



Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Terapia hipometilante en pacientes con Síndrome Mielodisplásico de alto riesgo y Leucemia Mieloide Aguda no candidatos a quimioterapia intensiva

Estudio retrospectivo entre los años 2011 y 2016 en el Hospital Universitario de Basurto

Autora:

Marina Fernández Ochoa

Director:

José Antonio Márquez Navarro

LISTA DE ABREVIATURAS

AloTPH: trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos

Ara-C: citarabina

AREB-1: anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1

AREB-2: anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2

ARSA: anemia refractaria con sideroblastos en anillo

BSC: mejores cuidados de soporte

CPSS: *CMML Prognostic Scoring System*

CRDM: citopenia refractaria con displasia multilínea

CRDU: citopenia refractaria con displasia unilínea

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

EMA: *European Medicines Agency*

FAB: Grupo Cooperativo Franco-Americo-Británico

FDA: *Food and Drug Administration*

GST: genes supresores de tumores

HUB: Hospital Universitario de Basurto

IPSS: *International Prognostic Scoring System*

IWGM-MDS: *International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome*

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

LMMC: Leucemia Mielomonocítica Crónica

LMMC-1: Leucemia Mielomonocítica Crónica tipo 1

LMMC-2: Leucemia Mielomonocítica Crónica tipo 2.

MH: mejoría hematológica sin criterio de remisión

MP: mortalidad precoz

OMS: Organización Mundial de la Salud

PETHEMA: Programa Español de Tratamientos en Hematología

RC: remisión completa

RP: remisión parcial

SG: supervivencia global

SLP: supervivencia libre de progresión

SMD del(5q): Síndrome Mielodisplásico con delección 5q aislada

SMD: Síndrome Mielodisplásico

SMPC: Síndrome Mieloproliferativo Crónico

SPI: sistema pronóstico integrado

THM: terapia hipometilante

TRC: tiempo en remisión completa

TRP: tiempo en remisión parcial

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS.....	3
2.1. Objetivo principal	3
2.2. Objetivos secundarios	3
3. MATERIALES Y MÉTODOS	4
3.1. Tipo de estudio	4
3.2. Población del estudio	4
3.3. Unidad de análisis	4
3.4. Recolección de la información	5
3.5. Recolección y representación de los datos	5
3.5.1. Características de los pacientes al inicio de terapia hipometilante	5
3.5.2. Resultados de la terapia hipometilante.....	6
3.5.3. Registro de la toxicidad de la terapia hipometilante	7
3.6. Procesamiento y análisis de supervivencia	7
4. RESULTADOS.....	8
4.1. Características de los pacientes al inicio de terapia hipometilante	8
4.2. Resultados de la terapia hipometilante	14
4.2.1. Resultados en el subgrupo tratado inicialmente con Vidaza®.....	14
4.2.1.1. Comparativa de resultados en función del protocolo de nº días/ciclo de Vidaza®... ..	18
4.2.2. Resultados en el subgrupo tratado con Dacogen®.....	21
4.3. Análisis de supervivencia.....	23
4.3.1. Supervivencia en el subgrupo tratado inicialmente con Vidaza®	24
4.3.2. Supervivencia en el subgrupo tratado con Dacogen®	27
4.4. Registro de la toxicidad de la terapia hipometilante	29
5. DISCUSIÓN	31
6. CONCLUSIONES.....	38
7. BIBLIOGRAFÍA.....	39
ANEXO: TABLAS Y FIGURAS	VIII

1. INTRODUCCIÓN

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la médula ósea que comparten características morfológicas. Son consecuencia de alteraciones genéticas, epigenéticas y/o del microambiente celular^{1,2} que se expresan en distintos grados de insuficiencia medular debido a una hematopoyesis ineficaz de la línea mieloide. Este proceso se traduce en una médula ósea normo o hipercelular, presencia de citopenias y alteraciones morfológicas celulares, llegando en un 30-40%^{1,3} de los casos a evolucionar a leucemias agudas^{1,2}.

Se define la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) como un tipo de neoplasia hematológica caracterizada por una proliferación hematopoyética mieloide clonal anormalmente diferenciada, con $\geq 20\%$ de blastos en médula ósea, sangre periférica y/u otros tejidos⁴. Ésta puede ocurrir *de novo* o ser una evolución de un SMD o de un Síndrome Mieloproliferativo Crónico (SMPC) previo⁵.

La edad de presentación de los SMD y de las LMA es equiparable, con una mediana de 67 años, predominando en hombres de raza blanca^{1,4,6}. De igual manera, la incidencia ajustada por edad es similar, con 4 casos por 100.000 habitantes-año registrados para cada patología⁷.

La literatura ha puesto de manifiesto diferentes factores que confieren a estas entidades características pronósticas determinadas, favorables o desfavorables^{8,9}. Para facilitar la determinación pronóstica se han generado escalas que combinan los factores más influyentes, dando lugar a los sistemas pronósticos integrados (SPI), que permiten orientar hacia las patologías de mayor riesgo⁸. En los SMD se utiliza principalmente el *International Prognostic Scoring System* (IPSS)^{6,8} con la variante específica *CMML Prognostic Scoring System* (CPSS)⁸ para las Leucemias Mielomonocíticas Crónicas (LMMC). Además de los SPI, se consideran factores pronósticos independientes desfavorables: la dependencia transfusional, mielofibrosis, trombocitopenia y neutropenia severas y anomalías citogenéticas de alto riesgo⁸.

Los considerados SMD de alto riesgo son aquellos subtipos que tienen una mayor tendencia a evolucionar hacia una LMA, con una mediana de supervivencia global (SG) esperada inferior a 30 meses^{1,8,10}.

Siempre que sea posible, el objetivo del tratamiento de los pacientes con SMD de alto riesgo debe ir dirigido a tratar de modificar la historia natural de la enfermedad, prolongando la SG y reduciendo el riesgo de evolución a LMA^{1,8,11,12}. En todos los casos debe, además, ofrecerse el mejor tratamiento de soporte disponible (BSC), tratando de superar las complicaciones derivadas del fallo medular y de mantener la mayor calidad de vida posible^{12,13,14}.

Actualmente se registran datos del 35-40% de supervivencia a los 5 años en pacientes con LMA de <65 años, descendiendo estas cifras hasta el 5-15% en ≥ 65 años^{4,9}. Los pacientes de edad avanzada con LMA tienen, generalmente, más comorbilidades, peor situación basal en el momento del diagnóstico y una menor tolerancia a la quimioterapia intensiva de inducción^{4,15}. Además, suelen tener una mayor incidencia de marcadores moleculares de riesgo desfavorable¹⁶ y de LMA secundarias^{4,9,17}, ensombreciendo el pronóstico. La falta de disponibilidad de donantes para un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (aloTPH) -única alternativa curativa para los SMD^{4,8,9,15}- y las contraindicaciones para la quimioterapia intensiva de inducción, hacen que individualizar la decisión terapéutica en estos pacientes sea indispensable^{8,9}.

