MAURO MISELLI

Azacitidina

Vidaza	**Celgene Europe Ltd**
Flaconcino contenente 100 mg di azacitidina in polvere. Dopo ricostituzione con 4 ml acqua per preparazioni iniettabili si ottiene una sospensione di 25 mg/ml per uso sottocutaneo. € 319,49 prezzo ex factory *Cost sharing* obbligatorio secondo le condizioni negoziali Classe H. Farmaco solo uso ospedaliero. Monitoraggio intensivo	***Indicazioni registrate:*** *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 il 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).* ***Dosaggio:*** *75 mg/m² ogni giorno per 7 giorni, cui deve seguire una pausa di 21 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni). Si raccomanda un trattamento minimo di 6 cicli.*

Proprietà farmacologiche

L'azacitidina è un analogo pirimidinico approvato con registrazione centralizzata europea nel trattamento dei pazienti con sindromi mielodisplastiche (SMD), leucemia mielomonocitica cronica (LMMC) e leucemia mieloide acuta (LMA) non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche[1]. Si tratta del primo farmaco con questa indicazione specifica.
L'azacitidina blocca la crescita delle cellule tumorali inibendo la sintesi di acido desossiribonucleico (DNA) e ribonucleico (RNA). Inoltre, la sua incorporazione nel DNA di nuova sintesi inattiva la *DNA metiltransferasi* e porta a ipometilazione del DNA[2]. L'ipometilazione del DNA può ripristinare la normale espressione di geni che svolgono un ruolo critico nella differenziazione cellulare[3].
Dopo somministrazione per via sottocutanea, i livelli plasmatici di picco si raggiungono in circa 30 minuti. L'azacitidina subisce una idrolisi spontanea e una deaminazione ad opera della *citidina deaminasi*; il suo metabolismo non è mediato dagli isoenzimi del citocromo P450. Viene eliminata principalmente per via renale con una emivita di circa 40 minuti[2].
Non sono stati condotti studi formali in pazienti con insufficienza renale. L'RCP del farmaco raccomanda di ridurre la dose del 50% nel ciclo di trattamento successivo e ritardare la somministrazione qualora si verificassero diminuzioni inspiegabili dei livelli di bicarbonato serico (< 20 mmol/l) o aumenti della creatinina o dell'azoto ureico ≥ 2 volte ai valori al basale[2].

Efficacia clinica

Le sindromi mielodisplastiche (SMD) sono un gruppo eterogeneo di malattie ematologiche rare (4 casi/100.000) caratterizzate da un deficit di produzione delle normali cellule del sangue (eritrociti, leucociti e piastrine) e aumentata percentuale di blasti midollari, associate al rischio di progressione verso la leucemia mieloide acuta. La scelta del trattamento viene fatta in base alla valutazione prognostica del paziente col criterio IPSS (International Prognostic Scoring System) che individua 4 categorie di rischio in termini di mortalità e di evoluzione verso la leucemia acuta. La chemioterapia standard, basata sull'associazione di citarabina con un'antraciclina ad alte dosi, induce una risposta completa in una minoranza di pazienti (di durata inferiore ad un anno), ma non è proponibile nei pazienti di età superiore ai 65 anni o con gravi patologie d'organo nei quali si impiegano la citarabina a basse dosi o misure di supporto (Best Supportive Care, BSC). Il trapianto di cellule staminali allogeniche rappresenta l'unica terapia potenzialmente in grado di guarire la malattia o di garantire una progressione di lunga durata (nel 50% circa dei casi), ma i pazienti con SMD possono non trovare un donatore appropriato o presentare comorbidità o altri fattori di rischio (quali l'età avanzata) che complicano o precludono questo approccio.
La registrazione dell'azacitidina come "farmaco orfano" da parte dell'EMA è avvenuta sulla base di uno studio multicentrico, controllato, randomizzato, in aperto, realizzato su 358 pazienti (età mediana 69 anni) con SMD, LMA e LMMC, in maggioranza con rischio intermedio 2 o alto secondo il criterio IPSS[4]. Tra i criteri di inclusione, i pazienti dovevano presentare un *performance status* di 0-2 secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
Il trattamento con azacitidina (75 mg/m²/die s.c. per 7 giorni ogni 28 giorni per almeno 6 cicli) più la migliore terapia di supporto (BSC, n=179) è stato confrontato con i regimi convenzionali rappresentati da BSC da sola (comprendente terapia trasfusionale e antibiotici associati a fattori di crescita per le infezioni neutropeniche, n=105); citarabina a basse dosi (20 mg/m²/die s.c. per 14 giorni ogni 28 giorni per almeno

