



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° 072 –SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE AZACITIDINA EN EL  
TRATAMIENTO DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE BAJO RIESGO O  
INTERMEDIO-I CON ALTO REQUERIMIENTO TRANSFUSIONAL CON  
FALLA AL TRATAMIENTO CON PRIMERA LÍNEA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF y OTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

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



**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Octubre, 2016*



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

## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Patricia Pimentel Álvarez – Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Javier Ponce – Médico, consultor
4. Kim Hoffman – PhD, consultor
5. Matilde Corante Zambrano, – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías- IETSI-ESSALUD
6. Jazmin Figueroa Collado – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías- IETSI-ESSALUD
7. José Untama Flores – Médico Hematólogo , Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
8. Juan Ramón Navarro – Médico Hematólogo , Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins



## 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 del uso de azacitidina en el tratamiento de síndrome mielodisplásico de bajo riesgo o intermedio-i con alto requerimiento transfusional con falla al tratamiento con primera línea. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°072-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-AÑO. Lima-Perú. 2016.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AEE	Agentes estimulantes de eritropoyesis
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30
G-CSF	Factor estimulantes de colonias de granulocitos
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de Confianza
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
MIH	Mental Health Inventory
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RR	Riesgo Relativo
sEpo	Eritropoyetina en suero
SMD	Síndrome mielodisplásico
TIS	Terapia inmunosupresora





## CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	6
A. ANTECEDENTES.....	6
B. ASPECTOS GENERALES.....	7
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS:.....	8
III. METODOLOGIA.....	10
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	10
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	10
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	11
IV. RESULTADOS.....	12
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	13
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	13
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	14
ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	18
iii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA.....	20
iv. ENSAYO CLÍNICO.....	21
V. DISCUSIÓN.....	28
VI. CONCLUSIONES.....	32
VII. RECOMENDACIONES.....	34
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	35



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad de Azacitidina para su uso en pacientes con síndrome mielodisplásico, con clasificación según el International Prognostic Scoring System (IPSS) de riesgo bajo o intermedio-1, con alto requerimiento transfusional, y resistencia o falla a los agentes estimulantes de hematopoyesis
- Los síndromes mielodisplásicos representan una de las cinco categorías principales de neoplasias mieloides. Es un trastorno hematológico caracterizado por hematopoyesis ineficaz, una o más citopenias, y con frecuencia médula ósea hiper celular, además de una predisposición inherente a transformarse a leucemia mieloide aguda. El síndrome mielodisplásico ocurre más comúnmente en adultos mayores y tiene una predominancia en el sexo masculino.
- El uso de azacitidina en el tratamiento pacientes con síndrome mielodisplásico de riesgo intermedio-2 y alto ha sido evaluado y aprobado en EsSalud mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria n° 028-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 )
- Respecto al uso de azacitidina en pacientes de riesgo bajo e intermedio-1 la evidencia es escasa. No se encontraron ensayos controlados aleatorizados de fase 3 cuya población concuerde con la de la pregunta PICO de interés del presente dictamen, de modo que la búsqueda se extendió a ensayos clínicos de fase 2. Sólo uno de ellos comparó azacitidina con terapia de soporte, pero sus resultados aún no han sido publicados. De los estudios publicados, los hallazgos sugieren que la azacitidina podría tener un menor efecto en pacientes con estas características en el desenlace de independencia de transfusiones, y una gran proporción de pacientes experimentó eventos adversos serios.
- Las principales guías de práctica clínica recomiendan en pacientes con esta patología la terapia de soporte, las transfusiones, los agentes estimulantes de eritropoyesis, inmunosupresores (en candidatos apropiados), y lenalidomida en pacientes con delección 5q.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de azacitidina como una alternativa de tratamiento para pacientes con síndrome mielodisplásico, con IPSS de riesgo bajo o intermedio-1, alto requerimiento transfusional, y resistencia o falla a los agentes estimulantes de hematopoyesis.

## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de azacitidina en el tratamiento de síndrome mielodisplásico de bajo riesgo o intermedio-i con alto requerimiento transfusional con falla al tratamiento con primera línea. Así, la médico hematóloga Gabriela Vidal Senmache del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y la médico hematóloga Marlies Gyssel Pizarro Perea del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en concordancia con la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2016**, enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según las siguientes preguntas PICO inicial, respectivamente:

<b>P</b>	Paciente con diagnóstico de síndrome mielodisplásico de bajo riesgo con alto requerimiento transfusional. No responde a Epo
<b>I</b>	Azacitidina 75 mg/m <sup>2</sup> /día x 7 días c/28 días
<b>C</b>	Soporte transfusional
<b>O</b>	Independencia transfusional, evitar o disminuir hemosiderosis, mejorar calidad de vida y sobrevida global

<b>P</b>	Paciente de 59 años con síndrome mielodisplásico tipo anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) – 1, IPSS revisado alto y falla terapéutica a dosis altas de eritropoyetina con filgastrim subcutáneo, dependiente transfusional
<b>I</b>	Azacitidina 140 mg/ día x 7 días c/28 días
<b>C</b>	Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
<b>O</b>	Conseguir la independencia transfusional de la paciente, evitar la evolución a leucemia aguda y complicaciones a citopenias severas persistentes.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con los médicos hematólogos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins: Gabriela Vidal Senmache, Lourdes Aranda Gomero, José Untama Flores y Juan Ramón y con representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

<b>P</b>	Pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo o intermedio-I con alto requerimiento transfusional con falla al tratamiento con primera línea (Factores estimulantes)
----------	--

I	Azacitidina 75 mg/m <sup>2</sup> /día x 7 días c/28 días
C	Terapia de soporte: Transfusional
O	Sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, Calidad de vida

## B. ASPECTOS GENERALES

En el sistema de clasificación de cánceres hematológicos de la Organización Mundial de la Salud (31), los síndromes mielodisplásicos representan una de las cinco categorías principales de neoplasias mieloides. Es un trastorno hematológico caracterizado por hematopoyesis ineficaz, una o más citopenias, y con frecuencia médula ósea hipercelular, además de una predisposición inherente a transformarse en leucemia mieloide aguda (28).

El síndrome mielodisplásico (SMD) ocurre más comúnmente en adultos mayores, la mediana de edad de diagnóstico en la mayoría de reportes es  $\geq 65$  años y tiene una predominancia en el sexo masculino (20). Está asociado comúnmente con el envejecimiento (adquisición de cambios genómicos y epigenéticos relacionados con la edad), carcinógenos ambientales, quimioterapia, y exposición a la radiación (4).

La incidencia del síndrome mielodisplásico de novo no se conoce con precisión. En los Estados Unidos se estima que se diagnostican aproximadamente 10,000 casos al año, y se ha estimado una incidencia anual ajustada por la edad de 3.3 por cada 100,000.

El diagnóstico del síndrome mielodisplásico está basado en la evaluación de la médula ósea y la lámina periférica en el contexto clínico apropiado. La detección de ciertas anomalías cromosómicas distingue entre síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda, en algunos casos ayuda en la clasificación del síndrome mielodisplásico, y es un factor importante en la determinación del grupo de riesgo pronóstico y del tratamiento (P. L. 12).

El International Prognostic Scoring System (IPSS) es el Sistema de clasificación de pronóstico más ampliamente usado para síndrome mielodisplásico. El IPSS original fue publicado en 1997, y fue hecho en base a datos de supervivencia de 816 pacientes con el sistema de clasificación French American British (FAB), tratados con cuidados de soporte. En el 2012, se hizo una revisión (IPSS-R) con nuevas categorías citogenéticas, usando un mayor número de pacientes y posteriormente validado en una cohorte independiente. El cálculo del IPSS original se hace a partir de tres variables: Porcentaje de blastos medulares: <5, 5 a 10, 11 a 20, 21 a 30, cariotipo y Citopenias: hemoglobina, recuento absoluto de neutrófilos y recuento de plaquetas.

El puntaje calculado define cuatro grupos de riesgo para sobrevida global y evolución a leucemia mieloide aguda.



La mediana de supervivencia global, según cada grupo, fue: Riesgo Bajo: 5.7 años, riesgo Intermedio-1: 3.5 años, riesgo Intermedio-2: 1.2 años y riesgo Alto: 0.4 años.

El tiempo en el que el 25% de los pacientes progresa a leucemia mieloide aguda, para cada grupo, fue: Riesgo Bajo: 9.4 años, riesgo Intermedio-1: 3.3 años, riesgo Intermedio-2: 1.1 años y riesgo Alto: 0.2 años.

Se debe tener en cuenta que, bajo los criterios de la más reciente clasificación de la OMS, muchos pacientes con riesgo IPSS alto ya cumplen criterios para leucemia mieloide aguda (umbral de recuento de blastos de 20%).

Los grupos de riesgo de la población que corresponde al presente dictamen son los de riesgo bajo y riesgo intermedio-1. Aproximadamente, la mitad de los pacientes adultos mayores de bajo riesgo (riesgo bajo y riesgo intermedio-1) fallecen por una causa distinta a las consecuencias de síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda (13). En los pacientes de riesgo bajo e intermedio-1, la prioridad principal es generalmente el tratamiento de las citopenias, principalmente anemia (8). En estos casos, el tratamiento de primera línea generalmente consiste en los agentes estimulantes de eritropoyesis, que proveen una respuesta eritroide en alrededor del 40 a 50% de los pacientes, con una mediana de duración de respuesta de 24 meses (17,15).

