

Informativa farmaco: Onureg (azacitidina) – LMA

Data di redazione: 22.06.2023

Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione Centri prescrittori												
Nome commerciale	Onureg												
Principio attivo	azacitidina												
Indicazione oggetto di valutazione	Terapia di mantenimento in pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) che abbiano conseguito una remissione completa (CR) o una remissione completa con recupero incompleto dell'emocromo (CRi) dopo terapia d'induzione associata o meno a trattamento di consolidamento e che non siano candidabili, o decidano di non sottoporsi, al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT).												
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova entità terapeutica												
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina n. 368/2023 GU Serie Generale n.118 del 22-05-2023												
Ditta produttrice	Bristol-Myers Squibb												
ATC e descrizione	L01BC07 antineoplastici e immunomodulatori – anaoghi pirimidina												
Formulazione	Compresa rivestita con film												
Dosaggio	200, 300 mg												
Posologia	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>posologia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">in remissione</td> <td>300 mg/die x14d, q28d</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">se recidiva</td> <td>con 5-15% blasti in sangue o midollo</td> <td>valutare 300 mg/die x21d, q28d</td> </tr> <tr> <td>con >15% blasti in sangue o midollo</td> <td>interrompere</td> </tr> </tbody> </table> <p>Durata terapia: fino a quando non si rilevino più del 15% di blasti nel sangue periferico o nel midollo osseo o fino a tossicità inaccettabile.</p> <p>Onureg non deve essere usato in modo intercambiabile con azacitidina iniettabile in considerazione delle differenze di esposizione, dose e schema posologico.</p> <p><i>Visti RCP e Registro AIFA</i></p>				posologia	in remissione		300 mg/die x14d , q28d	se recidiva	con 5-15% blasti in sangue o midollo	valutare 300 mg/die x21d , q28d	con >15% blasti in sangue o midollo	interrompere
		posologia											
in remissione		300 mg/die x14d , q28d											
se recidiva	con 5-15% blasti in sangue o midollo	valutare 300 mg/die x21d , q28d											
	con >15% blasti in sangue o midollo	interrompere											
Meccanismo di azione	<p>Azacitidina è un inibitore della DNA metiltransferasi e un modificatore epigenetico, che agisce:</p> <ul style="list-style-type: none"> - inibendo la metilazione di DNA, con conseguente alterazione dell'espressione genica, compresa la ri-espressione di geni che regolano la soppressione tumorale, le vie immunitarie, il ciclo cellulare e il differenziamento cellulare. <p>L'inibizione della metilazione</p> <ul style="list-style-type: none"> - inibendo la metilazione di RNA, con conseguente riduzione sintesi proteica <p><i>Visto RCP</i></p>												
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	No												



Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	No
Farmaco orfano	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, ematologo (RNRL).
Nota AIFA	No
PT/PHT	No
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	200 mg, 7 cpr rivestite - € 6.447,00 300 mg, 7 cpr rivestite - € 6.447,00
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate.
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)	<p>Si,</p> <p>Criteri di eleggibilità</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi di LMA: <ul style="list-style-type: none"> - de novo - secondaria a: mielodisplasia, leucemia mielomonocitica o a precedente chemioterapia per neoplasia • Il paziente deve essere stato sottoposto a chemioterapia intensiva di induzione (con/senza consolidamento) e deve essere in prima Remissione Completa/Remissione Completa con ricostituzione ematologica incompleta (CR/CRi) da non più di 4 mesi; • Consentite alterazioni citogenetiche ad eccezione di t(9;22); • Paziente non candidabile oppure rifiuta di sottoporsi ad trapianto autologo di cellule staminali (allo-SCT); <p>Criteri di esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucemia Promielocitica (M3); • Precedente allo-SCT; • Precedente trattamento con agenti ipometilanti per LMA; • Precedente trattamento con agenti ipometilanti per MDS ed evoluzione in LMA in corso di terapia o nell'arco dei 4 mesi successivi al termine del trattamento <p>Altro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durata richiesta farmaco (RF): 28 giorni (1 ciclo = 28 giorni); • Rivalutazione obbligatoria: ogni 3 cicli
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	<p>Azacitidina è già autorizzata in formulazione sc (specialità Vidaza), indicata e rimborsata per: trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, - LMA con 20-30% di blasti e displasia multilineare, secondo la classificazione dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), - LMA con blasti midollari > 30% secondo la classificazione dell'OMS. <p><i>Centri I e II livello</i></p> <p>Si segnala poi che venetoclax è autorizzato e rimborsato in associazione ad azacitidina per il trattamento della LMA in pazienti non candidabili a chemioterapia intensiva. Nel relativo Registro AIFA, si legge che: "Azacitidina deve essere somministrata a una dose di 75 mg/m² per via endovenosa o sottocutanea nei giorni 1-7 di ogni ciclo di 28 giorni a partire dal giorno 1 del ciclo 1"</p>



