluyen que los análisis estadísticos usados para ajustar por el cambio de tratamiento y covariables de línea de base fueron todos susceptibles a sesgo y tuvieron limitaciones, y que hay un alto grado de incertidumbre sobre la eficacia de azacitidina en relación a los tratamientos de quimioterapia convencionales.

Adicionalmente, se encontró un análisis secundario de un ensayo clínico de fase III, el AZA-001, que comparó azacitidina con régimen de cuidados convencionales en pacientes con síndrome mielodisplásico de alto riesgo. Este estudio tuvo el mismo diseño que AZA-AML-001, en cuanto a regímenes de cuidados convencionales y asignación de pacientes. La subpoblación del análisis secundario fue aquellos participantes que clasificaban como LMA según los criterios recientes de la OMS. De esta manera, 113 de los 254 pacientes del estudio caían en la nueva clasificación, como LMA con 20%-30% de blastos medulares. Realizar un análisis secundario con una submuestra implica varias limitaciones. Los pacientes no fueron elegidos y aleatorizados en base al diagnóstico de LMA, y se ve reflejado en el desbalance entre los grupos asignados. En los pacientes preseleccionados para cuidados de soporte, 36 fueron asignados a azacitidina y 27 a cuidados de soporte; 20 para citarabina a baja dosis comparado con 14 para azacitidina; y 11 para quimioterapia intensa, comparado con 5 para azacitidina. El pequeño número de pacientes implica consecuencias que incluyen la sobreestimación de la magnitud del efecto (aún si el resultado alcanza significancia estadística) y una baja reproducibilidad de los resultados. Adicionalmente, no se reportó con claridad los abandonos y pérdidas en el seguimiento. Esto puede

afectar en gran manera el resultado cuando el número de pacientes es pequeño. Por lo tanto, los resultados de este análisis secundario no son confiables.



NICE realizó una evaluación de azacitidina para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos, leucemia mielomonocítica crónica, y leucemia mieloide aguda, basado en el estudio AZA-001. Esta evaluación de NICE incluye tres poblaciones de un mismo ensayo clínico. A pesar de que no se hace un análisis ni discusión específico para LMA, concluyen la recomendación para su uso. Esta falta de sustento sobre la efectividad de azacitidina en LMA genera incertidumbre. Su recomendación para LMA se limita a aquellos con 20-30% de blastos y displasia multilineaje, sin embargo, no considera el estado de elegibilidad a quimioterapia como parte de sus recomendaciones. Esto limita la aplicación de una recomendación para nuestra población de interés, que son los pacientes con LMA no elegibles para quimioterapia intensiva. Finalmente, la recomendación de NICE del uso de azacitidina es condicional a un descuento con el fabricante, que es confidencial. Esto dificulta aún más la aplicación de su recomendación a nuestro contexto, considerando que en nuestro contexto los recursos son más limitados. Particularmente, teniendo en cuenta que la primera decisión de NICE fue no recomendar su uso, que cambió luego de varias modificaciones en el modelo económico y un nuevo acuerdo en el descuento del medicamento.



Hasta este punto es claro que la evidencia no apoya el uso de azacitidina en el tratamiento de LMA en pacientes con conteo de blastos mayor a 30%. Esto está sustentado básicamente en el ECA de fase III AZA-AML-001 (24), el cual no encontró evidencia consistente que azacitidina sea de beneficio mayor que el cuidado convencional en pacientes mayores de 65 años con LMA con conteo mayor a 30% de blastos en lo referente a sobrevida global, calidad de vida ni independencia transfusional. No obstante, es preciso notar que el estudio AZA-AML-001 utiliza un punto de corte de 30% de conteo de blastos en la selección de los participantes con LMA del estudio, debido a que la eficacia de azacitidina ya había sido evaluada previamente en la población de pacientes con conteo de blastos menor a 30%, los cuales, de acuerdo a la definición anterior de la OMS (30), eran diagnosticados como síndrome mielodisplásico y no como LMA. Esta definición ha sido modificada en el 2008 en una revisión de la OMS, donde se establece como punto de corte para definir LMA un conteo de blastos de 20% (31), por lo que los pacientes con conteo de blastos entre 20% y 30% que eran antes diagnosticados como pacientes con síndrome mielodisplásico, ahora corresponden a la población con LMA. Así, los criterios de selección empleados en el estudio AZA-LMA-001 no permitieron evaluar el uso de azacitidina en los pacientes con LMA con conteo de blastos entre 20% y 30%. Sin embargo, los expertos hematólogos entre los autores del presente dictamen preliminar, indicaron que este tipo de pacientes con conteos de 20% a 30% eran considerados en la antigua definición como síndrome mielodisplásico, y apuntaron que esta población ha sido incluida en el Dictamen Preliminar 028-IETSI-ESSALUD-2016