En los pacientes frágiles -según la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) con un valor ≥ 2 y/o de edad avanzada (≥ 65 años)- dada la alta mortalidad derivada de la toxicidad del tratamiento intensivo (15-30% a los 30 días^{15,18}), el plan terapéutico se basa en los BSC, bajas dosis de citarabina (Ara-C) junto con BSC, quimioterapia de inducción adaptada más BSC y, más recientemente, agentes hipometilantes^{11,19,20}.

La actividad de los agentes hipometilantes se fundamenta en la epigenética de la hipermetilación de las denominadas islas CpG del genoma, explicándose así los cambios transcripcionales en las regiones codificantes de los genes supresores de tumores (GST) y la haploinsuficiencia genómica^{4,21,22,23}. Dicha hipermetilación de los GST es un proceso reversible y modificable mediante terapia hipometilante (THM)^{4,13}. Los únicos dos agentes hipometilantes aprobados por la *European Medicines Agency* (EMA) y la *Food and Drug Administration* (FDA) son Azacitidina/AZA/Vidaza® y Decitabina/DEC/Dacogen®. Vidaza® es el único fármaco hipometilante con

indicación actual en ficha técnica para el tratamiento de SMD de alto riesgo¹⁹ mientras que, en el caso de la LMA, está indicado también el uso de Dacogen^{19,20}. Ambos han sido avalados por diferentes ensayos clínicos como estándar de tratamiento en pacientes con SMD de alto riesgo y LMA no candidatos a quimioterapia intensiva^{10,24}, al demostrar un beneficio en cuanto a SG¹⁻²⁴ en comparación con los esquemas terapéuticos tradicionales.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la supervivencia global de pacientes con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico de alto riesgo y Leucemia Mieloide Aguda no candidatos a quimioterapia intensiva tratados con terapia hipometilante entre 2011 y 2016 en el Hospital Universitario de Basurto.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar el perfil de los pacientes al inicio de terapia hipometilante.
- Determinar las respuestas obtenidas tras la administración de un mínimo de 4 ciclos de agente hipometilante.
- Determinar las evoluciones adversas registradas tras la administración de un mínimo de 4 ciclos de agente hipometilante.
- Determinar la supervivencia libre de progresión tras la administración de un mínimo de 4 ciclos de agente hipometilante.
- Determinar la influencia del protocolo de Vidaza® empleado en cuanto a respuesta al tratamiento, evoluciones adversas y supervivencia.
- Determinar las reacciones adversas farmacológicas de la terapia hipometilante más frecuentes.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDIO

Este trabajo corresponde a un estudio longitudinal, retrospectivo y descriptivo de la terapia hipometilante en los pacientes con Síndrome Mielodisplásico de alto riesgo y Leucemia Mieloide Aguda no candidatos a quimioterapia intensiva tratados entre los años 2011 y 2016 en el Hospital Universitario de Basurto (HUB).

3.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de SMD -incluyendo LMMC- y de LMA con prescripción hospitalaria, en el programa Oncofarm® del HUB, de THM (Vidaza® y/o Dacogen®) entre los años 2011 y 2016, con seguimiento hasta el 4 de enero de 2017. La población correspondió a 67 pacientes, quedando finalmente en 47 tras excluir 20 individuos por los siguientes criterios:

- Paciente con prescripción de THM en Oncofarm® que finalmente no se administra.
- Paciente con SMD sin criterio de alto riesgo.
- Paciente que recibe tratamiento con quimioterapia intensiva tras iniciar THM.

3.3. UNIDAD DE ANÁLISIS

Cada paciente diagnosticado de SMD de alto riesgo y LMA no candidato a quimioterapia intensiva con prescripción hospitalaria en el programa Oncofarm® de THM entre el 1 de enero de 2011 y el 11 de noviembre de 2016 en el HUB.

Los criterios para considerar un SMD de alto riesgo fueron⁸:

- Paciente con IPSS/CPSS Intermedio-2 o IPSS/CPSS Alto Riesgo.
- Paciente con IPSS/CPSS Bajo Riesgo o IPSS/CPSS Intermedio-1 con: anomalía citogenética de alto riesgo, citopenias severas, dependencia transfusional importante y/o mielofibrosis.

Los criterios para considerar una LMA como no candidata a quimioterapia intensiva fueron:

- Edad ≥ 65 años y/o ECOG ≥ 2 ^{4,9}.

3.4. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se revisaron las historias clínicas de los 67 pacientes, con prescripción hospitalaria en el programa Oncofarm® de THM entre el 1 de enero de 2011 y el 11 de noviembre de 2016 en el HUB, desde el primer diagnóstico de hemopatía maligna. El periodo de observación se prolongó hasta el 4 de enero de 2017.

3.5. RECOLECCIÓN Y REPRESENTACIÓN DE LOS DATOS

3.5.1. Características de los pacientes al inicio de terapia hipometilante

La identificación de basó en el número de historia clínica, sexo, etnia, edad y estado general basal al diagnóstico.

Se registró la fecha del primer diagnóstico de SMD o LMA y la fecha de transformación de SMD a LMA previa al inicio de THM.

Se llevó a cabo una tipificación de las patologías, en función del diagnóstico de SMD o LMA al inicio de THM, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{8,16} y también del Grupo Franco-Americo-Británico (FAB)⁵ en el caso de LMA. Se recogieron los porcentajes de blastos en médula ósea y sangre periférica, el riesgo citogenético^{6,8,9} y, en el caso de SMD-LMMC, la presencia de citopenias y las correspondientes escalas pronósticas^{6,8}.

Se tuvo en cuenta si el paciente fue subsidiario o no de tratamiento previo a THM para su hemopatía. Se distinguió entre tratamiento sintomático y tratamiento con intención curativa, identificando los esquemas de quimioterapia intensiva recibida o si fue beneficiario de aloTPH. En caso de haber sido tratado con una terapia intensiva previa, se especificó la situación de la enfermedad en el momento de inicio de THM.

Se calculó el tiempo de demora entre el diagnóstico de SMD o LMA y el inicio de THM, expresado en meses.

Se registró la fecha de inicio de tratamiento con los fármacos hipometilantes empleados (Vidaza® y/o Dacogen®), así como el protocolo de administración

utilizado en cada caso. Se señaló si el paciente cumplía o no indicación de administración de los diferentes agentes hipometilantes según ficha técnica^{19,20}.

3.5.2. Resultados de la terapia hipometilante

Se recogieron los números de ciclos administrados de cada fármaco hipometilante. Las respuestas fueron evaluadas según datos del mielograma en los casos en los que se dispuso de éste, en ausencia del mismo, se tuvo en cuenta el criterio clínico del médico responsable. Sólo se analizaron las respuestas de aquellos pacientes considerados evaluables por haber recibido un mínimo de 4 ciclos¹⁰ de THM.

