

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI 5-AZACITIDINA L01BC07 (VIDAZA®)

Presentata da Dott. E. Angelucci, Direttore S.C. Ematologia e Centro Trapianti P.O. Businco – ASL 8 Cagliari

In data dicembre 2010

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

Azacitidina è clinicamente attiva nel trattamento dei pazienti ad alto rischio e con un costo di gran lunga inferiore rispetto alla soglia comunemente accettata per considerare un trattamento costo-efficace¹.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Le sindromi mielodisplastiche (o mielodisplasie) sono un gruppo di disordini primitivi del midollo osseo che interessano tipicamente, ma non esclusivamente, soggetti anziani e coinvolgono la cellula staminale emopoietica (cioè la cellula midollare progenitrice da cui derivano le cellule che circolano nel sangue periferico: globuli bianchi, globuli rossi e piastrine). Nelle sindromi mielodisplastiche, la cellula staminale emopoietica matura in modo disordinato (alterazioni morfologiche: dismielopoiesi) e inefficace (emopoiesi inefficace). Le sindromi mielodisplastiche sono malattie clonali in quanto gli elementi delle tre serie maturative midollari derivano tutte dalla stessa cellula progenitrice la quale ha acquisito una alterazione genetica ad impronta displastica.

Il difetto maturativo midollare determina tipicamente anemia (refrattaria al trattamento), neutropenia, e piastrinopenia persistenti (o varie combinazioni delle stesse). La storia naturale della malattia, in assenza di trattamento, è caratterizzata da un progressivo aggravamento dell'emopoiesi inefficace e dei sintomi ad essa correlati (affaticabilità e dispnea da sforzo imputabili all'anemia, complicanze infettive secondarie alla neutropenia, emorragie da piastrinopenia), e da un rischio di evoluzione in leucemia acuta mieloide.

Dal 2002 è utilizzata una nuova classificazione della World Health Organization (WHO), che incorpora molti dei criteri e delle definizioni del sistema FAB, che definisce i sottotipi, utilizzando non solo criteri morfologici ma anche biologici e citogenetico-molecolari.

Secondo la classificazione introdotta nel 2002 del World Health Organization (WHO), che incorpora molti dei criteri e delle definizioni del sistema FAB, che definisce i sottotipi la sindrome mielodisplastica si distingue in 6 forme principali:

- anemia refrattaria (RA)
- anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (RARS)
- citopenia refrattaria (senza o con sideroblasti ad anello) con displasia multilineare (RCMD, RS-RCMD)
- anemia refrattaria con eccesso di blasti (RAEB1 e RAEB2)
- sindrome 5q- (5q)
- sindromi mielodisplastiche non classificabili.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

L'approccio terapeutico delle sindromi mielodisplastiche viene valutato in funzione delle caratteristiche del paziente (età, performance status), e della malattia (International Prognostic Scoring System - IPSS). I pazienti con basso rischio secondo l'IPSS (ossia con minore probabilità di evoluzione in leucemia acuta mieloide) sono candidati a trattamenti di supporto per la correzione della citopenia periferica (anemia, neutropenia e piastrinopenia), i pazienti con rischio intermedio e alto secondo l'IPSS (ossia con probabilità maggiore di evoluzione in leucemia) sono candidati ad un trattamento specifico, differentemente modulato in base all'età (sono considerati trattabili con terapia specifica i pazienti fino a 75 anni) e alle condizioni generali.

Come trattamenti di supporto per la correzione della citopenia periferica (anemia e piastrinopenia) si ricorre:

- a) a trasfusioni di globuli rossi e/o piastrine;
- b) a somministrazione di eritropoietine.

Le *Trasfusioni di globuli rossi concentrati e piastrine*, sono indicate rispettivamente per pazienti con valori di emoglobina <8 g/dl e piastrine <10.000/μL, alle trasfusioni viene associata la terapia chelante.

L'eritropoietina stimola la produzione midollare di eritrociti in rapporto al fabbisogno dell'organismo ed è indicato in pazienti affetti da sindrome mielodisplastica con bassa percentuale di cellule immature midollari (<5% blasti) e consente in alcuni casi (circa il 25% dei pazienti trattati) di aumentare sensibilmente i livelli di emoglobina e/o di ridurre in modo significativo il fabbisogno trasfusionale. Il dosaggio dell'eritropoietina sierica in questi pazienti è in grado di predire con una certa precisione la risposta al trattamento (vi è maggior probabilità di risposta se l'eritropoietina serica è <200 mU/ml).