Las características de la población definida en la pregunta PICO, además del grupo de riesgo, especifica dos características adicionales: dependencia transfusional, y falla al tratamiento con factores estimulantes. La dependencia transfusional se define como requerimiento de 4 o más unidades de paquetes de glóbulos rojos durante las 8 semanas previas (administradas cuando la hemoglobina haya sido menor a 9 g/dl). La falla al tratamiento a factores estimulantes se define como no respuesta a epoyetina ( $\geq 60\,000$  unidades por semana) o a darbepoyetina ( $\geq 250\ \mu\text{g}$  por semana) administrados durante al menos 12 semanas consecutivas (21), según los criterios del International Working Group (IWG) 2006 (2); o recaída luego de respuesta inicial, también según los criterios del IWG 2006.

### C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS:

La Azacitidina es un nucleósido de pirimidina, análogo de citidina (19). Inhibe la ADN metiltransferasa, que es la enzima responsable de metilar el ADN recientemente sintetizado, la hipometilación resultante en el ADN conlleva cambios en la transcripción y expresión de algunos genes (3).

La 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 y Leucemia mielomonocítica crónica

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, abril de 2016)(6): Síndrome mielodisplásico con IPSS de riesgo intermedio-2 y alto, Leucemia mielomonocítica crónica con 10 a 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.y leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilineal, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En Perú, el Equipo Técnico de DIGEMID 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 (5). 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.

La dosis inicial recomendada es 75 mg/m<sup>2</sup>/d subcutáneo en ciclos de 7 días cada 28 días, por no menos de 4 - 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 cuatro ciclos sería 76,160.00 soles, por 6 ciclos sería 114,240.00 soles, y por 12 ciclos (un año) sería 228,480.00 soles. La dosis se puede incrementar a 100 mg/m<sup>2</sup>/d si no hay respuesta y si no hay toxicidad considerable.

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 (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria n° 028-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016)




### III. METODOLOGIA


#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de literatura publicada sobre Azacitidina en el tratamiento de Síndrome Mielodisplásico de riesgo bajo o intermedio-I 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, National Guideline of Clearinghouse, 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 generales:

- 
- Población: Pacientes con síndrome mielodisplásico de riesgo bajo o intermedio I, con alto requerimiento transfusional con falla al tratamiento con primera línea (Factores estimulantes)  
"myelodysplastic syndrome" OR "myelodysplastic syndromes" OR "MDS"  
"low risk" OR "intermediate risk"  
"transfusion dependent"
  - Intervención: Azacitidina  
"azacitidine" OR "azacytidine" OR "5 aza 2 " OR "vidaza"
  - Comparación: Terapia de soporte: Transfusional.  
"Support therapy" OR "best support therapy"
  - Desenlace: Sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, Calidad de vida  
"overall survival" OR "disease free survival" OR "quality of life"



La búsqueda inicial en Pubmed con estos términos de búsqueda arrojó muy pocos resultados, por lo que se decidió reformular la búsqueda para hacerla más sensible. La fórmula final prescindió de los términos "low risk" OR "intermediate risk", "transfusion dependent", y del comparador. Se utilizaron filtros para tipos de estudio: clinical trial, randomized control trial, guideline, clinical practice guideline, systematic review, meta-analysis, evaluation studies.

En TripDatabase la fórmula de búsqueda fue utilizando los mismos términos: (title:(("myelodysplastic syndrome" OR MDS))(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, NCG, NCCN, SIGN) se utilizaron estrategias de búsqueda más sensibles, mediante el término "azacitidine" y los documentos obtenidos fueron tamizados en su totalidad

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

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.

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



### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

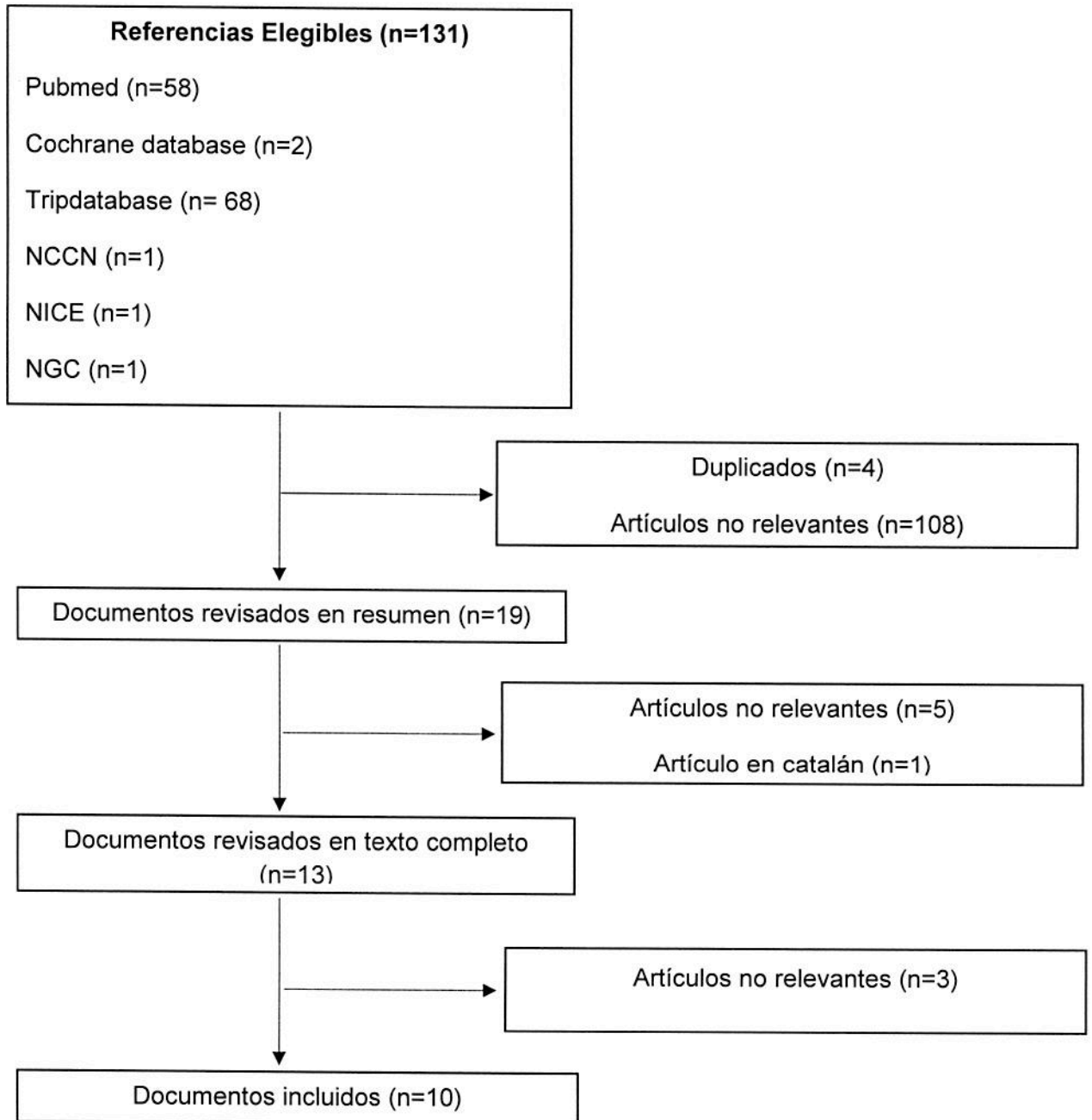
La literatura encontrada se seleccionó en base a los siguientes criterios generados de la pregunta PICO: Guías de Práctica Clínica, Revisiones sistemáticas y Meta-análisis, Ensayos aleatorizados controlados con terapia de soporte, en los que el grupo de intervención reciba Azacitidina y Evaluaciones de tecnología



Debido a la escasa cantidad de ensayos controlados aleatorizados, se decidió ampliar la elegibilidad a ensayos clínicos de fase 2 en pacientes con las características descritas en la pregunta PICO.

## IV. RESULTADOS

### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda y la revisión de la evidencia acorde a lo estipulado en la pregunta PICO formulada. Así se consideraron los estudios que tuvieran como intervención azacitidina en el tratamiento de síndrome mielodisplásico de bajo riesgo o intermedio-i con alto requerimiento transfusional con falla al tratamiento con primera línea.

**Guías Clínicas (GPC):** Se seleccionaron en total tres guías de práctica clínica: la Guía de la National Comprehensive Cancer Network del 2016 “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: myelodysplastic syndromes. Versión 1.2016” (12), la Guía de la British Society for Haematology del 2014. “Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes” (18), y la Guía de la Canadian Consortium on Evidence-based Care in MDS del 2011 “5-Azacitidine in myelodysplastic syndromes: A clinical practice guideline” (1)

**Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis (RS):** Se seleccionó una RS con metaanálisis: “5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis (14). La revisión incluyó ensayos controlados aleatorizados que hayan comparado agentes hipometilantes (azacitidina, decitabina) versus cuidados convencionales (transfusiones de productos sanguíneos y antibióticos), en pacientes con SMD. El desenlace primario fue sobrevida global al final del periodo de estudio



**Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS):** Se seleccionaron dos ETS: una ETS de la National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE (2011): “Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia” (22) y una ETS de la Scottish Medicines Consortium (2010). “Azacitidine (Vidaza) - Treatment of adult patients not eligible for haematopoietic stem cell transplantation with: myelodysplastic syndrome / chronic myelomonocytic leukaemia / acute myeloid leukaemia”(25)



**Ensayos Clínicos (EC):** Se incluyó dentro de la presente revisión un ensayo clínico fase III: “Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B” de Silverman, et al (26) y tres estudios fase II: “Prospective Phase II Study on 5-Days Azacitidine for Treatment of Symptomatic and/or Erythropoietin Unresponsive Patients with Low/INT-1–Risk Myelodysplastic Syndromes” de Fili et al.(9), “Limited clinical efficacy of azacitidine in transfusion-dependent, growth factor-resistant, low- and Int-1-risk MDS: Results from the nordic NMDSG08A phase II trial “ de Tobiasson et al (30) y “A randomised phase II trial of azacitidine +/- epoetin beta in lower risk myelodysplastic syndromes if resistant to erythropoietic stimulating agents” de Thépot et al.(29)

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network (2016) – “*NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: myelodysplastic syndromes. Versión 1.2016*” (12)

Esta guía estratifica las recomendaciones de tratamiento según las diferentes categorías de pronóstico (IPSS, o sus equivalentes en IPSSR, o WPSS). Dentro de nuestra categoría de interés (pacientes con IPSS de riesgo bajo o intermedio-1), las recomendaciones terapéuticas se estratifican, a su vez, en varios grupos:

#### *Anemia sintomática y Deleción 5q*

Los pacientes con anemia sintomática y deleción del cromosoma 5q deben recibir lenalidomida. Recomiendan evitar lenalidomida en pacientes con disminución clínicamente significativa del recuento de neutrófilos o plaquetas. Como alternativa, se puede iniciar una prueba de agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE) en los casos que presenten niveles de eritropoyetina sérica  $\leq 500$  mU/mL.