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 083 –SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE AZACITIDINA EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DEBUT
NO ELEGIBLES PARA TERAPIA INTENSA

donde se aprueba azacitidina en síndrome mielodisplásico de riesgo-2 intermedio o alto riesgo. Con ello, los especialistas opinaron que dada la nueva clasificación de LMA, aquellos pacientes con conteo de blastos entre 20% y 30% sí podrían beneficiarse del uso de azacitidina en concordancia con el dictamen preliminar 028-IETSI-ESSALUD-2016. Esto se condice además con la evidencia del análisis por subgrupo del estudio AZA-001 y con la evaluación de tecnología sanitaria de NICE, descritos anteriormente.



VI. CONCLUSIONES

- A la fecha de esta evaluación, no se dispone de evidencia suficiente que sustente el uso de azacitidina como una alternativa terapéutica más eficaz y segura que cuidados convencionales para los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda no tributarios para quimioterapia intensa con conteo de blastos 30% o más.
- La evidencia del ECA de fase III identificado (AZA-AML-001) no apoya el uso de azacitidina en el tratamiento de LMA. No obstante, es preciso notar que la población de dicho estudio no incluye a los pacientes con LMA con conteo de blastos entre 20% y 30% lo cuales eran anteriormente clasificados como pacientes con síndrome mielodisplásico, pero ahora, de acuerdo con la nueva clasificación de la OMS, forman parte de la clasificación de LMA.
- Así, los criterios de selección empleados en el estudio AZA-LMA-001 no permitieron evaluar el uso de azacitidina en los pacientes con LMA con conteo de blastos entre 20% y 30%. Sin embargo, los expertos hematólogos entre los autores del presente dictamen preliminar, indicaron que este tipo de pacientes con conteos de 20% a 30% eran considerados en la antigua definición como síndrome mielodisplásico, y apuntaron que esta población ha sido incluida en el Dictamen Preliminar 028-IETSI-ESSALUD-2016 donde se aprueba azacitidina en síndrome mielodisplásico de riesgo-2 intermedio o alto riesgo. Con ello, los especialistas opinaron que dada la nueva clasificación de LMA, aquellos pacientes con conteo de blastos entre 20% y 30% sí podrían beneficiarse del uso de azacitidina en concordancia con el dictamen preliminar 028-IETSI-ESSALUD-2016.
- La opinión de expertos se condice además con la evidencia de un análisis por subgrupo del estudio AZA-001, y con la evaluación de tecnología sanitaria de NICE identificadas. Así, en el análisis por sub-grupo se encontró que el uso de azacitidina en pacientes con conteo de blastos entre 20% y 30% ofrece a dichos pacientes un beneficio reflejado en la sobrevida global y la independencia transfusional. Por su parte, la evaluación de tecnología sanitaria de NICE concluye que azacitidina es una opción de tratamiento en pacientes con LMA con conteo de blastos entre 20% y 30% no elegibles para trasplante de medula ósea.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de azacitidina como alternativa de tratamiento en pacientes con leucemia mieloide aguda debut con conteo de



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 083 –SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE AZACITIDINA EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DEBUT
NO ELEGIBLES PARA TERAPIA INTENSA

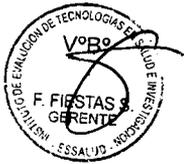
blastos entre 20% y 30% y no elegibles para terapia intensa, según lo establecido en el anexo 1. El periodo de vigencia de este dictamen es de dos años y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

Se debe enviar un informe al Comité Farmacoterapéutico al término de la administración del tratamiento y semestral (Anexo N°07), adjuntando la siguiente información clínica(según Anexo N°01):

1. Recuento de blastos medulares
2. Evaluación de la respuesta aplicando los criterios de respuesta del IWGG 2006. (Anexo 02)
3. Eventos adversos asociados al uso del medicamento (hoja amarilla)
4. Número de transfusiones (Independencia trasfusional)
5. Tiempo de sobrevida global desde inicio de tratamiento con azacitidina
6. Tiempo de sobrevida desde diagnóstico de enfermedad
7. Evaluación de calidad de vida con el test de calidad de vida EORTC QLQ-C30 (versión 3) (Ver anexo 03).