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche allogenico (da fratello compatibile o da donatore non familiare dalle liste del registro internazionale donatori midollo osseo) è attualmente l'unica possibilità di guarigione. I pazienti candidati al trapianto allo genico con condizionamento mieloablativo sono in genere pazienti a rischio intermedio e a alto rischio con età inferiore a 55 anni, buon PS con donatore familiare o non correlato HLA compatibile e che presentino gravi patologie associate (1). Nei pazienti di età superiore a 55 anni o in condizioni generali non ottimali, però il trapianto allogenico è stato finora generalmente sconsigliato per l'elevato rischio di complicanze dovute al regime di condizionamento che precede il trapianto.

Nei pazienti non candidati al trapianto autologo si può procedere con chemioterapia ad alte dosi e trapianto autologo di progenitori emopoietici circolanti o regimi ad alte dosi di chemioterapia.

La chemioterapia ad alte dosi e trapianto autologo di progenitori emopoietici circolanti è un regime chemioterapico che utilizza farmaci simili a quelli impiegati per il trattamento delle leucemie acute mieloidi, con le quali le sindromi mielodisplastiche presentano diverse analogie cliniche e biologiche.

Il trapianto autologo di progenitori emopoietici circolanti (cioè raccolti dal paziente stesso) viene proposto nei casi di pazienti che abbiano ottenuto una risposta ematologia completa alla chemioterapia e che abbiano a disposizione una raccolta di progenitori emopoietici adeguata per la procedura trapiantologica

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

5-Azacitidina è indicato per il trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche con:

- sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio 2 e alto secondo l'International prognostic scoring system (IPSS),
- leucemia mielomonocitica cronica (LMMC) con 10-29% di blasti midollari senza disordine mieloproliferativo,
- leucemia mieloide acuta (LMA) con 20-30% di blasti e displasia multilineare, secondo la classificazione dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS).

E' classificato ai fini della rimborsabilità in classe H, sottoposto a Registro AIFA, cost sharing obbligatorio secondo le condizioni negoziali riportare sul sito AIFA <http://monitoraggio-farmaci.agenzia.farmaco.it>.

Posologia e somministrazione

La dose iniziale raccomandata per il primo ciclo di trattamento di tutti i pazienti, indipendentemente dai valori ematologici di laboratorio basale, è di 75 mg/m² di superficie corporea, iniettata per via sottocutanea, ogni giorno per 7 giorni, cui deve seguire una pausa di 21 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni).

E' raccomandato un trattamento minimo di 6 cicli. Il trattamento deve proseguire finché il paziente continua a trarne vantaggio o fino alla progressione della malattia.

I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio della risposta/tossicità ematologica e della tossicità renale.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Efficacia e sicurezza di 5-Azacitidina sono state valutate in 4 studi, due studi di fase II che hanno dimostrato l'efficacia del farmaco alla dose di 75mg/m²/die somministrata per via endovenosa o sottocutanea per 7 giorni ogni 28 giorni. Lo studio di fase III CALGB 9221 ha dimostrato l'efficacia di azacitidina nelle sindromi mielodisplastiche a rischio intermedio e alto nel prolungamento del tempo per il passaggio a leucemia mieloide acuta e la sopravvivenza globale.

Un successivo studio di fase III (2), multicentrico, controllato, per gruppi paralleli ed in aperto condotto su 358, pazienti di età superiore a 18 anni e con sindrome mielodisplastica ad alto rischio, ha confrontato efficacia e sicurezza di azacitidina e terapia convenzionale.

I pazienti sono stati selezionati secondo i sistemi di classificazione French-American-British (FAB) e International Prognostic Scoring System (IPSS).

L'endpoint primario era la sopravvivenza globale definita come il tempo intercorso tra la randomizzazione e la morte per qualunque motivo. L'analisi di efficacia era condotta secondo ITT.