#### *Anemia sintomática sin Deleción 5q*

En pacientes sin la deleción 5q, con anemia sintomática, el NCCN categoriza el tratamiento según los niveles séricos de eritropoyetina (sEpo):

#### sEpo $\leq 500$ mU/mL

Los pacientes con niveles  $\leq 500$  mU/mL deben ser tratados con agentes estimulantes de eritropoyesis (rHu Epo o darbepoietina) con o sin G-CSF. Los no respondedores deben ser considerados para terapia inmunosupresora (TIS) (con ATG o ciclosporina), si hay alta probabilidad de respuesta a dicho tratamiento.

En pacientes con IPSS de riesgo bajo o intermedio I, los candidatos más apropiados para terapia inmunosupresora son aquellos de 60 años o menos, HLA-DR15 positivo; positivo a clona de hemoglobinuria paroxística nocturna; o  $\leq 5\%$  de blastos o médula hipocelular. La guía manifiesta que, como alternativa, el tratamiento con azacitidina, decitabina o lenalidomida, puede ser considerado, en especial en los casos de no respuesta a los inmunosupresores. No se especifica si hay preferencia por alguna de las tres alternativas mencionadas, los estudios que apoyan estas recomendaciones, ni el desenlace en el que tiene efecto. Es de notar que lenalidomida se encuentra en el Petitorio Farmacológico de Essalud.



### sEpo $\geq 500$ mU/mL

Los pacientes con anemia sintomática y eritropoyetina sérica  $\geq 500$  mU/mL deben ser evaluados para determinar si tienen una alta probabilidad de responder a TIS (con ATG o ciclosporina). Los que tengan baja probabilidad de responder a TIS o no respondan a TIS, serían considerados para tratamiento con un agente hipometilante (como azacitidina) o un ensayo clínico.

Los pacientes con eritropoyetina sérica  $\geq 500$  mU/mL que tienen baja probabilidad de responder a TIS, deben ser considerados para tratamiento con un agente hipometilante o lenalidomida. Los no respondedores a estos tratamientos pueden ser considerados para un ensayo clínico o trasplante.

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”.



### *Sin anemia sintomática*

Los pacientes sin anemia sintomática que tienen otras citopenias clínicamente relevantes (en particular trombocitopenia clínicamente severa) o incremento en los blastos medulares, deben ser considerados para tratamiento con agentes hipometilantes (como azacitidina), TIS (si hay buena probabilidad de respuesta a estos agentes), o un ensayo clínico.



Para esta recomendación, usan como referencia el estudio AZA-001 (8), que fue un estudio hecho en pacientes con SMD con IPSS de riesgo intermedio-2 y alto, que no corresponde con nuestra población de interés, de pacientes con IPSS de riesgo bajo o intermedio-1.

En resumen, en esta guía de la NCCN, los agentes hipometilantes como la azacitidina no son considerados como terapia de primera línea para pacientes de riesgo bajo o intermedio-1, sino que la mencionan como una de otras opciones alternativas en escenarios específicos. Aún en esos casos, las recomendaciones sobre azacitidina en esta guía no tienen un nivel de evidencia de categoría 2A: “basada en evidencia de bajo nivel, aunque hay un consenso uniforme del NCCN de que la intervención es apropiada”.

**British Society for Haematology (2014) – “Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes” (18)**

La guía británica también estratifica las recomendaciones terapéuticas según el grupo de riesgo IPSS, y a su vez, usando categorías similares teniendo en cuenta la presencia de anemia, deleción 5q, y respuesta a agentes estimulantes de eritropoyetina.

A diferencia de la guía de NCCN, la guía de la Sociedad Británica para la Hematología no recomienda en ningún caso el uso de azacitidina para los pacientes con IPSS de riesgo bajo o intermedio-1, la cual corresponde a nuestra población PICO.

Las principales recomendaciones farmacológicas para pacientes con IPSS de riesgo bajo e intermedio-1, son:

*En anemia sintomática, y que cumplen con los criterios para un puntaje alto o intermedio en el modelo de predicción de respuesta a Agentes Estimulantes de Eritropoyesis*

Los pacientes con IPSS de riesgo bajo o intermedio-1, anemia sintomática, y que cumplen con los criterios para obtener un puntaje alto o intermedio en el modelo de predicción de respuesta a Agentes Estimulantes de Eritropoyesis (15), deben ser considerados para una prueba de terapia con agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE), con recomendación Grado 1B

Los pacientes con fenotipos sideroblásticos deben ser ofrecidos una prueba de terapia con un AEE más un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), con recomendación Grado 1B

La terapia inmunosupresora con Globulina Antitimocítica (ATG) de origen equino puede ser recomendada en pacientes con IPSS de riesgo bajo o intermedio-1 aptos, típicamente menores de 60 años de edad, y con cariotipo normal o trisomía 8. Recomendación Grado 2C

*En Anemia sintomática, deleción 5q, y que cumplen con los criterios para un puntaje alto o intermedio en el modelo de predicción de respuesta a Agentes Estimulantes de Eritropoyesis*

Los pacientes con IPSS bajo o intermedio I, anemia sintomática, deleción 5q, y que cumplen con los criterios para un puntaje predictivo de respuesta alto o intermedio, deben ser considerados para una prueba de terapia con agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE), con recomendación Grado 1B.

Los pacientes con IPSS bajo o intermedio I, anemia sintomática, deleción 5q, dependientes de transfusiones y no aptos para recibir AEE, o no respondedores o que están perdiendo su respuesta a los AEE, se debe considerar tratamiento con



lenalidomida 10 mg al día por 21 días, cada 28 días (recomendación Grado 1B). Recomiendan además que se debe tener una conversación sobre los riesgos y beneficios con los pacientes.

Sobre azacitidina, solo la recomiendan como terapia de primera línea en pacientes no elegibles a trasplante de células madre, con IPSS de riesgo intermedio-2 o alto con un grado de recomendación Grado 1A. Sin embargo, esta población no corresponde a la población de nuestra pregunta PICO.

En resumen, la guía de la Sociedad Británica para la Hematología no menciona a la azacitidina entre sus recomendaciones para el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico con IPSS de riesgo bajo o intermedio-1. Para los pacientes en esta categoría de riesgo, con anemia sintomática y puntaje alto o intermedio en el modelo de predicción de respuesta a AEE, la guía recomienda terapia con este tipo de agentes. La guía también da como sugerencia la terapia inmunosupresora con Globulina Antitimocítica (ATG) de origen equino en aquellos aptos, típicamente menores de 60 años de edad, y con cariotipo normal o trisomía 8. Para los pacientes en esta misma categoría de riesgo (bajo e intermedio-1), con anemia sintomática, que además tengan la delección 5q, y que no respondan o estén perdiendo respuesta a los AEE, la guía recomienda considerar tratamiento con lenalidomida. Tanto la lenalidomida como la globulina antitimocítica se encuentran en el petitorio de EsSalud.



**The Canadian Consortium on Evidence-based Care in MDS - “(2011) 5-Azacytidine in myelodysplastic syndromes: A clinical practice guideline” (1)**



El Consorcio Canadiense de Medicina basada en Evidencias en Síndrome Mielodisplásico recomienda la Azacitidina como terapia de primera línea solo en pacientes con Síndrome Mielodisplásico con riesgo intermedio-alto y alto, que no son elegibles o no pueden proceder inmediatamente a trasplante de médula ósea.

Respecto al tratamiento en los pacientes con riesgo más bajo (IPSS de riesgo bajo e intermedio-1), la guía refiere que éstos son tratados generalmente con factores de crecimiento hematopoyético, lenalidomida (en los pacientes que tienen la delección 5q), quelantes de hierro, terapia inmunosupresora, y transfusiones de sangre.

Los autores concluyen que azacitidina no es recomendada como terapia de primera línea en pacientes con síndrome mielodisplásico de riesgo bajo o intermedio-1, que corresponde a la población en nuestra pregunta PICO, ya que no hay evidencia de que altere la historia natural de la enfermedad ni que sea superior a la terapia estándar.

## ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

### **Gurion et al. (2010) – “5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis” (14)**

Gurion et al, condujeron una revisión sistemática y meta análisis con el propósito de evaluar el rol de los agentes hipometilantes en el síndrome mielodisplásico, específicamente respecto a si ofrecen una ventaja en sobrevida comparado con los cuidados convencionales. La revisión incluyó ensayos controlados aleatorizados que hayan comparado agentes hipometilantes (azacitidina, decitabina) versus cuidados convencionales (transfusiones de productos sanguíneos y antibióticos), en pacientes con SMD. El desenlace primario fue sobrevida global al final del periodo de estudio.

Obtuvieron 4 ensayos controlados aleatorizados de fase 3, de los cuales dos examinaron el efecto de la azacitidina (8; 26). Con el fin de mantener esta evaluación en concordancia con nuestra pregunta PICO, nos remitiremos a describir los hallazgos relacionados a azacitidina. Los dos estudios de azacitidina fueron: Cancer and Leukemia Group B (CALGB) multi-center phase III trial (Protocol 9221) (26), y AZA-001 (8)

Ambos estudios fueron de etiqueta abierta. La evaluación de la respuesta a tratamiento fue realizada sin cegamiento en el estudio AZA-001, y en el CALGB no fue aclarado, lo cual afecta la calidad de evidencia generada de estos estudios.

El estudio CALGB tuvo dos brazos: azacitidina (n=99) y cuidados de soporte (n=92). La azacitidina se administró en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>/d subcutáneo en ciclos de 7 días empezando los días 1, 29, 57, y 85. No se definió específicamente en qué consistió la terapia de soporte. Por su parte, en el estudio AZA-001, utilizaron un diseño de grupos paralelos. Previo a la aleatorización, los investigadores determinaron a qué grupo de cuidados convencionales iba a ir cada paciente, usando el juicio clínico basado en la edad, estado ECOG, comorbilidades, y preferencia del paciente. Hubo 3 grupos de cuidados convencionales: terapia de soporte, citarabina a baja dosis, y quimioterapia intensiva. Luego los pacientes fueron aleatorizados uno a uno a recibir azacitidina (n=179) o régimen de cuidados convencionales (n=105). Estos últimos fueron asignados al régimen de cuidados convencionales previamente determinado por el investigador: terapia de soporte (n=105), citarabina a baja dosis (n=49), y quimioterapia intensiva (n=25). 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 100–200 mg/m<sup>2</sup> por día por infusión intravenosa continua por 7 días, más 3 días de daunorubicina intravenosa [45–60 mg/m<sup>2</sup> por día], o idarubicina [9–12 mg/m<sup>2</sup> por día], o mitoxantrona [8–12 mg/m<sup>2</sup> por día]. El régimen de azacitidina fue 75 mg/m<sup>2</sup>/d subcutáneo en ciclos de 7 días cada 28 días, por al menos 6 ciclos.



Respecto a las características de la población en ambos estudios, se utilizaron diferentes criterios de inclusión. El estudio AZA-001 fue diseñado para incluir a pacientes de riesgo intermedio-2 y alto, que no corresponde con las características de la población de nuestra pregunta PICO. En el estudio CALGB, el IPSS no fue considerado en la selección y estratificación de los pacientes. Es más, el IPSS fue calculado sólo para el 42% de los pacientes incluidos. De éstos, la mitad fueron considerados de alto riesgo (intermedio-2 y alto). Adicionalmente, el requerimiento transfusional y la resistencia a factores estimulantes de eritropoyesis, que corresponden a las características de la población de nuestra pregunta PICO, tampoco fueron considerados como criterios de inclusión en este estudio. Esto nos dice que el estudio AZA-001 no es aplicable para la población de nuestra pregunta PICO. Esto nos dice que las poblaciones de ambos estudios fueron muy distintas a nuestra población de interés, lo que dificulta la generalización de sus hallazgos de efectividad a la población con SMD de bajo riesgo o intermedio-1. Sin embargo, sus hallazgos respecto a la seguridad del uso de azacitidina en pacientes con SMD permanecen siendo de interés para la presente evaluación de tecnología, por lo que se describen a continuación.

Así, esta revisión sistemática encontró que la azacitidina estuvo asociada a una tasa significativamente mayor de eventos adversos de grados 3/4 (RR 1.21, IC 95% 1.10 - 1.33; tres ensayos). La mayoría de éstos fueron efectos hematológicos, principalmente neutropenia y trombocitopenia. La tasa de neutropenia febril estuvo significativamente más alta en los pacientes que recibieron azacitidina (RR 8.93, 95% CI 1.29 to 62.07; dos ensayos, modelo de efectos aleatorios).

La relevancia de esta revisión sistemática para nuestra población de interés, según lo descrito en la pregunta PICO, es bastante limitada en lo referente a efectividad dado que las poblaciones de estudio de los dos únicos ensayos controlados aleatorizados de azacitidina disponibles incluidos en esta revisión sistemática corresponden a pacientes de alto riesgo IPSS. Sin embargo, en lo referente a seguridad, esta revisión sistemática muestra la azacitidina tienen un riesgo incrementado de padecer eventos adversos serios de grados 3 y 4, e incluso una mayor mortalidad relacionado al tratamiento. Los autores del meta-análisis, en su discusión, argumentan que podría ser que la mortalidad relacionada al tratamiento sea compensada por el efecto favorable en la mortalidad relacionada a la enfermedad en estos pacientes de alto riesgo. Esta explicación sugerida, sin embargo, no se ha estudiado.



### iii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

**National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE (2011).** – **“Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. Technology appraisal guidance” (22)**

La agencia de evaluación de tecnologías sanitarias del del Reino Unido, NICE, realizó una evaluación sobre la efectividad clínica y la costo-efectividad de azacitidina en síndrome mielodisplásico, leucemia mielomonocítica crónica, y leucemia mieloide aguda. Esta evaluación se publicó en Marzo de 2011, y tuvo su última revisión en Febrero de 2014.

Esta evaluación se realizó utilizando información provista por el fabricante, que consistió en el estudio AZA-001. Este estudio fue incluido también en la revisión sistemática descrita anteriormente por Gurion et al (14).

El comité evaluador de NICE concluye lo siguiente:

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 riesgo 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 multilineal, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud

No se hace mención de su uso en SMD de riesgo bajo o riesgo intermedio-1, ni en pacientes con requerimiento transfusional alto, y resistencia a estimulantes de eritropoyesis; que es la población de interés en la presente evaluación de tecnología.

**Scottish Medicines Consortium (2010).** – **“Azacitidine (Vidaza) - Treatment of adult patients not eligible for haematopoietic stem cell transplantation with: myelodysplastic syndrome / chronic myelomonocytic leukaemia / acute myeloid leukaemia” (25)**

El Consorcio de Medicinas de Escocia realizó la evaluación de tecnología de azacitidina en el 2010, emitiendo una nueva recomendación tras una nueva solicitud por parte del fabricante en el 2011.

Su decisión fue la aprobación de azacitidina para el tratamiento de pacientes adultos que no son elegibles a trasplante de células madre hematopoyéticas, con leucemia mieloide aguda, leucemia mielomonocítica crónica, o síndrome mielodisplásico de riesgo intermedio-2 y alto.

Añaden que la azacitidina produjo un incremento significativo en la supervivencia global comparado con los regímenes de cuidados convencionales en pacientes con síndrome



mielodisplásico de alto riesgo, no tratados previamente. Esta población no se corresponde con nuestra población de interés de la pregunta PICO, que son los pacientes con riesgo bajo o intermedio-1, con requerimiento transfusional alto, y resistencia a estimulantes de eritropoyesis.

La información utilizada para esta evaluación consistió en el estudio AZA-001(8) (que fue un estudio en pacientes de alto riesgo) y un editorial (10) sobre el estudio, ambos proveídos por el fabricante, y en el reporte realizado por la Agencia de Medicinas de Europa.

#### iv. ENSAYOS CLÍNICOS

**Silverman, et al (2002).** – ***“Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B”*** (26)

Este estudio fue llevado a cabo por el Grupo B de Cáncer y Leucemia (CALGB) de Estados Unidos, y fue de financiamiento público. El estudio buscó comparar azacitidina con terapia de soporte en pacientes con síndrome mielodisplásico. Fue un estudio multicéntrico de fase 3, de etiqueta abierta, con 191 pacientes con SMD que fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con azacitidina (n=99) o terapia de soporte (n=92). Los pacientes fueron estratificados según la clasificación FAB. No se utilizó la categorización de riesgo IPSS para estratificar a los pacientes. No se incluyeron pacientes que hayan recibido previamente G-CSF, GM-CSF, u otras citoquinas hematopoyéticas (a excepción de eritropoyetina, aunque ésta debió no haber sido administrada en el último mes). El uso de cualquier factor de crecimiento hematopoyético no estuvo permitido. Se administraron transfusiones y antibióticos según fue necesario. Los autores no especifican por qué se excluyeron pacientes que hayan recibido este tratamiento previamente. Estas condiciones hacen que la población de este estudio se diferencie de nuestra población de interés, en la que todos han recibido este tratamiento.

El estudio CALGB inició en febrero de 1994 y finalizó en febrero de 1999. La intervención consistió en Azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup>/d subcutáneo en ciclos de 7 días empezando los días 1, 29, 57, y 85. No se definió específicamente en qué consistió la terapia de soporte. A los pacientes del grupo de terapia de soporte cuya enfermedad estuviese empeorando, pasado un mínimo de cuatro meses de iniciado el estudio, se les permitió migrar (crossover) al grupo de azacitidina.