Se siguieron los criterios de respuesta propuestos por el *International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome (IWGM-MDS)*²⁵ en el caso de los SMD-LMMC (**Tabla A1** disponible en Anexo) y los del Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA)⁹ para las LMA (**Tabla A2** disponible en Anexo). Los datos analizados fueron los siguientes:

- Máxima respuesta lograda tras ≥ 4 ciclos de THM. Se consideraron principalmente:
 - Remisión Completa (RC). Los criterios de RC difieren según el diagnóstico sea de SMD o LMA, se definen en las **Tablas A1 y A2** disponibles en Anexo.
 - Remisión Parcial (RP). Los criterios de RP difieren según el diagnóstico sea de SMD o LMA, se definen en las **Tablas A1 y A2** disponibles en Anexo.
 - Mejoría Hematológica sin criterio de remisión (MH): paciente con mejora del hemograma que no llegó a conseguir al menos RP, pero sin evidencia de progresión de la enfermedad durante al menos dos meses.
 - Fracaso inicial: progresión de la enfermedad sin evidencia de respuesta, incluyendo la refractariedad al tratamiento.
- Tiempo hasta máxima respuesta expresado en meses: periodo de tiempo desde el inicio de THM hasta la máxima respuesta registrada (RC, RP o MH).
- Tiempo en Remisión -Completa (TRC) o Parcial (TRP)- expresado en meses: periodo de tiempo desde el que el paciente logró la RC o RP hasta la recaída de la enfermedad.
- Evidencia de evoluciones adversas de las patologías en los pacientes a los que se les administró un mínimo de 4 ciclos de THM. Por evoluciones adversas se

entiende: progresión, recaída, transformación de SMD a LMA ($\geq 20\%$ de blastos medulares) y refractariedad al tratamiento.

- Tiempo en meses desde inicio de THM hasta progresión, recaída o transformación leucémica, en los pacientes tratados con un mínimo de 4 ciclos de THM.
- Mortalidad precoz (MP): paciente que falleció antes de haber completado los primeros 4 ciclos de THM.
- Supervivencia global expresada en meses: periodo de tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico de SMD o LMA, según tuviera uno u otro diagnóstico al inicio de THM, hasta la muerte por cualquier causa.
- Supervivencia libre de progresión (SLP) expresada en meses: periodo de tiempo transcurrido desde la fecha de inicio de terapia hipometilante hasta evidencia de progresión o recaída de la enfermedad.
- Fecha y estatus (exitus/vivo) del último seguimiento.

3.5.3. Registro de la toxicidad de la terapia hipometilante

Se llevó a cabo una determinación de las reacciones adversas de la terapia hipometilante recogidas en el evolutivo de la historia clínica de cada paciente.

3.6. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Se construyó una plantilla electrónica en Microsoft Excel, la cual fue exportada a una base de datos del programa SPSS versión 24.0 para el análisis estadístico de supervivencia.

El análisis descriptivo se realizó en Microsoft Excel conforme al tipo de variable, sobre la base en porcentajes, frecuencias absolutas, mediana y rango.

Para el análisis de supervivencia se aplicó el estadístico Kaplan-Meier de SPSS 24.0, hallando en el eje X el tiempo de supervivencia (SG o SLP) expresado en meses. El test de contraste de hipótesis empleado fue el Log-Rank combinado sobre los estratos, considerando significativo un valor $p < 0,05$.

El análisis de supervivencia centró su interés en varios grupos de individuos para los cuales se definió un evento -exitus en el caso de SG y progresión en el de SLP-

ocurrido durante el periodo de observación. Según el método de Kaplan-Meier, la probabilidad de supervivencia se calculó cada vez que hubo evidencia de un evento²⁶.

Como es común en los análisis de supervivencia, cuando se llegó al final del periodo de seguimiento, hubo pacientes a los que aún no les hubo ocurrido el evento definido, ignorando cuándo acontecerá y sin conocer el tiempo real de supervivencia para estos individuos -vivos en el caso de SG y sin evidencia de progresión en el de SLP-. Estos últimos son los denominados tiempos censurados²⁷. También se denominó tiempo censurado a un único paciente que abandonó el estudio, antes de haber finalizado el periodo de análisis, por causas ajenas a la investigación. Los datos censurados aportan información relevante al estudio, ya que son indicadores de que el periodo de seguimiento es más corto que el de supervivencia real²⁶.

Dado que los pacientes se fueron incorporando al estudio a lo largo del periodo de seguimiento, los tiempos de observación difirieron entre los participantes. Los últimos en incorporarse fueron observados durante un intervalo de tiempo menor²⁷ afectando, por tanto, a los datos de supervivencia calculados.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AL INICIO DE TERAPIA HIPOMETILANTE

Se analizaron 47 pacientes, 32 (68%) hombres y 15 (32%) mujeres, de los cuales 5 (10,6%) tenían una edad menor de 65 años y 42 (89,4%) una edad mayor o igual a 65 años. La mediana de edad para el grupo total fue de 72 años (rango 40-86 años). El origen étnico fue un 97,9% caucásico y un 2,1% hispanoamericano con un único caso registrado.

Al inicio de la terapia hipometilante se registraron 23 casos (49%) de pacientes con SMD -incluyendo LMMC- y 24 (51%) con LMA.

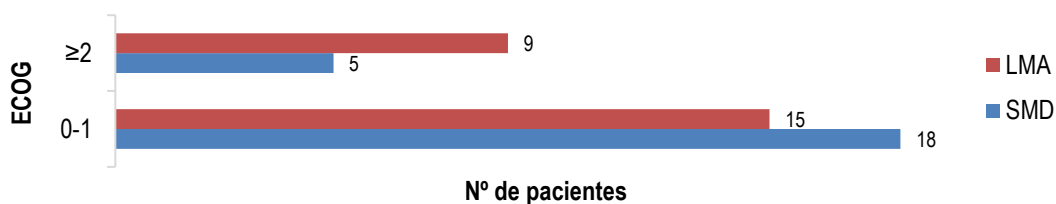


Figura 1. Estado general basal de los pacientes al diagnóstico según escala ECOG (N=47). Se hizo distinción entre pacientes con buen estado general (ECOG 0-1) y pacientes frágiles (ECOG ≥ 2). LMA: Leucemia Mieloide Aguda; SMD: Síndrome Mielodisplásico; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Según la evaluación del estado general basal al diagnóstico, del total de pacientes a estudio, 14 (30%) presentaron un ECOG ≥ 2 (**Figura 1**). Distinguiendo entre las patologías, 5 correspondieron a pacientes con diagnóstico de SMD (23% del total de SMD) y 9 de LMA (38% del total de LMA).

De los 23 pacientes con diagnóstico de SMD, 18 (78%) fueron hombres y 5 (22%) mujeres. La mediana de edad fue de 72 años (rango 63-86 años); 72 años (rango 63-82 años) para los hombres y 79 años (rango 67-86 años) para las mujeres.

La tipificación de los SMD (**Tabla 3**) se efectuó según la clasificación propuesta en 2008 por la OMS, en la que se añadieron los diagnósticos de LMMC.

Tabla 3. Tipificación de los pacientes con Síndrome Mielodisplásico-Leucemia Mielomonocítica Crónica incluidos en el estudio en base a la clasificación propuesta por la OMS en 2008 (N=23).