<p>Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione</p>	<p>Farmaci utilizzati in pazienti fit (candidabili a chemioterapia intensiva): -Gemtuzumab Ozogamicin* -Daunorubicina/citarabina (associazione fissa liposomiale)* -Midostaurina* -Gilteritinib* -Glasdegib*</p> <p>Farmaci utilizzati in pazienti non-fit (non candidabili a chemioterapia intensiva): -Azacitidina (sc, nella specialità Vidaza)** -Decitabina** -Venetoclax* in associazione ad azacitidina per prima linea; in associazione ad azacitidina o a decitabina in linee successive alla prima</p> <p>*Centri autorizzati: I livello ** Centri autorizzati: I livello; II livello; III Livello</p> <p><i>Elenco Centri – Decreto n.45 del 03.04.2023</i></p>
<p>È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?</p>	<p>Sì, la rete dei Centri prescrittori di farmaci onco-ematologici (Decreto n. 65 del 7.6.2017 e n. 20 del 17.02.2022)</p>
<p>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</p>	<p>Nella rete Centri per farmaci oncoematologici, possono essere individuati come prescrittori di farmaci per leucemie solo Centri di I e II livello. I Centri di III livello possono essere individuati per mielomi e linfomi e possono prescrivere solo in presenza di ematologo e previa Piano di cura per singolo paziente autorizzato dal Centro di I livello di riferimento territoriale. Eccezionalmente possono prescrivere altri farmaci ma sempre previa approvazione Piano di cura.</p> <p>Il trattamento con chemioterapia intensiva per le LAM deve essere effettuato in regime di ricovero, garantendo ogni possibilità di assistenza dei pazienti e pertanto tali pazienti sono sempre in carico ai Centri di I livello.</p>
<p>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?</p>	<p>In progress un report sui farmaci per LMA, che sarà da integrare con questa nuova entità terapeutica. Eventuali Raccomandazioni pubblicate sono ormai superate.</p>
<p>Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?</p>	<p>No</p>