Los autores reportaron que ambos grupos estuvieron balanceados en cuanto a características basales. No se ofreció detalles de abandonos y los análisis se condujeron por intención a tratar. No se reportó la mediana de seguimiento. El puntaje IPSS no fue un criterio para seleccionar ni estratificar a los pacientes. El IPSS estuvo disponible sólo en 42% (81 de 191) de los pacientes. De éstos, el 59% (23 de 39)

fueron de riesgo bajo o intermedio-1 en el grupo azacitidina, y 50% (21 de 42) en el grupo de terapia de soporte. Es decir, menos de la mitad de los participantes tuvieron IPSS, y de éstos, la mitad fue de riesgo bajo o intermedio-1.

La mediana de sobrevida global fue 20 meses para el grupo intervención (IC 95% 16 - 26 meses) vs 14 meses (IC 95% 12 - 14 meses) para pacientes asignados al grupo control, sin haber encontrado diferencia estadística significativa entre ambos ( $p = 0.1$ ). Se debe tener en cuenta que 53% de los pacientes del grupo control migraron al grupo intervención. Para compensar esto, los autores decidieron realizar un análisis de sobrevida usando una fecha de referencia de 6 meses, comparando la supervivencia en 3 subgrupos: aquellos originalmente asignados al grupo azacitidina, aquellos que migraron al grupo azacitidina antes de los 6 meses y aquellos que permanecieron en el grupo control o que migraron luego de 6 meses

Este análisis mostró que la mediana de supervivencia para estos tres grupos fue de 18, 14 y 11 meses, respectivamente. Aquellos asignados a azacitidina originalmente tuvieron una mayor sobrevida comparado con el subgrupo que la recibió después de 6 meses o nunca ( $p = 0.03$ ). Se debe tener en cuenta que el valor  $p$  alcanzó marginalmente el valor arbitrario de significancia estadística, lo que amerita cautela en su interpretación. Adicionalmente, los 36 pacientes que fallecieron antes de los 6 meses fueron excluidos del análisis. Esto impone un importante sesgo de selección que afecta seriamente el análisis, por lo que los resultados en la sobrevida deben ser interpretados aún con mayor cautela.

No se hizo un análisis diferenciado por subgrupos según categorías de riesgo IPSS, que hubiese sido de utilidad para nuestro caso, para poder obtener información relevante a nuestra población de interés. Aunque es posible que, debido al pequeño número de pacientes en la categoría de riesgo de nuestra población de interés (23 para azacitidina y 21 para terapia de soporte con IPSS de riesgo bajo e intermedio-1), los resultados no hubiesen podido contribuir de manera significativa.

Otra característica de nuestra población de interés en la pregunta PICO es el requerimiento transfusional alto. Esta característica no fue un criterio de inclusión en este estudio, lo que dificulta aún más la aplicación de los resultados de este estudio en nuestra población de interés. En la descripción de las características basales de este estudio, 63% (121/191) de los pacientes fueron clasificados como dependientes de transfusiones (i.e., requerimiento de transfusiones en los 3 meses previos al inicio del estudio, que no necesariamente implica un requerimiento alto). Los autores de este ensayo clínico no reportan ningún análisis respecto a esta característica.

Adicionalmente, tras la actualización del Sistema de clasificación de la OMS (31) (en que leucemia mieloide aguda se define como  $>20\%$  de blastos medulares), se hizo una reclasificación de los pacientes de este estudio (27). Se encontró que 27% (27 de 99) de los pacientes del grupo azacitidina y 27% (25 de 92) de los pacientes del grupo control tenían leucemia mieloide aguda en la línea de base. Con estos nuevos criterios diagnósticos, la mediana de tiempo sobrevida de los pacientes con LMA el grupo



azacitidina fue 19.3 meses y 12.9 meses para el grupo control, aunque al no reportarse el valor p no se puede interpretar estos resultados.

Este nuevo hallazgo puede contribuir a dificultar aún más la interpretación de los resultados, ya que el tener diagnóstico de LMA aleja aún más la población de este estudio de nuestra población de interés.

La calidad de vida fue evaluada por entrevista telefónica en la línea de base, y a los días 50, 106, y 182. La calidad de vida global, estado psicológico, funcionamiento social fueron evaluados mediante el cuestionario European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire C30 y el Mental Health Inventory (MHI). Los pacientes en azacitidina tuvieron mayor mejoría en fatiga (EORTC,  $p = 0.001$ ), disnea (EORTC,  $p = 0.0014$ ), función física (EORTC,  $p = 0.0002$ ), afecto positivo (MHI,  $p = 0.0077$ ), y distrés psicológico (MHI,  $p = 0.015$ ).

La interpretación de los hallazgos de calidad de vida resulta también compleja. Primero, el estudio fue de etiqueta abierta lo que predispone a sesgos de información. Segundo, el 53% de los pacientes del grupo control migraron al grupo intervención. Y tercero, la población de este estudio difiere de nuestra población de interés. Nuestra población de interés son aquellos pacientes con SMD con IPSS de riesgo bajo e intermedio-1, con requerimiento transfusional alto, con resistencia o falla a los factores estimulantes. En este estudio, sólo el 23% (44 de 191) fueron identificados como IPSS de riesgo bajo o intermedio-1, la dependencia transfusional no fue un criterio de inclusión, y el haber recibido factores estimulantes fue un criterio de exclusión (y además estuvo prohibido recibir factores estimulantes en ambos grupos del estudio). Así, es incierto en qué medida los resultados de este ensayo clínico son extrapolables a la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen.



**Fili, et al (2013) – “Prospective Phase II Study on 5-Days Azacitidine for Treatment of Symptomatic and/or Erythropoietin Unresponsive Patients with Low/INT-1–Risk Myelodysplastic Syndromes” (9)**

Este estudio de fase 2, de un solo brazo, buscó evaluar la eficacia y seguridad de un régimen de 5 días de azacitidina en pacientes con IPSS de riesgo bajo o intermedio-1, y uno o más de las siguientes características: anemia sintomática que requiera de transfusiones, previamente sin respuesta a eritropoyetina o que no se espere que responda a eritropoyetina (eritropoyetina sérica  $> 500$ ), trombocitopenia que requiere transfusión de plaquetas, recuento de neutrófilos  $< 1.5 \times 10^9/L$  persistente

El régimen de azacitidina fue de menor intensidad, consistió en 75 mg/m<sup>2</sup>/d subcutáneo por 5 días (en lugar del régimen habitual de 7 días) cada 28 días, por un total de 8 ciclos.

Se incluyeron 32 pacientes en el estudio. El desenlace principal fue la tasa de respuesta hematológica, que se evaluó pasado un mes de finalizar el octavo ciclo de

tratamiento con azacitidina. La respuesta hematológica se evaluó según los criterios IWG 2006, que son: Criterios de respuesta para alterar la historia natural de la enfermedad y criterios para mejora hematológica, incluyendo: respuesta eritroide, respuesta plaquetaria, respuesta de neutrófilos, progresión, o recaída luego de una mejora hematológica. Se consideró paciente respondedor a aquel en que la respuesta haya tenido una duración de 8 semanas o más.

En este estudio tampoco se permitió el uso de agentes estimulantes de eritropoyesis.

La tasa de respuesta hematológica fue de 47% (15/32). Tres pacientes mantuvieron su respuesta después de 37, 34 y 33 meses.

De los 26 pacientes que fueron dependientes de transfusiones al inicio del estudio, 21 completaron los 8 ciclos de tratamiento. De éstos, 7 (33%) fueron independientes de transfusiones al finalizar el tratamiento. Si bien no hubo un grupo control con el que comparar, y el tamaño fue pequeño, esta proporción de independencia a transfusiones es similar a la reportada con factores estimulantes de eritropoyesis (17).

Neutropenia ocurrió en 49% de los pacientes. Neutropenia de grado 3/4 ocurrió en 28% de los pacientes. Trombocitopenia ocurrió en 19%, y 4 pacientes fallecieron de manera temprana debido a infecciones o hemorragia.

La población de este estudio se asemeja más a nuestra población de interés (comparado con el estudio CALBG 9221), aunque los criterios de inclusión de requerimiento transfusional no fue cuantificado, y la definición de resistencia a factores estimulantes de eritropoyesis no fue especificada. De los 32 pacientes incluidos, 81% se describieron como dependientes de transfusiones.

No se describió resistencia a factores estimulantes de hematopoyesis. Los desenlaces se limitaron a respuesta hematológica sin que se conozca su efecto en otros desenlaces clínicos de alta relevancia desde la perspectiva del paciente como es la sobrevida global y la calidad de vida. Debido a la falta de un grupo control en este estudio, ninguno de los resultados se puede atribuir a la azacitidina.

**Tobiasson, et al. (2014) – “Limited clinical efficacy of azacitidine in transfusion-dependent, growth factor-resistant, low- and Int-1-risk MDS: Results from the nordic NMDSG08A phase II trial” (30)**

Este estudio de fase 2 evaluó la eficacia de azacitidina en combinación con eritropoyetina en pacientes dependientes de transfusión con SMD de menor riesgo (IPSS de riesgo bajo o intermedio-1). Se incluyeron 30 pacientes no tributarios o no respondedores a dosis completas de eritropoyetina + factores estimulantes de colonias de granulocitos por >8 semanas, y con necesidad de transfusión de  $\geq 4$  unidades en las 8 semanas previas.





La dosis de azacitidina fue 75 mg/m<sup>2</sup>/d subcutáneo por 5 días cada 28 días, por 6 ciclos. El desenlace principal fue la independencia de transfusiones.