	Hombre	Mujer	Total tipo OMS	Porcentaje
CRDU	-	-	-	-
ARSA	-	-	-	-
CRDM	3	2	5	22%
AREB-1	7	1	8	35%
AREB-2	4	1	5	22%
SMD del(5q)	-	-	-	-
LMMC-1	1	1	2	8%
LMMC-2	3	-	3	13%
TOTAL	18	5	23	100%

OMS: Organización Mundial de la Salud; CRDU: citopenia refractaria con displasia unilínea; ARSA: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilínea; AREB-1: anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1; AREB-2: anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2; SMD del(5q): síndrome mielodisplásico con delección 5q aislada; LMMC-1: leucemia mielomonocítica crónica tipo 1; LMMC-2: leucemia mielomonocítica crónica tipo 2.

El subtipo de SMD más común fue la anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1 (AREB-1) con 8 casos (35%), seguido de la citopenia refractaria con displasia multilínea (CRDM) y anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2 (AREB-2).

La estratificación pronóstica de los SMD (**Figura 2**) se efectuó según el sistema IPSS para los SMD y el CPSS para las LMMC. El subtipo más común en ambas patologías fue el riesgo Intermedio-1; con 8 casos en pacientes con diagnóstico de SMD y 3 de LMMC, un 48% del total de la subpoblación SMD-LMMC que compuso este estudio.

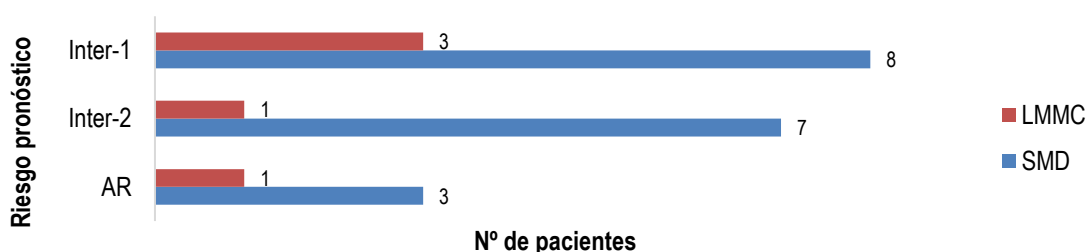


Figura 2. Estratificación pronóstica de los pacientes con Síndrome Mielodisplásico-Leucemia Mielomonocítica Crónica incluidos en el estudio (N=23). Estratificación evaluada según el sistema IPSS para los SMD y el CPSS para las LMMC.

SMD: Síndrome Mielodisplásico; LMMC: Leucemia Mielomonocítica Crónica; IPSS: *International Prognostic Scoring System*; CPSS: *CMML Prognostic Scoring System*; Inter-1: riesgo intermedio 1; Inter-2: riesgo intermedio 2; AR: alto riesgo.

De los 24 pacientes con diagnóstico de LMA al inicio de THM, 14 (58%) fueron hombres y 10 (42%) mujeres. La mediana de edad fue de 71,5 años (rango 40-84 años); 74 años (rango 40-84 años) para los hombres y 70 años (rango 61-79 años) para las mujeres.

De estos 24 pacientes, 7 (21,2%) tuvieron un diagnóstico previo de SMD, con una mediana de tiempo hasta transformación leucémica de 8 meses (rango 4-70 meses).

La tipificación de las LMA se llevó a cabo en función de la clasificación propuesta por el Grupo FAB (**Tabla 4**) en 1978 y la clasificación de la OMS (**Tabla 5**) de 2008.

El subtipo FAB de LMA más frecuentemente registrado fue la LMA M2 con 8 casos (33%), seguida de la LMA M4 con 6 (25%). En cuanto a la clasificación de la OMS, el subtipo más común fue la LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia, con un total de 16 casos (67%).

Tabla 4. Tipificación de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda incluidos en el estudio en base a la clasificación propuesta por el Grupo FAB en 1978 (N=24).

FAB	Hombre	Mujer	Total tipo FAB	Porcentaje
M0: indiferenciada	1	-	1	4%
M1: sin maduración	3	1	4	17%
M2: con maduración	5	3	8	33%
M3: promielocítica	-	-	-	-
M4: mielomonocítica	3	3	6	25%
M5: monoblástica	1	2	3	13%
M6: eritroleucemia	-	-	-	-
M7: megacariocítica	-	-	-	-
No realizado	1	1	2	8%
TOTAL	14	10	24	100%

FAB: Grupo Cooperativo Franco-Americo-Británico; M: mieloides.

Tabla 5. Tipificación de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda incluidos en el estudio en base a la clasificación propuesta por la OMS en 2008 (N=24).

OMS	Hombre	Mujer	Total tipo OMS	Porcentaje
LMA con alteraciones citogenéticas recurrentes	-	1	1	4%
LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia	9	7	16	67%
LMA relacionadas con tratamientos previos	2	-	2	8%
LMA no categorizadas	3	2	5	21%
Sarcoma mieloides	-	-	-	-
Proliferaciones mieloides relacionadas con Síndrome Down	-	-	-	-
Neoplasias de células dendríticas	-	-	-	-
Leucemias de linaje ambiguo	-	-	-	-
TOTAL	14	10	24	100%

LMA: Leucemia Mieloide Aguda; OMS: Organización Mundial de la Salud.

De los 24 pacientes con LMA, 17 (71%) presentaron en el mielograma diagnóstico $\geq 30\%$ de blastos y 7 (29%) $< 30\%$. La citogenética del 71% fue de riesgo estándar (intermedio-alto) aplicando el criterio del Grupo PETHEMA⁹, no habiendo podido estudiarse en 6 pacientes. Estas proporciones cambiaron al tener en cuenta el último mielograma realizado antes de empezar la THM. En este caso, 12 pacientes (50%) presentaron un mielograma con $\geq 30\%$ de blastos y 10 (42%) $< 30\%$ (**Figura 3a**). Estas

diferencias se deben a que 8 pacientes recibieron quimioterapia intensiva antes de iniciar THM. El riesgo citogenético registrado en el mielograma previo a THM (**Figura 3b**) fue estándar en el 62,5% de los pacientes, pero no se dispuso de la información citogenética de 8 individuos.

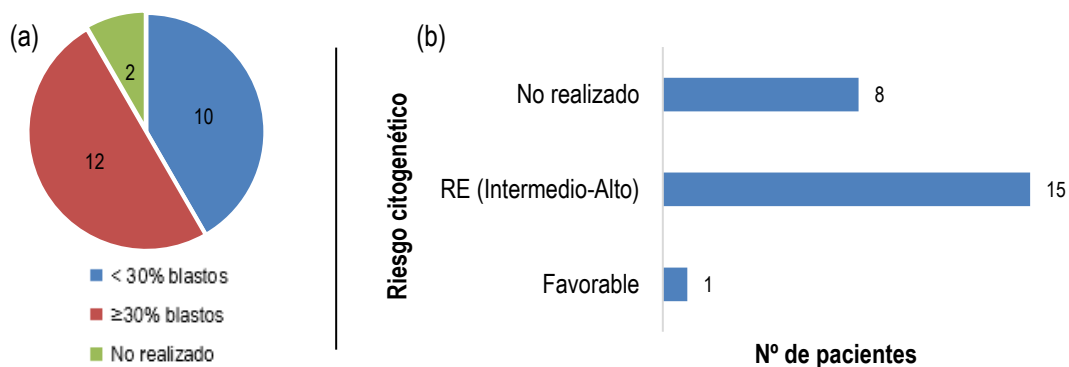


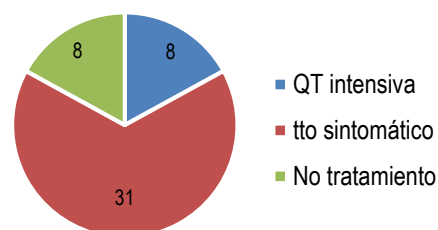
Figura 3. Distribución de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda en base al (a) porcentaje de blastos medulares y al (b) riesgo citogenético según criterio PETHEMA⁹ del último mielograma realizado antes de iniciar terapia hipometilante (N=24).