I pazienti erano randomizzati in due bracci:

- azacitidina s.c. 75 mg/ m²/die per 7 giorni ogni 28 giorni per almeno 6 cicli (n=179, trattati 175);

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

- miglior terapia di supporto, 179 pazienti (trasfusioni di prodotti del sangue, antibiotici con fattori stimolanti le colonie di granulociti per le infezioni neutropeniche, basse dosi di citarabina s.c. 20 mg/ m²/die per 14 giorni ogni 28 giorni per almeno 4 cicli, chemioterapia intensiva che procedeva con induzione con citarabina 100-200 mg/ m²/die per infusione endovenosa per 7 giorni, più 3 giorni di daunorubicina 45-60 mg/ m²/die, idorubicina 9-12 mg/ m²/die o metoxantone mg/ m²/die.

Tutti i pazienti se necessario potevano ricevere trasfusioni di sangue come terapia di supporto.

Sono stati individuati anche i seguenti endpoint secondari: tempo di trasformazione da sindrome mielodisplasica in leucemia mieloide acuta, risposta ematologia e miglioramento valutato con i criteri IWG 2000 per sindrome mielodisplasica, indipendenza dalla trasfusione di globuli rossi per 56 settimane o più consecutive, numero di infezioni che hanno richiesto antibiotici e.v., frequenza di eventi avversi secondo National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria.

I dati dello studio hanno dimostrato una sopravvivenza globale media nel gruppo azacitidina pari a 24,4 mesi mentre nel gruppo miglior terapia convenzionale la sopravvivenza è stata di 15 mesi con una differenza di sopravvivenza pari a 9,4. I dati per tipo di terapia convenzionale sono riportati nelle seguenti tabelle:

	Azacitidina (n=117)	Miglior terapia convenzionale (n=105)	HR (95%CI)	P value
Mesi di sopravvivenza globale	21,1	11,5	0,58	0,0045
Tempo di trasformazione in leucemia mieloide acuta (mesi)	15	10,1	0,41	<0,0001

	Azacitidina (n=45)	Basse dosi di citarabina (n=49)	HR (95%CI)	P value
Mesi di sopravvivenza globale	24,5	15,3	0,36	0,0006
Tempo di trasformazione in leucemia mieloide acuta (mesi)	15,0	14,5	0,55	0,097

	Azacitidina (n=17)	Chemioterapia intensiva (n=25)	HR (95%CI)	P value
Mesi di sopravvivenza globale	25,1	15,7	0,76	0,51
Tempo di trasformazione in leucemia mieloide acuta (mesi)	23,1	10,7	0,48	0,19

In media con azacitidina sono stati eseguiti 9 cicli, mentre con basse dosi di citarabina sono stati eseguiti 4,5 cicli per una combinazione di bassa risposta, progressione della malattia e tossicità inaccettabile.

La differenza nella sopravvivenza globale media tra azacitidina e chemioterapia intensiva non raggiunge la significatività statistica probabilmente a causa dello scarso numero di pazienti trattati.

Tra gli endpoint secondari per quanto riguarda il tempo medio di trasformazione in leucemia mieloide acuta (mesi) azacitidina ha dimostrato globalmente rispetto alla migliore terapia convenzionale un incremento di 17,8 mesi rispetto a 11,5 mesi (CI95%, p<0.0001).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI

In assenza di una terapia standard per il controllo della malattia in pazienti ad alto rischio con sindrome mielodisplasica è difficile procedere ad un confronto con la terapia con maggiori evidenze, infatti anche lo studio di fase III che ha valutato l'efficacia di azacitidina ha confrontato il farmaco con i trattamenti più comunemente utilizzati nelle sindromi mielodisplastiche ad alto rischio.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

E' una opzione terapeutica in pazienti che non possono essere sottoposti a trapianto o a cicli di chemioterapia intensiva.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Specialità	Dosaggio trattamento	Classe	Costo ex- factory	Costo al pubblico*
VIDAZA	75mg/m ² /die	H		€ 319,49

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Gli studi clinici hanno dimostrato una sopravvivenza globale media superiore.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Santini V. – Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines – Leukemia Research 2010, 34: 1576-88;
2. Fenaux P. et al. – Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study – Lancet Oncol 2009; 10: 223-32;
3. CALCB 9221;
4. CALGB 9821;
5. CALGB 8421;