Treinta pacientes recibieron una o más dosis de azacitidina. Cinco pacientes alcanzaron independencia de transfusión luego de 6 ciclos (17%), y uno después de recibir azacitidina + Eritropoyetina, dando un total de tasa de respuesta de 20%. La tasa de respuesta en términos de independencia de transfusiones fue menor de lo esperado, comparada con reportes previos. Aún más, sólo 2 de los 30 pacientes mostraron respuesta por más de 6 meses de duración.

Se reportaron 38 eventos adversos serios en 18 pacientes del estudio. La toxicidad hematológica más importante fue neutropenia (19 pacientes tuvieron neutropenia severa en algún punto durante el tratamiento). Diez pacientes terminaron el estudio antes de tiempo: 5 debido a neutropenia o trombocitopenia sostenida, 2 muertes, 2 por voluntad del paciente, y 1 por decisión del investigador.

Los autores concluyen que la azacitidina puede inducir la independencia de transfusiones en pacientes con anemia severa, pero que la eficacia es limitada, la toxicidad es considerable, y la mayoría de las respuestas no son de larga duración. Añaden que la azacitidina no puede ser recomendada como terapia estándar en estos pacientes.

Este estudio tuvo pacientes con criterios más estrictos de requerimiento transfusional y resistencia a factores estimulantes de eritropoyesis que el estudio de Fili et al (9), lo que hace que la población de este estudio sea más semejante a nuestra población de interés de la pregunta PICO. La tasa de independencia de transfusiones fue menor que en el estudio de Fili et al., y los eventos adversos severos fueron más frecuentes. Debido a la falta de un grupo control, ninguno de los resultados se puede atribuir a la azacitidina. Y aún en el caso de que se le atribuyera, la tasa de respuesta fue bastante baja y los eventos adversos serios fueron frecuentes.

En todo caso, la tasa de independencia a transfusiones tan baja podría sugerir que poblaciones con estos criterios específicos (requerimiento transfusional y resistencia a factores estimulantes de eritropoyesis documentados) se comportan distinto que pacientes sin estos criterios. Estas suposiciones se tendrían que probar en estudios más grandes y controlados.



F. FIESTAS S.  
GERENTE



**Thépot, et al. (2016) – “A randomised phase II trial of azacitidine +/- epoetin beta in lower risk myelodysplastic syndromes if resistant to erythropoietic stimulating agents” (29)**

Este ensayo clínico de fase 2 tuvo dos brazos: azacitidina versus azacitidina con un agente estimulante de eritropoyesis. Se incluyeron pacientes con SMD de IPSS de riesgo bajo e intermedio-1, dependientes de transfusiones de glóbulos rojos y resistentes a altas dosis de agentes estimulantes de eritropoyesis. La dependencia a transfusiones se definió como requerimiento de 4 unidades de glóbulos rojos en 8 semanas, calculado en base a las últimas 16 semanas; y la resistencia se definió como resistencia o recaída después de por lo menos 12 semanas de altas dosis de agentes estimulantes de eritropoyesis ( $\geq 60,000$  U/semana para epoetin alfa o beta, y  $\geq 300$   $\mu\text{g}$ /semana para darbepoetina).

El régimen fue azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup>/d por 5 días cada 28 días subcutáneo, y el otro grupo fue azacitidina en combinación con Epoetin beta 60,000 U por semana subcutáneo. El desenlace principal fue independencia de transfusiones (hemoglobina estable  $\geq 9\text{mg/dl}$  durante al menos 8 semanas), que fue evaluada luego del sexto ciclo.

Se incluyeron 98 pacientes, 49 en cada grupo. La mediana de seguimiento fue de 47.3 meses. En el análisis por intención a tratar, la independencia de transfusiones se alcanzó en el 16.3% (8 de 49) de los pacientes en el grupo azacitidina, y en el 14.3% (7 de 49) del grupo combinación ( $p=1.0$ ).

Los autores concluyeron que obtuvieron resultados menores de lo que se esperaba, comparado con otros estudios. Proponen que una posible explicación de esta diferencia fue el hecho de que los criterios para definir a su población como de alto requerimiento transfusional y resistencia a los agentes estimulantes de eritropoyesis fueron más estrictos que otros estudios.

A diferencia del estudio de Tobiasson, este estudio incluyó más pacientes (98) y es de dos brazos. Sin embargo, en ambos brazos se administró azacitidina, lo que impide hacer inferencias de los efectos de azacitidina. Nuevamente, como en el estudio de Tobiasson, la tasa de independencia de transfusiones fue baja. Este hallazgo se suma a la sugerencia de que los pacientes con requerimiento transfusional alto y resistencia a agentes estimulantes de eritropoyesis pueden comportarse de manera distinta que pacientes sin estas características. Solamente un estudio controlado con terapia de soporte en pacientes con estas características nos podría dar una respuesta concluyente. Se ha llevado a cabo un estudio de fase dos de azacitidina versus terapia de soporte en pacientes con SMD de IPSS de riesgo bajo / intermedio-1, con requerimiento transfusional alto y resistencia a AEE, cuyos resultados aún no han sido publicados (24). Resultados preliminares de dicho estudio, presentados como resumen en el 13avo Simposio Internacional de Síndromes Mielodisplásicos, sugieren que el tratamiento con azacitidina es efectivo en cuanto a la respuesta eritroide, en comparación con el mantenimiento de la terapia de soporte; sin embargo, no se encontraron diferencias en la supervivencia global ni supervivencia libre de leucemia entre los

grupos de estudio. Asimismo, se observó que el 53% de los pacientes en el grupo con azacitidina presentó eventos adversos, principalmente toxicidad hematológica.



## V. DISCUSIÓN

Nuestra evaluación de tecnología recoge la evidencia encontrada hasta agosto del 2016, que comprende guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y meta-análisis, evaluaciones de tecnología y ECAs.

Las tres guías revisadas y las dos evaluaciones de tecnología revisadas concuerdan en recomendar la Azacitidina en los pacientes con Síndrome Mielodisplásico con IPSS de riesgo intermedio-2 y alto, que no son elegibles para trasplante de médula ósea. Esta población difiere de la población de interés en esta evaluación, que consiste en pacientes con IPSS de riesgo bajo e intermedio-1. Para el grupo de riesgo IPSS de nuestra población de interés, las guías coinciden en recomendar, además de la terapia de soporte, otros tratamientos como: los Agentes Estimulantes de Eritropoyesis, la terapia inmunosupresora con Globulina Antitimocítica (ATG) de origen equino, y la lenalidomida, según circunstancias específicas. Tanto la lenalidomida como la globulina antitimocítica se encuentran en el peticitorio de EsSalud.

La falta de consistencia en las guías para recomendar azacitidina en pacientes con riesgo bajo e intermedio-1 se puede deber a la muy escasa evidencia científica que sustente el uso de la azacitidina en este tipo de población. De hecho, hasta la fecha sólo se han desarrollado dos ensayos controlados de fase 3 de azacitidina para síndrome mielodisplásico: CALGB (26) y AZA-001 (8). Ambos estudios fueron aleatorizados, controlados, sin cegamiento. El estudio AZA-001 se realizó después del estudio CALGB, con la intención de superar algunas de sus deficiencias, como el diseño cruzado (crossover) y la falta de un comparador activo. El estudio AZA-001 fue en pacientes de riesgo intermedio-2 y alto, por lo que no fue considerado en esta evaluación. El estudio CALGB no utilizó el IPSS como criterio de selección ni estratificación. Se incluyeron 191 pacientes, de los cuales en el 58% no se pudo calcular su IPSS. Del 42% restante que sí tuvo IPSS calculado, cerca de la mitad (23 pacientes para el grupo intervención y 21 para el grupo control) fueron de riesgo bajo o intermedio-1. Esto fue una gran limitación para el estudio CALGB, ya que impidió el poder estimar el efecto de la azacitidina en los pacientes con IPSS de riesgo bajo. Los análisis se presentaron por intención a tratar, es decir, teniendo en cuenta a todos los pacientes, ya sea con o sin IPSS. No se hizo un análisis diferenciado por categoría IPSS, aunque, probablemente, el pequeño número de pacientes con riesgo bajo/intermedio-1 habría sido insuficiente para encontrar alguna diferencia estadística. En cuanto a resultados, la sobrevida global no resultó significativa: 20 meses para azacitidina (IC 95% 16 -26 meses) vs 14 meses (IC 95% 12 - 14 meses) para el grupo control, con valor  $p = 0.1$ . Debido a que el 53% de los pacientes del grupo control migraron al grupo intervención, los autores decidieron compensarlo mediante un análisis de sobrevida usando una fecha de referencia de 6 meses, comparando la sobrevida en 3 subgrupos: a) los originalmente asignados al grupo azacitidina b) los que migraron al grupo azacitidina antes de los 6 meses c) los que permanecieron en el grupo control o que migraron luego de 6 meses. Las medianas de supervivencia fueron 18, 14 y 11 meses, respectivamente. Aquellos asignados a azacitidina



originalmente tuvieron una mayor sobrevida comparado con el subgrupo que la recibió después de 6 meses o nunca, con un valor p marginal ( $p = 0.03$ ), que amerita ser interpretado con cautela. Se debe tener en cuenta, además, que los 36 pacientes que fallecieron antes de los 6 meses fueron excluidos de este análisis. Esto impone un importante sesgo de selección que afecta seriamente el análisis. Se encontró posteriormente que 27% de los pacientes tenían leucemia mieloide aguda al entrar al estudio. Esto hace que la población de este estudio difiera aún más de nuestra población de interés.