RE: riesgo estándar (intermedio-alto).

De los 47 pacientes que conformaron este estudio, 8 (17%) no recibieron ningún tipo de tratamiento previo a Vidaza®/Dacogen® para su hemopatía, 31 pacientes (66%) únicamente requirieron tratamiento sintomático y 8 (17%) fueron subsidiarios de tratamiento con intención curativa antes del inicio del THM (**Figura 4**). Se registraron diferentes protocolos de quimioterapia intensiva y 2 pacientes fueron receptores de aloTPH.

Figura 4. Distribución de los pacientes en función del tratamiento recibido para su hemopatía antes del inicio de terapia hipometilante (N=47).

Tto: tratamiento; QT: quimioterapia.



De los 8 pacientes que recibieron quimioterapia intensiva previa al inicio de terapia hipometilante: 3 iniciaron la THM en RC de la enfermedad, 1 en RC de la LMA con diagnóstico de LMMC al inicio de THM, 2 en progresión tras aloTPH y 2 en progresión tras quimioterapia intensiva sin aloTPH.

La mediana de tiempo de demora desde el diagnóstico de SMD o LMA y el inicio de la terapia hipometilante (Vidaza® y/o Dacogen®) fue de 1 mes (rango 0-60 meses); 3 meses (rango 0-60 meses) en el subgrupo de pacientes con SMD y 1 mes (rango 0-9 meses) en el de LMA.

De los 47 pacientes a estudio, 29 (62%) cumplían indicación de administración de THM según ficha técnica. Los 18 casos (38%) sin indicación oficial correspondieron a 12 pacientes con SMD y 6 con LMA. Los motivos por los que no se considerarían candidatos a THM, siguiendo las indicaciones que figuran en ficha técnica^{19,20}, son los siguientes:

- 8 pacientes con SMD tenían un IPSS/Intermedio-1 al inicio de THM, quedando fuera de indicación. No obstante, basándose en otras escalas pronósticas, la severidad de las citopenias o la importante dependencia transfusional, se decidió iniciar THM con Vidaza® al ser considerados de alto riesgo clínico.
- 4 pacientes con LMMC estarían fuera de indicación de Vidaza® por presentar menos de 10% de blastos en médula ósea o presentar un trastorno proliferativo.
- 5 casos de LMA no cumplían los requisitos de tratamiento con Vidaza® por presentar en el momento de inicio de THM <20% de blastos medulares, consecuencia de quimioterapia intensiva previa o aspirado medular seco.
- 1 paciente con LMA no tenía indicación de inicio de Dacogen® por presentar una edad <65 años, no obstante, dado el deterioro del estado general que le hacía no candidato a quimioterapia intensiva, se decidió iniciar THM con este agente.

Del total de los 47 pacientes, 43 iniciaron THM con Vidaza® y 4 con Dacogen®. 39 pacientes (83%) fueron subsidiarios de un tratamiento hipometilante exclusivo con Vidaza®, 4 (8,5%) exclusivo con Dacogen® y 4 (8,5%) pacientes siguieron un tratamiento mixto Vidaza®-Dacogen® (**Figura 5**).

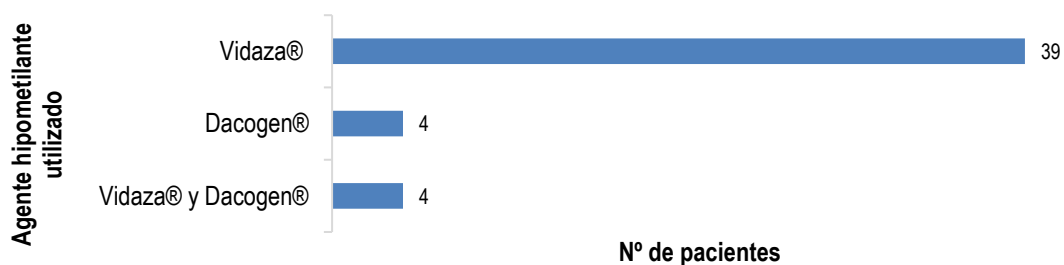


Figura 5. Distribución de la población del estudio en función del agente hipometilante utilizado para el tratamiento de su hemopatía: Síndrome Mielodisplásico o Leucemia Mieloide Aguda (N=47).

4.2. RESULTADOS DE LA TERAPIA HIPOMETILANTE

4.2.1. Resultados en el subgrupo tratado inicialmente con Vidaza®

43 pacientes comenzaron la terapia hipometilante con Vidaza®, estando diagnosticados en ese momento 23 (53%) de SMD -incluyendo LMMC- y 20 (47%) de LMA.

Clasificando a los pacientes en función del protocolo de número de días de los que se componen los ciclos de Vidaza® (**Figura 6**):

- 34 pacientes (79%) recibieron únicamente ciclos de 5 días (subcutáneos y/o intravenosos); 19 (56%) tenían diagnóstico de SMD y 15 (44%) de LMA.
- 4 pacientes (9%) recibieron únicamente ciclos de 7 días (subcutáneos); 1 (25%) tenía diagnóstico de SMD y 3 (75%) de LMA.
- 5 pacientes (12%) recibieron esquemas mixtos en cuanto a duración de ciclos (5 y 7 días, subcutáneos y/o intravenosos); 3 (60%) tenían diagnóstico de SMD y 2 (40%) de LMA.

De estos 43 pacientes, 39 (91%) utilizaron Vidaza® como único agente hipometilante y 4 (9%) siguieron un esquema mixto Vidaza®-Dacogen®, comenzando la THM por el primero.

La mediana de número de ciclos de Vidaza® que recibieron los pacientes fue de 6 (rango 1-48 ciclos).