4 cicli) più BSC (n=49); chemioterapia standard di induzione (citarabina 100-200mg/m^2/die per infusione e.v. per 7 giorni più 3 giorni di daunorubicina e.v. (45-60mg/m^2/die), idarubicina (9-12 mg/m^2/die) o mitoxantrone (8-12 mg/m^2/die) più BSC (n=25). I pazienti sono stati assegnati a uno dei 3 schemi di trattamento convenzionali prima della randomizzazione.
L'end point primario dello studio era la sopravvivenza globale calcolata col criterio dell'*intention to treat* (tutti i pazienti randomizzati). Dopo un numero mediano di 9 cicli di azacitidina, 4,5 cicli di citarabina a basse dosi e 1 ciclo di chemioterapia standard di induzione, la sopravvivenza mediana è risultata 24,5 mesi nel gruppo azacitidina *contro* 15 mesi nel gruppo di controllo, corrispondente ad una differenza assoluta di 9,4 mesi e ad una hazard ratio (rapporto di rischio relativo) di 0,58 (95% IC 0,43-0,77). Le stime di sopravvivenza Kaplan-Meier a 2 anni sono state del 50,8% nei pazienti trattati con azacitidina *contro* 26,2% nei pazienti sottoposti a terapia convenzionale. I benefici in termini di sopravvivenza sono risultati coerenti sia nei pazienti con rischio intermedio che con rischio alto e indipendenti dal tipo di regime convenzionale utilizzato nel braccio di controllo: BCS da sola (21,1 mesi *vs* 11,5), citarabina a basse dosi più BSC (24,5 mesi *vs* 15,3), chemioterapia intensiva più BSC (25,1 mesi *vs* 15,7). Nel sottogruppo sottoposto a chemioterapia intensiva, la differenza non ha però raggiunto la significatività statistica. Il tempo alla progressione verso la leucemia mieloide acuta (misura di esito secondaria) è stato di 17,8 mesi nel gruppo trattato con azacitidina e 11,5 mesi nel gruppo di controllo.
L'azacitidina ha ridotto il fabbisogno di trasfusioni di globuli rossi e piastrine. Tra i pazienti che richiedevano trasfusioni al momento dell'arruolamento, è diventato indipendente il 45% dei pazienti trattati con azacitidina e l'11,4% dei pazienti trattati con la terapia convenzionale.
La risposta globale (remissione completa più remissione parziale) valutata dagli sperimentatori è stata del 29% nel gruppo azacitidina e del 12% nel gruppo regimi convenzionali combinato. Quando determinata da un comitato indipendente è risultata rispettivamente del 7% e dell'1%. La differenza di valutazione della risposta è dovuta al criterio utilizzato dal comitato indipendente, l'International Working Group, che prevede un miglioramento dell'emocromo nel sangue periferico e il mantenimento per un minimo di 56 giorni.
Anche in un altro precedente RCT in aperto, che confrontava l'azacitidina più BSC con la sola BSC in 191 pazienti con SMD, la sopravvivenza mediana nei pazienti trattati con azacitidina è stata superiore a quella dei pazienti randomizzati alla sola terapia si supporto (20 mesi *contro* 14 mesi)[5]. L'azacitidina ha ridotto inoltre la frequenza di evoluzione verso la leucemia acuta dal 38% al 15% e ha ritardato l'insorgenza di leucemia.

Effetti indesiderati

L'azacitidina provoca mielosoppressione; nello studio registrativo, gli eventi avversi più frequenti sono stati trombocitopenia (70% con azacitidina *vs* 34% BSC), neutropenia (66% *vs* 28%), anemia (51% *vs* 44%), leucopenia (18% *vs* 2%) e neutropenia febbrile (14% *vs* 9,8%) con sepsi (0,8%) e polmoniti (2,5%), alcune a esito fatale[1]. Nei pazienti trattati con azacitidina, le reazioni avverse ematologiche sono risultate generalmente gravi (di grado 3-4) e si sono manifestate soprattutto durante i primi due cicli di trattamento. Nella maggior parte dei pazienti sono state gestite con il monitoraggio di routine dell'emocromo completo, con la posticipazione della somministrazione di azacitidina nel ciclo successivo, con la profilassi antibiotica e/o l'impiego di fattori di crescita (G-CSF, es. filgrastim) in presenza di neutropenia e trasfusioni in caso di anemia o trombocitopenia.
Altri effetti indesiderati molto comuni (>10%) sono stati a carico dell'apparato gastrointestinale (nausea, vomito, anoressia, diarrea, stitichezza) e della cute (petecchie, prurito, eruzioni) e le reazioni sistemiche (affaticamento, febbre, dolore toracico) e locali (eritemi, dolore, ematomi) legate alla somministrazione sottocutanea.
Sono state riportate anche emorragie gastrointestinali (0,8%) ed endocraniche (0,5%)[2].

Avvertenze

Per monitorare la risposta e la tossicità dell'azacitidina, prima di ogni ciclo di trattamento deve essere effettuato un emocromo completo[2].
Dopo la prima somministrazione, la dose per i cicli successivi deve essere ridotta o la somministrazione ritardata in base alle conte al nadir e alla risposta ematologica.
I pazienti devono essere istruiti a riferire immediatamente la comparsa di episodi febbrili.

Costo

Sei cicli di trattamento con azacitidina (75 mg/m^2/die per 7 giorni ogni 28 giorni) in un paziente alto 1,70 m e con peso di 70 kg (superficie corporea di 1,88 m^2) hanno un costo di poco superiore ai 17.000 euro (considerando che i primi 3 cicli hanno un prezzo negoziale inferiore in quanto sottoposti a *cost-sharing*).

Nei pazienti con sindromi mielodisplastiche, l'azacitidina migliora in modo significativo la sopravvivenza globale e riduce il ricorso alle trasfusioni rispetto alle terapie convenzionali. E' il primo farmaco registrato che sembra in grado di modificare il corso naturale della malattia. La sua tossicità ematologica richiede un attento monitoraggio.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for azacitidine (*Vidaza*). www.ema.europa.eu.
2. *Vidaza*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Leone G et al. Inhibitors of DNA methylation in the treatment of haematological malignancies and MSD. *Clin Immunol* 2003; *109*:89-102.
4. Fenaux P et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regiments in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; *10*:223-232.
5. Silverman LR et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: a study of the Cancer and Leukemia Group B. J *Clin Oncol* 2002; *20*:2429-40.