Estos dos ECAs fueron considerados para la revisión sistemática y meta análisis de Guron et al. Incluyeron en total 4 ensayos controlados aleatorizados: los dos ensayos mencionados anteriormente que examinaron el efecto de la azacitidina (8; 26) y 2 ensayos de decitabina. La sobrevida global fue mayor para los agentes hipometilantes comparado con terapia de soporte (HR 0.77, IC 95% 0.64 - 0.92; tres ensayos, 646 pacientes). Sin embargo, al comparar azacitidina con quimioterapia intensiva, no hubo diferencia en sobrevida global (HR 0.76, 95% CI 0.34 to 1.71; estudio AZA-001, 42 pacientes). Adicionalmente a las limitaciones de estos dos estudios discutidos previamente, los resultados de esta revisión sistemática y meta-análisis no pueden ser aplicados a nuestra población de interés ya que los dos estudios incluidos con azacitidina fueron en poblaciones distintas a nuestra población de interés: uno fue en población de IPSS de riesgo alto (el estudio con mayor número de pacientes), y en el otro sólo 23% de los pacientes fueron identificados como de IPSS bajo o intermedio-1, y ninguno de los estudios tuvo como criterios de inclusión las otras dos características de nuestra población de interés: requerimiento transfusional alto, y falla a tratamiento con factores estimulantes.

El único documento que incluye en sus recomendaciones como alternativa de tratamiento para IPSS de riesgo bajo o intermedio-1, es la guía del NCCN. Su recomendación no es como terapia de primera línea, sino que la colocan como una de varias posibles alternativas que pueden considerarse en escenarios específicos de falla a la primera línea y no respuesta o no ser candidatos a la terapia segunda línea. Las otras alternativas que recomiendan son decitabina (agente hipometilante, como la azacitidina) y lenalidomida. Dichas recomendaciones tienen un nivel de evidencia de categoría 2A: “basada en evidencia de menor nivel, hay un consenso uniforme del NCCN de que la intervención es apropiada”. La guía tampoco especifica en qué desenlaces la recomendación sería de beneficio.

La guía de la Sociedad Británica para la Hematología también estratifica los tratamientos, pero no incluye a la azacitidina para ningún escenario en pacientes con riesgo bajo o intermedio-1. Recomiendan la terapia de soporte y transfusiones en los casos necesarios, estimulantes de eritropoyesis, inmunosupresores en pacientes candidatos, y lenalidomida en pacientes con delección 5q.

Debido a la ausencia de ensayos clínicos de fase 3 en pacientes con IPSS de riesgo bajo, se decidió revisar ensayos clínicos de fase 2. Los tres estudios revisados



utilizaron un régimen de azacitidina de 75 mg/m<sup>2</sup>/d por 5 días cada 28 días. Dos estudios fueron diseñados específicamente para pacientes resistentes a agentes estimulantes de eritropoyesis (no menos de 8 semanas a dosis máximas en el estudio de Tobiasson, y al menos 12 semanas de tratamiento en el estudio de Thépot) y necesidad de transfusión definida como 4 o más unidades en 8 semanas. Esta población concuerda con las características de nuestra población de interés, debido a la similitud en la categoría IPSS, necesidad de transfusión alta, y resistencia a agentes estimulantes. El estudio más grande fue el de Thépot (29), publicado este año, que incluyó 98 pacientes; mientras que el de Tobiasson incluyó 30 pacientes. Todos los pacientes recibieron azacitidina. Tanto en el estudio de Thépot como en el de Tobiasson, la proporción de independencia a transfusión de glóbulos rojos fue menor de lo esperado: 16% y 17%, respectivamente, comparado con 45% reportado previamente en el estudio CALGB. De similar manera, en el estudio AZA-001, en los 111 pacientes dependientes de transfusiones, también se vio un 45% (50 de 111) de independencia a transfusiones. En AZA-001, el grupo control (cuidados convencionales) tuvo 11.4% (13 de 114) de independencia a transfusiones. Vemos que en los dos estudios de fase 2 en pacientes con IPSS de riesgo bajo, con criterios estrictos de requerimiento transfusional alto y resistencia a agentes estimulantes, la tasa de independencia fue mucho más baja en comparación a los estudios CALGB y AZA-001, realizado en pacientes de IPSS de riesgo más alto y sin criterios de inclusión de requerimiento transfusional ni de resistencia a agentes estimulantes. Estos resultados sugieren que la azacitidina tiene un efecto menor o nulo en estos pacientes de bajo riesgo o riesgo intermedio-1 comparado con los pacientes con IPSS de riesgo intermedio-2 o de riesgo alto, que además no tienen requerimiento transfusional alto, ni resistencia a los agentes estimulantes de eritropoyetina.



Por otra parte, la ausencia de un grupo control en estos dos estudios de fase 2 dificulta hacer una interpretación más concluyente de los ensayos de fase 2. Esto hace resaltar aún más la necesidad de contar con evidencia de ensayos controlados de fase 3 de azacitidina en pacientes con estas características. Recientemente, se ha concluido un estudio de fase 2 de dos brazos, comparando azacitidina con cuidados convencionales en pacientes con IPSS de riesgo bajo/intermedio-1, con requerimiento transfusional alto, y resistencia a los agentes estimulantes de eritropoyetina (24). Los resultados aún no han sido publicados.

Adicionalmente, en el estudio de Tobiasson, 10 pacientes terminaron el estudio tempranamente, 7 debido a eventos adversos, incluyendo 2 muertes. Se reportaron 38 eventos adversos serios en 18 de los 30 pacientes del estudio. Debido a la baja tasa de respuesta y a los efectos adversos serios, los autores concluyen que la azacitidina no puede ser recomendada como terapia en estos pacientes. Este estudio tuvo un pequeño número de participantes y no tuvo un grupo control, lo que no permite establecer conclusiones. Sin embargo, llama la atención la alta proporción de pacientes con eventos adversos serios (60%).

En la revisión sistemática de Gurion et al, los agentes hipometilantes estuvieron asociados a una tasa significativamente mayor de eventos adversos de grados 3/4 (RR 1.21, IC 95% 1.10 - 1.33; tres ensayos). La mayoría de éstos fueron efectos hematológicos, principalmente neutropenia y trombocitopenia. La tasa de neutropenia febril estuvo también significativamente más alta en los pacientes que recibieron azacitidina (RR 8.93, IC 95% 1.29 - 62.07; dos ensayos, modelo de efectos aleatorios). No hubo diferencia de mortalidad temprana a los 3 meses entre pacientes tratados con agentes hipometilantes y aquellos en cuidados convencionales (RR 0.99, IC 95% 0.72 - 1.37; 4 ensayos). La mortalidad relacionada a tratamiento fue mayor en pacientes tratados con agentes hipometilantes comparado con aquellos en cuidados convencionales (RR 7.27, IC 95% 1.67 - 31.64; 3 ensayos). Los cuidados convencionales fueron terapia de soporte en tres ensayos, y o terapia de soporte, citarabina a baja dosis, o quimioterapia intensiva en un ensayo (8). Este riesgo incrementado de los agentes hipometilantes a tener eventos adversos de grado 3 y de grado 4 (que implica riesgo para la vida o incapacitante) y el incremento de riesgo de mortalidad relacionada al tratamiento, no permiten establecer cuál sería el balance neto de riesgo / beneficio de la azacitidina. En particular, si tenemos en cuenta que la mediana de supervivencia global para pacientes con IPSS de riesgo bajo es 5.7 años y para IPSS de riesgo intermedio-1 es 3.5 años, el balance riesgo-beneficio de la azacitidina no se percibe como favorable para el uso de azacitidina. Recordemos que el principal ensayo de fase 3 con azacitidina ha sido en pacientes con IPSS de riesgo intermedio-2 y alto, que tienen una mediana de supervivencia global de 1.2 y 0.4 años, respectivamente.



Hasta la fecha de esta evaluación, la evidencia disponible sobre Azacitidina en nuestra población de interés no es concluyente. El mayor nivel de evidencia disponible sobre azacitidina en pacientes con síndrome mielodisplásico, de riesgo bajo e intermedio-1, con alto requerimiento transfusional, y resistentes a los agentes estimulantes de eritropoyesis, provienen de pocos ensayos clínicos de fase 2. Estos no utilizan terapia de soporte como control, ni han evaluado desenlaces de supervivencia global ni calidad de vida. Su efecto en alcanzar independencia de transfusiones sugiere ser menor que en pacientes con SMD de riesgo alto y sin resistencia a AEE, y la evidencia sobre la seguridad de usar este medicamento en estos pacientes genera preocupación acerca de su balance neto riesgo-beneficio. Las guías de práctica clínica recomiendan para estos pacientes la terapia de soporte, transfusiones, AEE, inmunosupresores (en candidatos apropiados), y lenalidomida en pacientes con delección 5q.