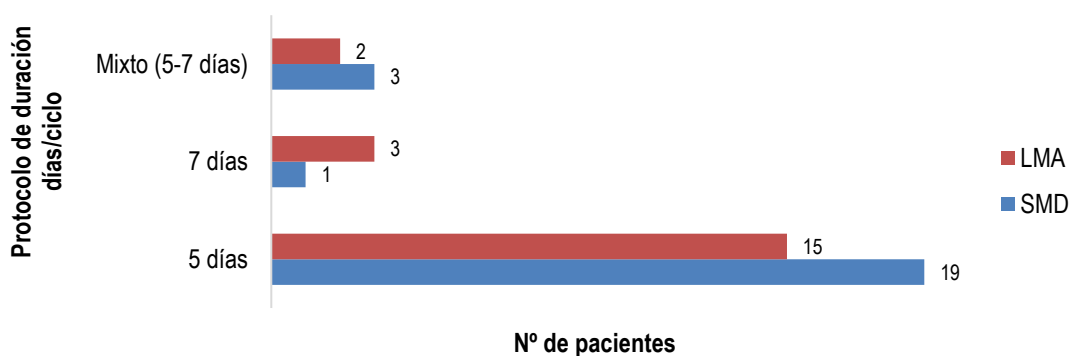


Figura 6. Distribución de los pacientes que iniciaron terapia hipometilante con Vidaza® en función del protocolo de número de días de los que se compuso el ciclo de administración (N=43).

LMA: Leucemia Mieloide Aguda; SMD: Síndrome Mielodisplásico.

Del conjunto de los 43 pacientes tratados con Vidaza®, 33 se consideraron evaluables -por haberseles administrado un mínimo de 4 ciclos de este agente hipometilante- mientras que 10 fueron no evaluables -por haber recibido menos de 4 ciclos-. Sólo se analizaron las respuestas de los pacientes evaluables, teniendo en cuenta la máxima respuesta lograda con Vidaza®. En el subgrupo no evaluable se determinó la tasa de mortalidad precoz, definida como fallecimiento antes de haber completado los primeros 4 ciclos de tratamiento hipometilante (**Tabla 6**).

La tasa de RC fue del 36,4% del total de pacientes evaluables, con un 18,2% tanto para pacientes con SMD como con LMA. La mediana de TRC en el caso de SMD fue de 9 meses (rango 4-31 meses) y de 10,5 meses (rango 5-16 meses) en el caso de los pacientes con LMA.

La tasa de RP fue del 6,1% para pacientes con LMA evaluables mientras que, en el subgrupo de SMD, no se registró ningún caso. La mediana de TRP fue de 16 meses (rango 13-19 meses).

La tasa de MH fue del 24,3% del total evaluable, 18,2% para SMD y 6,1% para LMA.

La mediana de tiempo hasta máxima respuesta registrada en los 22 pacientes tratados con Vidaza® que experimentaron algún efecto (RC+RP+MH) fue de 4 meses, igual para SMD (rango 3-18 meses) y LMA (rango 0-10 meses).

La tasa de fracaso terapéutico inicial (refractoriedad a Vidaza®, evidencia de progresión o transformación leucémica en ausencia de respuesta previa) fue del 33,2%

del total de sujetos evaluables, con un 21,1% para pacientes con SMD y del 12,1% para LMA.

De los 43 pacientes tratados con Vidaza®, en 9 (21%) se registró MP, 17% del total de los pacientes con SMD y 25% del de LMA.

Tabla 6. Registro de las respuestas conseguidas con Vidaza® en el subgrupo de pacientes que inició terapia hipometilante con este agente (N=43). Se hizo distinción entre pacientes evaluables (≥ 4 ciclos administrados de tratamiento hipometilante), en los que se analizó la máxima respuesta conseguida, y pacientes no evaluables (< 4 ciclos), en los que se calculó la tasa de mortalidad precoz.

VIDAZA®			PATOLOGÍA		TOTAL
			SMD	LMA	
Máxima respuesta	Remisión completa	Recuento	6	6	12
		% del total ev.	18,2%*	18,2%*	36,4%*
Evaluable (≥ 4 ciclos)	Remisión parcial	Recuento	-	2	2
		% del total ev.		6,1%*	6,1%*
	Mejoría hematológica sin criterio de remisión	Recuento	6	2	8
		% del total ev.	18,2%*	6,1%*	24,3%*
Fracaso	Recuento	7	4	11	
	% del total ev.	21,1%*	12,1%*	33,2%*	
TOTAL EVALUABLE		Recuento	19	14	33
		% del total ev.	58%*	42%*	100%*
No evaluable (< 4 ciclos)	Mortalidad precoz	Recuento	4	5	9
		% del total no ev.	40%+	50%+	90%+
	No mortalidad precoz	Recuento	-	1	1
	% del total no ev.		10%+	10%+	
TOTAL NO EVALUABLE		Recuento	4	6	10
		% del total no ev.	40%+	60%+	100%+
TOTAL			23	20	43

(*) porcentajes respecto al total de pacientes evaluables (≥ 4 ciclos).

(+) porcentajes respecto al total de pacientes no evaluables (< 4 ciclos).

SMD: Síndrome Mielodisplásico; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; Ev.: evaluable.

De los 33 pacientes evaluables para Vidaza®, se registraron las siguientes evoluciones adversas de la enfermedad en un total de 25 pacientes (**Figura 7** y **Tabla A7** disponible en Anexo).

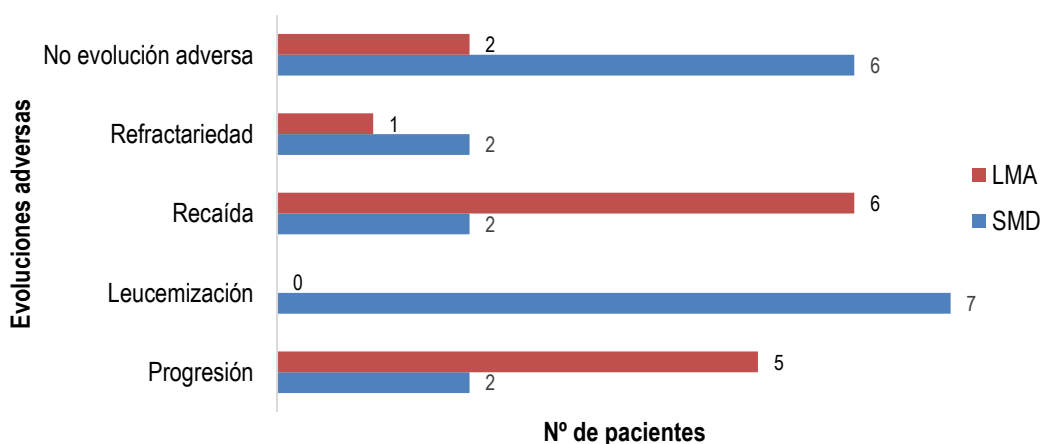


Figura 7. Registro de las evoluciones adversas de las patologías en los pacientes que iniciaron terapia hipometilante con Vidaza® con un mínimo de 4 ciclos administrados (N=33).

Se registró la pérdida del 66% de las RC logradas con Vidaza® en el subgrupo de SMD, con 2 casos de transformación a LMA (mediana de tiempo hasta transformación leucémica 13 meses, rango 7-19 meses) y 2 de recaída (tiempo hasta recaída 12 meses en ambos casos). En el subgrupo de LMA se perdieron el 83% de las RC logradas, con una mediana de 13 meses hasta recaída (rango 5-15 meses).