<p>Sintesi degli studi registrativi</p>	<p>Efficacia</p> <p>Onureg ha dimostrato superiorità vs placebo in termini di OS nel seguente studio:</p> <p>QUAZAR AML-001 (NCT01757535). RCT di fase III, condotto su pazienti (età ≥55) con LMA de novo o secondario, a rischio citogenetico intermedio-alto (linee guida NCCN 2011). I pazienti dovevano aver ricevuto chemioterapia di induzione con o senza consolidamento ed essere in prima remissione completa (CR) o remissione con incompleto recupero ematologico (CRi), secondo criteri IMWG 2013* entro 4 mesi dalla randomizzazione.</p> <p>Endpoint primario era la sopravvivenza globale (OS).</p> <p>472 pazienti (età >55, mediana 68) sono stati randomizzati (1:1) a ricevere terapia di mantenimento con azacitidina orale alla posologia autorizzata o placebo. Circa l'80% aveva ricevuto anche consolidamento e circa 80% era in remissione completa.</p> <p>*Criteri di risposta, estratto da <i>N Engl J Med</i> 2020;383:2526-37 (suppl).</p> <table border="1" data-bbox="544 660 1378 907"> <thead> <tr> <th>Complete remission (CR)</th> <th>Complete remission with incomplete blood count recovery (CRi)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <5% blasts in bone marrow Absence of blasts with Auer rods Absence of extramedullary disease Independent of blood transfusions Absolute neutrophil count (ANC) >1.0 × 10⁹/L Platelet count ≥100 × 10⁹/L </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <5% blasts in bone marrow Absence of blasts with Auer rods Absence of extramedullary disease Independent of blood transfusions ANC <1.0 × 10⁹/L or platelet count <100 × 10⁹/L </td> </tr> </tbody> </table> <p>Di seguito i principali risultati (follow-up mediano: 41,2 mesi):</p> <table border="1" data-bbox="539 996 1358 1216"> <thead> <tr> <th></th> <th>Azacitidina orale (Onureg)</th> <th>Placebo</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OS mediana, mesi (endpoint primario)</td> <td>24,7</td> <td>14,8</td> <td>p<0,001</td> </tr> <tr> <td>Sopravvivenza mediana libera da recidiva, mesi</td> <td>10,2</td> <td>4,8</td> <td>p<0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sicurezza</p> <p>Di seguito un estratto degli eventi avversi più frequenti:</p> <table border="1" data-bbox="544 1305 1422 1749"> <caption>Table 2. Adverse Events That Occurred in at Least 10% of Patients in Either Group.*</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2">Event</th> <th colspan="2">CC-486 (N=236)</th> <th colspan="2">Placebo (N=233)</th> </tr> <tr> <th>Any Grade</th> <th>Grade 3 or 4</th> <th>Any Grade</th> <th>Grade 3 or 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="4" style="text-align: center;"><i>number of patients (percent)</i></td> </tr> <tr> <td>Any adverse event</td> <td>231 (98)</td> <td>169 (72)</td> <td>225 (97)</td> <td>147 (63)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>153 (65)</td> <td>6 (3)</td> <td>55 (24)</td> <td>1 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>141 (60)</td> <td>7 (3)</td> <td>23 (10)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>119 (50)</td> <td>12 (5)</td> <td>50 (21)</td> <td>3 (1)</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>105 (44)</td> <td>97 (41)</td> <td>61 (26)</td> <td>55 (24)</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>91 (39)</td> <td>3 (1)</td> <td>56 (24)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td> <td>79 (33)</td> <td>53 (22)</td> <td>63 (27)</td> <td>50 (21)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>70 (30)</td> <td>7 (3)</td> <td>45 (19)</td> <td>2 (1)</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>48 (20)</td> <td>33 (14)</td> <td>42 (18)</td> <td>30 (13)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>N Engl J Med</i> 2020;383:2526-37</p>	Complete remission (CR)	Complete remission with incomplete blood count recovery (CRi)	<ul style="list-style-type: none"> <5% blasts in bone marrow Absence of blasts with Auer rods Absence of extramedullary disease Independent of blood transfusions Absolute neutrophil count (ANC) >1.0 × 10⁹/L Platelet count ≥100 × 10⁹/L 	<ul style="list-style-type: none"> <5% blasts in bone marrow Absence of blasts with Auer rods Absence of extramedullary disease Independent of blood transfusions ANC <1.0 × 10⁹/L or platelet count <100 × 10⁹/L 		Azacitidina orale (Onureg)	Placebo		OS mediana, mesi (endpoint primario)	24,7	14,8	p<0,001	Sopravvivenza mediana libera da recidiva, mesi	10,2	4,8	p<0,001	Event	CC-486 (N=236)		Placebo (N=233)		Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4		<i>number of patients (percent)</i>				Any adverse event	231 (98)	169 (72)	225 (97)	147 (63)	Nausea	153 (65)	6 (3)	55 (24)	1 (<1)	Vomiting	141 (60)	7 (3)	23 (10)	0	Diarrhea	119 (50)	12 (5)	50 (21)	3 (1)	Neutropenia	105 (44)	97 (41)	61 (26)	55 (24)	Constipation	91 (39)	3 (1)	56 (24)	0	Thrombocytopenia	79 (33)	53 (22)	63 (27)	50 (21)	Fatigue	70 (30)	7 (3)	45 (19)	2 (1)	Anemia	48 (20)	33 (14)	42 (18)	30 (13)