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse S, et al. Cancer Statistics Review, 1975-2013 - SEER Statistics [Internet]. National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2016. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/
2. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control CCC*. 2008 May;19(4):379–90.
3. Shah A, Andersson TM-L, Racht B, Björkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *Br J Haematol*. 2013 Aug;162(4):509–16.
4. Sill H, Olipitz W, Zebisch A, Schulz E, Wöfler A. Therapy-related myeloid neoplasms: pathobiology and clinical characteristics. *Br J Pharmacol*. 2011 Feb;162(4):792–805.
5. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010 Jan 21;115(3):453–74.
6. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul;114(5):937–51.
7. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. "Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update." *Blood Cancer J*. 2016 Jul 1;6(7):e441.
8. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia.
9. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 2006 Mar 1;106(5):1090–8.
10. Walter RB, Othus M, Borthakur G, Ravandi F, Cortes JE, Pierce SA, et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Nov 20;29(33):4417–23.
11. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf Å, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol*. 2015 Mar;90(3):208–14.
12. Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, Maharry KS, Becker H, Whitman SP, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for



reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2012 Dec 20;30(36):4515–23.

13. Klepin HD. Elderly acute myeloid leukemia: Assessing risk. Curr Hematol Malig Rep. 2015 Jun 5;10(2):118–25.
14. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised Recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2003 Dec 15;21(24):4642–9.
15. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR, Arber DA, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2016. 2016.
16. Li LH, Olin EJ, Buskirk HH, Reineke LM. Cytotoxicity and Mode of Action of 5-Azacytidine on L1210 Leukemia. Cancer Res. 1970 Nov;30(11):2760–9.
17. Christman JK, Mendelsohn N, Herzog D, Schneiderman N. Effect of 5-Azacytidine on Differentiation and DNA Methylation in Human Promyelocyte Leukemia Cells (HL-60). Cancer Res. 1983 Feb;43(2):763–9.
18. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) for Vidaza. 2009.
19. DIGEMID-MINSA. Evaluación de medicamentos para la elaboración de la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al petitorio nacional único de medicamentos esenciales. Medicamento: Azacitidina. Indicación/Condición Clínica : Sínd. 2013.
20. Dictamen Preliminar De Evaluación De Tecnología Sanitaria N° 028-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016: Seguridad Y Eficacia Del Uso De Azacitidina En El Síndrome Mielodisplásico En Riesgo Intermedio-2 o Alto Riesgo No Candidato a Trasplante o Quimioterapia a Altas D. 2016.
21. Appelbaum FR. Age and acute myeloid leukemia. Blood. 2006 May 1;107(9):3481–5.
22. Fey MF, Buske C. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24(SUPPL.6).
23. National Institute for Health and Care Excellence. Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts - guidance (TA399). 2016 Jul 27;
24. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with \geq 30% blasts. Blood. 2015 Jul 16;126(3):291–9.



25. National Institute for Health and Care Excellence. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia - guidance (TA218). 2011 Mar 23;
26. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 1982 Jun;51(2):189–99.
27. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009 Jul 30;114(5):937–51.
28. Edlin R, Connock M, Tubeuf S, Round J, Fry-Smith A, Hyde C, et al. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. Health Technol Assess Winch Engl. 2010 May;14 Suppl 1:69–74.
29. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010 Feb 1;28(4):562–9.
30. Jaffe E, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, (eds). World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.
31. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009;114(5).



ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO

El paciente a ser considerado para recibir azacitidina debe cumplir con los siguientes criterios (acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación al Comité farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

 <p>Diagnóstico/condición de salud</p>	<p>Leucemia mieloide aguda no promielocítica, de Novo o secundaria a mielodisplasia, con 20-30% de blastos en médula ósea, no elegible para trasplante de progenitores hematopoyéticos ni QT inducción estándar debido a edad o co-morbilidades.</p>
 <p>Grupo Etario</p> <p>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</p>	<p>Adultos</p> <p>Ocho meses*</p>
 <p>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</p>	<p>El médico solicitante debe acreditar los siguientes criterios</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda no promielocítica, de novo o secundaria a mielodisplasia 2. Presencia de 20-30% de blastos en médula ósea según aspirado de médula ósea y/o biopsia de médula ósea, con o sin cariotipo de médula ósea 3. Acreditar las razones por las que el paciente no es elegible para trasplante de progenitores hematopoyéticos 4. Acreditar las razones por las que el paciente no es elegible para quimioterapia de alta dosis (QT estándar intensa) debido a edad o comorbilidades.
 <p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemograma completo 2. Pruebas de función renal 3. Pruebas de función hepática 4. Pruebas de coagulación 5. Citometría de flujo 6. Recuento de blastos medulares 7. Deshidrogenasa láctica

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 083 –SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE AZACITIDINA EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DEBUT
NO ELEGIBLES PARA TERAPIA INTENSA**

	<p>8. Evaluación de calidad de vida con el test de calidad de vida EORTC QLQ-C30 (versión 3) (Ver anexo 03).</p>
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 002-IETSI-ESALUD-2015.</p>	<p>Reporte semestral de los siguientes parámetros:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Recuento de blastos medulares 2. Evaluación de la respuesta aplicando los criterios de respuesta del IWGG 2006. (Anexo 02) 3. Eventos adversos asociados al uso del medicamento (hoja amarilla) 4. Número de transfusiones (Independencia trasfusional) 5. Tiempo de supervivencia global desde inicio de tratamiento con azacitidina 6. Tiempo de supervivencia desde diagnóstico de enfermedad 7. Evaluación de calidad de vida con el test de calidad de vida EORTC QLQ-C30 (versión 3) (Ver anexo 03).



*La continuidad del tratamiento dependerá de la respuesta del paciente al sexto mes de tratamiento.



ANEXO N° 2: CRITERIOS DE RESPUESTA (IWG 2006)

Los parámetros deben mantenerse al menos 4 semanas:

1. Remisión completa:

- Médula ósea: $\leq 5\%$ blastos con maduración normal del resto de las líneas.
- Sangre periférica: Hb ≥ 11 g/dl, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/L$, blastos 0%.

2. Remisión parcial: los mismos criterios que en el caso de RC, salvo el porcentaje de blastos que $> 5\%$ (descenso $\geq 50\%$ respecto a antes de iniciar el tratamiento). La celularidad y la morfología no son relevantes

3. Enfermedad estable: no se consigue RC, ni RP, pero no hay evidencia de progresión durante > 8 semanas

4. Fallo: muerte durante el tratamiento o progresión de la enfermedad caracterizada por empeoramiento de las citopenias, incremento en el % de blastos de la MO o progresión a un subtipo FAB más agresivo/avanzado

5. Recaída: al menos 1 de los siguientes:

- Regreso al n° de blastos iniciales
- Descenso del 50% desde la máxima respuesta en la cifra de leucos y plaquetas
- Descenso de Hb $\geq 1,5$ g/dl o dependencia transfusional

6. Respuesta citogenética:

- Completa: desaparición de la anomalía cromosómica sin aparición de otras
- Parcial: reducción del 50%

7. Progresión de la enfermedad:

Según el recuento de blastos:

- $< 5\%$: incremento $\geq 50\%$ blastos a $> 5\%$
- 5-10%: incremento $\geq 50\%$ de blastos a $> 10\%$
- 10-20%: incremento $\geq 50\%$ de blastos a $> 20\%$
- 20-30%: incremento $\geq 50\%$ de blastos a $> 30\%*$

Alguno de los siguientes:

- Descenso de al menos 50% en la respuesta máxima en granulocitos o plaquetas
- Reducción en Hb ≥ 2 g/dl
- Dependencia transfusional

8. Evaluación de la supervivencia:

- a. Supervivencia global (SG): muerte por cualquier causa
- b. Supervivencia libre de evento (SLE): fracaso del tratamiento o muerte por cualquier causa
- c. Supervivencia libre de progresión (SLP): sobrevida hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por causa de la enfermedad
- d. Muerte específica: muerte debida directamente a la enfermedad