De las 2 RP logradas en pacientes con LMA, se registró la recaída de un paciente a los 17 meses de inicio de Vidaza®.

2 de los 6 pacientes con SMD que lograron una mejoría hematológica sufrieron una transformación leucémica, con una mediana de tiempo hasta leucemización de 34 meses (rango 24-44 meses). El 100% de los casos de LMA con efecto hematológico sin criterio de respuesta sufrió una progresión a los 8 meses (rango 7-9 meses).

Del total de los 7 fracasos terapéuticos iniciales registrados en el subgrupo de pacientes con SMD evaluables para Vidaza®, el 29% progresó (mediana de tiempo hasta progresión 2 meses, rango 0-4 meses), el 42% se transformó en una LMA (mediana de tiempo hasta leucemización 6 meses, rango 3-15 meses) y el 29% fue refractario al tratamiento. De la misma manera, en el 75% de los pacientes con LMA con fracaso inicial se evidenció una progresión de la enfermedad desde el inicio de THM y un 25% presentó refractariedad al tratamiento, pero sin evidencia de progresión.

La tasa total de progresión/recaída -sin incluir transformación leucémica- de los pacientes evaluables para Vidaza® fue del 45%, con una mediana de tiempo hasta progresión/recaída de 9 meses (rango 0-17 meses); mediana de 8 meses para los SMD (rango 0-12 meses) y mediana de 9 meses para las LMA (rango 0-17 meses). La tasa de transformación leucémica del total de SMD evaluables fue del 36,8%, con una mediana de 15 meses hasta leucemización (rango 3-44 meses).

4.2.1.1. Comparativa de resultados en función del protocolo de nº días/ciclo de Vidaza®

Se llevó a cabo una determinación, atendiendo a los diferentes protocolos de duración de los ciclos de Vidaza®, de las máximas respuestas obtenidas (**Tabla 8**) y de las evoluciones adversas de las patologías (**Tabla A9 y Tabla A10** disponibles en Anexo) de los pacientes evaluables.

El 82% de los pacientes que siguieron un régimen exclusivo de 5 días/ciclo fue evaluable (≥ 4 ciclos), el 100% de los usuarios de régimen 7 días/ciclo fue no evaluable (< 4 ciclos) y el 100% de los que siguieron un régimen mixto combinando ciclos de 5-7 días/ciclo fue evaluable (≥ 4 ciclos).

La tasa de RC conseguida en el subgrupo Vidaza® 5 días/ciclo fue de un 39,3% de los pacientes evaluables, con una mediana de TRC de 9 meses (rango 4-31 meses) en el subgrupo de SMD y de 10 meses (rango 5-16) en el de LMA. La tasa de RC en el subgrupo Vidaza® mixto (5-7 días/ciclo) fue del 20%, con un único caso de LMA con un TRC de 12 meses

Los únicos pacientes que consiguieron una RP con Vidaza® fueron tratados con el protocolo de 5 días, con una mediana de TRP de 16 meses (rango 13-19 meses).

La tasa de MH del esquema 5 días/ciclo fue de 17,9% y la del protocolo mixto 60%.

La mediana de tiempo hasta máxima respuesta (RC+RP+MH) registrada fue de 4 meses, tanto en pacientes tratados con régimen de 5 días/ciclo (rango 0-18 meses) como con protocolo mixto (rango 3-5 meses).

La tasa de fracaso terapéutico inicial fue del 35,7% en el protocolo de 5 días y del 20% en el mixto.

La MP, en el subgrupo de Vidaza® 5 días/ciclo fue del 18% del total de pacientes que siguieron este régimen y del 75% en el subgrupo tratado con ciclos de 7 días.

Tabla 8. Comparativa de las respuestas obtenidas en los pacientes que iniciaron terapia hipometilante con Vidaza® atendiendo a los diferentes protocolos en cuanto a duración de ciclos. Se hizo distinción entre pacientes evaluables (≥ 4 ciclos), en los que se analizó la máxima respuesta conseguida, y pacientes no evaluables (< 4 ciclos), en los que se calculó la tasa de mortalidad precoz.

	V® 5 días			V® 7 días			V® mixto		
	SMD	LMA	T	SMD	LMA	T	SMD	LMA	T
No Evaluable	3	3	6	1	3	4	-	-	-
Mortalidad precoz	3 50%*	3 50%*	6 100%*	1 25%*	2 50%*	3 75%*	-	-	-
Evaluable	16	12	28	-	-	-	3	2	5
Remisión completa	6 21,4%+	5 17,9%+	11 39,3%+	-	-	-	-	1 20%+	1 20%+
Remisión parcial	-	2 7,1%+	2 7,1%+	-	-	-	-	-	-
Mejoría hematológica sin criterio de remisión	4 14,3%+	1 3,6%+	5 17,9%+	-	-	-	2 40%+	1 20%+	3 60%+
Fracaso terapéutico	6 21,4%+	4 14,3%+	10 35,7%+	-	-	-	1 20%+	-	1 20%+
TOTAL	19	15	34	1	3	4	3	2	5

(*) porcentajes respecto al total de pacientes no evaluables (< 4 ciclos) de cada protocolo.

(+) porcentajes respecto al total de pacientes evaluables (≥ 4 ciclos) de cada protocolo.

V®: Vidaza®; SMD: Síndrome Mielodisplásico; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; T: total

De los 28 pacientes evaluables para Vidaza® 5 días/ciclo, se registraron evoluciones adversas de las patologías en un total de 22 pacientes (**Figura 8** y **Tabla A9** disponible en Anexo).

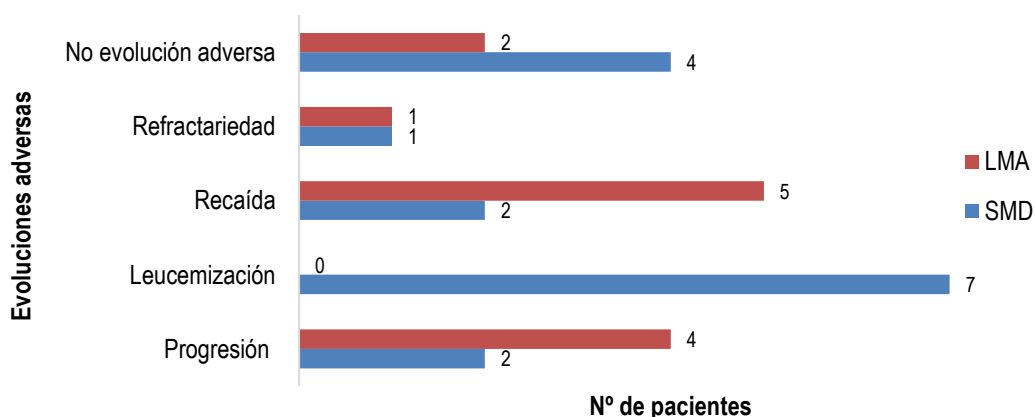


Figura 8. Registro de las evoluciones adversas de las patologías en los pacientes que iniciaron terapia hipometilante con Vidaza® 5 días/ciclo con un mínimo de 4 ciclos administrados (N=28).