## VI. CONCLUSIONES

- La presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo por objetivo la evaluación de la eficacia y seguridad de del uso de azacitidina en el tratamiento de síndrome mielodisplásico de bajo riesgo o intermedio-i con alto requerimiento transfusional con falla al tratamiento con primera línea.
- 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 mejor terapia de soporte para los pacientes con síndrome mielodisplásico, con IPSS de riesgo bajo o intermedio-1, alto requerimiento transfusional, y resistencia o falla a los agentes estimulantes de hematopoyesis.
- Debido a que no se encontró evidencia de revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnología o ensayos clínicos de fase 3 para responder a la pregunta PICO de interés de este dictamen, la búsqueda se extendió a ensayos clínicos de fase 2, con el fin de identificar estudios que pudieran brindar evidencia del uso de azacitidina en pacientes con las características de interés. Se encontró una limitada cantidad de ensayos clínicos de fase 2, sólo uno de ellos compara azacitidina con terapia de soporte, pero sus resultados aún no han sido publicados. De los estudios publicados, los hallazgos sugieren que la azacitidina podría tener un menor efecto en pacientes con estas características en el desenlace de independencia de transfusiones, y una gran proporción de pacientes experimentó eventos adversos serios y un mayor riesgo de mortalidad.
- De este modo, no se ha encontrado en la presente evaluación de tecnología sanitaria evidencia consistente que establezca cual es el beneficio neto atribuible al uso de azacitidina por sobre la mejor terapia de soporte en pacientes con síndrome mielodisplásico, con IPSS de riesgo bajo o intermedio-1, alto requerimiento transfusional, y resistencia o falla a los agentes estimulantes de hematopoyesis.
- Considerando que las principales guías recomiendan en estos pacientes a la terapia de soporte, las transfusiones, los agentes estimulantes de eritropoyesis, inmunosupresores (en candidatos apropiados), y lenalidomida en pacientes con delección 5q; se debe mantener estas recomendaciones de tratamiento hasta que futuros ensayos clínicos que comparen directamente azacitidina versus terapia de soporte en esta población, informen concluyentemente sobre la eficacia y seguridad de su uso.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de azacitidina como una alternativa de tratamiento para pacientes con síndrome mielodisplásico, con IPSS de riesgo





bajo o intermedio-1, alto requerimiento transfusional, y resistencia o falla a los agentes estimulantes de hematopoyesis.



## VII. RECOMENDACIONES

Las guías de práctica clínica recomiendan en pacientes con síndrome mielodisplásico y con IPSS de riesgo bajo o intermedio-1, la terapia de soporte, las transfusiones, los agentes estimulantes de eritropoyesis, inmunosupresores (en candidatos apropiados), y lenalidomida en pacientes con delección 5q. Otras opciones de alternativas de tratamiento pueden ser de beneficio para el tratamiento de estos pacientes. Entre estas, tal como lo recomiendan las guías de la Sociedad Británica para la Hematología y NCCN, se incluyen otros regímenes de tratamiento.

Debido a la poca evidencia encontrada en pacientes con síndrome mielodisplásico, con IPSS de riesgo bajo o intermedio-1, alto requerimiento transfusional, y resistencia o falla a los agentes estimulantes de hematopoyesis; se debe actualizar esta evaluación de tecnología cuando nueva evidencia esté disponible, incluyendo los resultados del estudio de la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia



## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Buckstein, R., Yee, K., Wells, R. A., & Canadian Consortium on Evidence-based Care in MDS. (2011). 5-Azacytidine in myelodysplastic syndromes: a clinical practice guideline. *Cancer Treatment Reviews*, 37(2), 160–167.
2. Cheson, B. D., Greenberg, P. L., Bennett, J. M., Lowenberg, B., Wijermans, P. W., Nimer, S. D., Kantarjian, H. (2006). Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*, 108(2), 419–425.
3. Christman, J. K., Mendelsohn, N., Herzog, D., & Schneiderman, N. (1983). Effect of 5-Azacytidine on Differentiation and DNA Methylation in Human Promyelocyte Leukemia Cells (HL-60). *Cancer Research*, 43(2), 763–769.
4. Corey, S. J., Minden, M. D., Barber, D. L., Kantarjian, H., Wang, J. C. Y., & Schimmer, A. D. (2007). Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. *Nature Reviews. Cancer*, 7(2), 118–129.
5. DIGEMID-MINSA. (2013). 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: Síndromes mielodisplásicos. Retrieved from [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/EURacMed/SelRacMed/INFORME-03\\_AZACITIDINA.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/EURacMed/SelRacMed/INFORME-03_AZACITIDINA.pdf)
6. European Medicines Agency. (2009, January 12). European public assessment report (EPAR) for Vidaza. Retrieved from [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000978/human\\_med\\_001138.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000978/human_med_001138.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
7. Fenaux, P., & Adès, L. (2013). How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood*, 121(21), 4280–4286.
8. Fenaux, P., Mufti, G. J., Hellstrom-Lindberg, E., Santini, V., Finelli, C., Giagounidis, A. International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. (2009). 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. *The Lancet. Oncology*, 10(3), 223–232.
9. Fili, C., Malagola, M., Follo, M. Y., Finelli, C., Iacobucci, I., Martinelli, G., Russo, D. (2013). Prospective phase II Study on 5-days azacitidine for treatment of symptomatic and/or erythropoietin unresponsive patients with low/INT-1-risk



myelodysplastic syndromes. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 19(12), 3297–3308.

10. Garcia-Manero, G. (2009). Improving survival in myelodysplastic syndromes. *The Lancet Oncology*, 10(3), 200–201.
11. Greenberg, P. L., Tuechler, H., Schanz, J., Sanz, G., Garcia-Manero, G., Solé, F., Haase, D. (2012). Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*, 120(12), 2454–2465.
12. Greenberg, P., Stone, R. M., Al-Kali, A., Bejar, R., & Bennett, J. M. (2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: myelodysplastic syndromes. NCCN.
13. Guardiola, P., Runde, V., Bacigalupo, A., Ruutu, T., Locatelli, F., Boogaerts, M. A., Witte, T. M. de. (2002). Retrospective comparison of bone marrow and granulocyte colony-stimulating factor–mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic stem cell transplantation using HLA identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 99(12), 4370–4378.
14. Gurion, R., Vidal, L., Gafter-Gvili, A., Belnik, Y., Yeshurun, M., Raanani, P., & Shpilberg, O. (2010). 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis (Structured abstract). *Haematologica*, 95(2), 303–310.
15. Hellström-Lindberg, E., Gulbrandsen, N., Lindberg, G., Ahlgren, T., Dahl, I. M. S., Dybedal, I. Scandinavian MDS Group. (2003). A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *British Journal of Haematology*, 120(6), 1037–1046.
16. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI. (2016, April 25). 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 Dosis. Retrieved from [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/Dictamen\\_028\\_azacitidina\\_sd.mielodisplastico.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/Dictamen_028_azacitidina_sd.mielodisplastico.pdf)
17. Jädersten, M., Montgomery, S. M., Dybedal, I., Porwit-MacDonald, A., & Hellström-Lindberg, E. (2005). Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood*, 106(3), 803–811.
18. Killick, S. B., Carter, C., Culligan, D., Dalley, C., Das-Gupta, E., Drummond, M. British Committee for Standards in Haematology. (2014). Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*, 164(4), 503–525.



19. Li, L. H., Olin, E. J., Buskirk, H. H., & Reineke, L. M. (1970). Cytotoxicity and Mode of Action of 5-Azacytidine on L1210 Leukemia. *Cancer Research*, 30(11), 2760–2769.
20. Ma, X., Does, M., Raza, A., & Mayne, S. T. (2007). Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer*, 109(8), 1536–1542.
21. Malcovati, L., Hellström-Lindberg, E., Bowen, D., Adès, L., Cermak, J., Del Cañizo, C. European Leukemia Net. (2013). Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*, 122(17), 2943–2964.
22. NICE. (2011). Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia | Technology appraisal guidance. Retrieved July 14, 2016, from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta218>
23. Park, S., Grabar, S., Kelaidi, C., Beyne-Rauzy, O., Picard, F., Bardet, V. GFM group (Groupe Francophone des Myélodysplasies). (2008). Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood*, 111(2), 574–582.
24. Sanchez, J. (n.d.). Multicentre, Open-label, Randomized Phase II Study of Vidaza (Azacitidine) Versus Support Treatment in Patients With Low Risk Myelodysplastic Syndrome (Low and Intermediate-1 International Prognostic Scoring System(IPSS )) Without the 5q Deletion and Transfusion Dependent Anaemia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01338337. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01338337>
25. Scottish Medicines Consortium. (2011). Azacitidine (Vidaza). Retrieved from [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/azacitidine\\_Vidaza\\_RESUBMISSION\\_FINAL\\_August\\_2011\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/azacitidine_Vidaza_RESUBMISSION_FINAL_August_2011_for_website.pdf)
26. Silverman, L. R., Demakos, E. P., Peterson, B. L., Kornblith, A. B., Holland, J. C., Odchimar-Reissig, R., ... Holland, J. F. (2002). Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 20(10), 2429–2440.
27. Silverman, L. R., McKenzie, D. R., Peterson, B. L., Holland, J. F., Backstrom, J. T., Beach, C. L., ... Cancer and Leukemia Group B. (2006). Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(24), 3895–3903.



28. Tefferi, A., & Vardiman, J. W. (2009). Myelodysplastic Syndromes. *New England Journal of Medicine*, 361(19), 1872–1885.
29. Thépot, S., Ben Abdelali, R., Chevret, S., Renneville, A., Beyne-Rauzy, O., Prébet, T. Gardin, C. (2016). A randomised phase II trial of azacitidine +/- epoetin beta In lower risk myelodysplastic syndromes if resistant to erythropoietic stimulating agents. *Haematologica*.
30. Tobiasson, M., Dybedahl, I., Holm, M. S., Karimi, M., Brandefors, L., Garelius, H. Hellström-Lindberg, E. (2014). Limited clinical efficacy of azacitidine in transfusion-dependent, growth factor-resistant, low- and Int-1-risk MDS: Results from the nordic NMDSG08A phase II trial. *Blood Cancer Journal*, 4, e189.
31. Vardiman, J. W., Thiele, J., Arber, D. A., Brunning, R. D., Borowitz, M. J., Porwit, A. Bloomfield, C. D. (2009). The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 114(5), 937–951. <http://doi.org/10.1182/blood-2009-03-209262>