	Complete remission (CR)	Complete remission with incomplete blood count recovery (CRi)																																																																										
<ul style="list-style-type: none"> <5% blasts in bone marrow Absence of blasts with Auer rods Absence of extramedullary disease Independent of blood transfusions Absolute neutrophil count (ANC) >1.0 × 10⁹/L Platelet count ≥100 × 10⁹/L 	<ul style="list-style-type: none"> <5% blasts in bone marrow Absence of blasts with Auer rods Absence of extramedullary disease Independent of blood transfusions ANC <1.0 × 10⁹/L or platelet count <100 × 10⁹/L 																																																																											
	Azacitidina orale (Onureg)	Placebo																																																																										
OS mediana, mesi (endpoint primario)	24,7	14,8	p<0,001																																																																									
Sopravvivenza mediana libera da recidiva, mesi	10,2	4,8	p<0,001																																																																									
Event	CC-486 (N=236)		Placebo (N=233)																																																																									
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4																																																																								
	<i>number of patients (percent)</i>																																																																											
Any adverse event	231 (98)	169 (72)	225 (97)	147 (63)																																																																								
Nausea	153 (65)	6 (3)	55 (24)	1 (<1)																																																																								
Vomiting	141 (60)	7 (3)	23 (10)	0																																																																								
Diarrhea	119 (50)	12 (5)	50 (21)	3 (1)																																																																								
Neutropenia	105 (44)	97 (41)	61 (26)	55 (24)																																																																								
Constipation	91 (39)	3 (1)	56 (24)	0																																																																								
Thrombocytopenia	79 (33)	53 (22)	63 (27)	50 (21)																																																																								
Fatigue	70 (30)	7 (3)	45 (19)	2 (1)																																																																								
Anemia	48 (20)	33 (14)	42 (18)	30 (13)																																																																								
<p>Principali comparatori</p>	<p>/</p>																																																																											
<p>Place in therapy <i>considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</i></p>	<p>Il trattamento standard di pazienti cosiddetti fit è rappresentato da chemioterapia ad alta intensità di induzione con/senza consolidamento. Se praticabile, il paziente è successivamente avviato a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.</p> <p>Nei casi di pazienti non candidabili a trapianto, fino ad oggi era utilizzata azacitidina sottocute.</p>																																																																											



	Onureg è l'unica specialità a base di azacitidina ad avere indicazione autorizzata specificatamente come terapia di mantenimento.
Stima dei pazienti in Regione Veneto <i>Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</i>	<p>Sulla base delle stime epidemiologiche effettuate a livello regionale, circa 146 pazienti con LMA di nuova diagnosi potrebbero ricevere ogni anno un regime chemioterapico intensivo (<i>modello epidemiologico pubblicato in Raccomandazione n. 17 - Decreto n. 79 del 4 agosto 2020</i>).</p> <p>Secondo esperienza clinica, i pazienti potenzialmente non candidati a trapianto e potenzialmente eleggibili ad azacitidina orale (Onureg) saranno circa 30/anno. <i>Sentito Coordinatore REV</i></p>
<i>Indicazioni della CTRF</i>	
N.D.	