Hubo una pérdida del 66% de las RC logradas con Vidaza® 5 días/ciclo en el subgrupo de SMD, con 2 casos de transformación a LMA (mediana de tiempo hasta transformación leucémica 13 meses, rango 7-19 meses) y 2 de recaída (tiempo hasta recaída 12 meses en ambos casos). En el subgrupo de LMA se perdieron el 80% de las RC logradas, con una mediana de 12 meses hasta recaída (rango 5-15 meses).

De las 2 RP logradas en pacientes con LMA, se registró la recaída de un paciente a los 17 meses de inicio de terapia hipometilante con Vidaza® 5 días/ciclo.

2 de los 4 pacientes con SMD que lograron MH con Vidaza® 5 días/ciclo sufrieron una transformación leucémica, con una mediana de tiempo hasta leucemización de 34 meses (rango 24-44 meses). El 100% de los casos de LMA con efecto hematológico sin criterio de respuesta sufrió una progresión a los 7 meses.

Del total de los 6 fracasos terapéuticos iniciales registrados en el subgrupo de SMD tratado con Vidaza® 5 días/ciclo, el 33% progresó (mediana de tiempo hasta progresión 2 meses, rango 0-4 meses), el 50% se transformó en una LMA (mediana de tiempo hasta leucemización 6 meses, rango 3-15 meses) y el 17% de los casos fue refractario al tratamiento. De la misma manera, en el 75% de los pacientes con LMA con fracaso terapéutico se evidenció una progresión de la enfermedad desde el inicio de THM y un 25% presentó refractoriedad al tratamiento, pero sin evidencia de progresión.

La tasa total de progresión/recaída -sin incluir transformación leucémica- de los pacientes evaluables para Vidaza® 5 días/ciclo fue del 46%, con una mediana de tiempo hasta progresión/recaída de 7 meses (rango 0-17 meses); mediana de 8 meses para los SMD (rango 0-12 meses) y mediana de 9 meses para las LMA (rango 0-17 meses). La tasa de transformación leucémica en el total de los SMD evaluables para Vidaza® 5 días/ciclo fue del 44%, con una mediana de 15 meses hasta leucemización (rango 3-44 meses).

De los 5 pacientes evaluables con régimen mixto de Vidaza® (5-7 días/ciclo), se registraron un total de 3 evoluciones adversas (**Tabla A10** disponible en Anexo) con la pérdida de la RC lograda, con un tiempo hasta recaída de 15 meses. El único caso de LMA que consiguió algún efecto hematológico sin criterio de respuesta sufrió una progresión de la enfermedad a los 9 meses. En un paciente con SMD se evidenció refractariedad al tratamiento, pero sin evidencia de progresión.

4.2.2. Resultados en el subgrupo tratado con Dacogen®

8 pacientes fueron tratados con Dacogen®, con diagnóstico al inicio de este hipometilante de LMA:

- 4 pacientes fueron subsidiarios de un régimen mixto Vidaza®-Dacogen® estando diagnosticados, en el momento de inicio de THM con Vidaza®, 3 pacientes de LMA y 1 de SMD con posterior transformación a LMA cumpliendo criterio de inicio de Dacogen®. Se decidió la suspensión de Vidaza® y el inicio de Dacogen® ante evidencia de falta de respuesta o progresión/recaída de la enfermedad. Los 4 pacientes siguieron el mismo protocolo de administración: ciclos subcutáneos de 5 días de Vidaza® y ciclos intravenosos de 5 días de Dacogen®.
- 4 pacientes iniciaron la terapia hipometilante directamente con Dacogen®, con ciclos intravenosos de 5 días.

Debido a la reciente aprobación del uso de Dacogen®, la inclusión de estos pacientes en el estudio fue más tardía, con un menor tiempo de seguimiento.

La mediana de número de ciclos de Dacogen® administrados fue de 4 (rango 2-8 ciclos).

De los 8 pacientes tratados con Dacogen®, sólo se pudieron evaluar las respuestas de 4 individuos por haber sido beneficiarios de al menos 4 ciclos de tratamiento con este hipometilante. Los resultados registrados en el subgrupo tratado con Dacogen® corresponden a las máximas respuestas logradas (**Tabla 11**).

Tabla 11. Registro de las respuestas conseguidas con Dacogen® (N=8). Se hizo distinción entre pacientes evaluables (≥ 4 ciclos administrados de tratamiento hipometilante), en los que se analizó la máxima respuesta conseguida, y pacientes no evaluables (< 4 ciclos), en los que se calculó la tasa de mortalidad precoz.

DACOGEN®			LMA		TOTAL
			VIDAZA® previo		
			SI	NO	
Máxima respuesta	Remisión completa	Recuento	-	1	1
		% del total ev.		25%*	25%*
Evaluable (≥ 4 ciclos)	Remisión parcial	Recuento	-	-	-
		% del total ev.			
	Mejoría hematológica sin criterio de remisión	Recuento	1	1	2
		% del total ev.	25%*	25%*	50%*
Fracaso	Recuento	1	-	1	
	% del total ev.	25%*		25%*	
TOTAL EVALUABLE		Recuento	2	2	4
		% del total ev.	50%*	50%*	100%*
No evaluable (< 4 ciclos)	Mortalidad precoz	Recuento	2	1	3
		% del total no ev.	50%+	25%+	90%+
	No mortalidad precoz	Recuento	-	1	1
		% del total no ev.		25%+	25%+
TOTAL NO EVALUABLE		Recuento	2	2	4
		% del total no ev.	50%+	50%+	100%+
TOTAL			4	4	8

(*) porcentajes respecto al total de pacientes evaluables (≥ 4 ciclos).

(+) porcentajes respecto al total de pacientes no evaluables (< 4 ciclos).

LMA: Leucemia Mieloide Aguda; Ev: evaluable.

La tasa de RC fue del 25% de los sujetos evaluables, registrándose un único caso en un paciente con LMA sin tratamiento previo con Vidaza®, con un TRC de 2 meses.

La tasa evaluable de MH fue del 50% con un total de 2 casos, 1 en un paciente tratado previamente con Vidaza® y 1 en un paciente que inició la THM con Dacogen®.

La mediana de tiempo hasta máxima respuesta registrada en los 3 pacientes tratados con Dacogen® que experimentaron algún efecto (RC+MH) fue de 4 meses (rango 3-7 meses).

La tasa de fracaso terapéutico inicial de Dacogen® fue del 25% con un único caso en un paciente tratado previamente con Vidaza®.

De los 8 pacientes tratados con Dacogen®, en 3 (37,5%) se registró mortalidad precoz.

De los 4 pacientes evaluables, tratados con un mínimo de 4 ciclos de Dacogen®, se registraron evoluciones adversas en un total de 2 pacientes (**Tabla A12** disponible en Anexo) con la pérdida de la única RC lograda, con un tiempo hasta recaída de 6 meses. Se evidenció resistencia absoluta a Dacogen® en un paciente con SMD previamente tratado con Vidaza® que sufrió transformación leucémica, siendo este el motivo por el que se inició THM con Dacogen®.

4.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

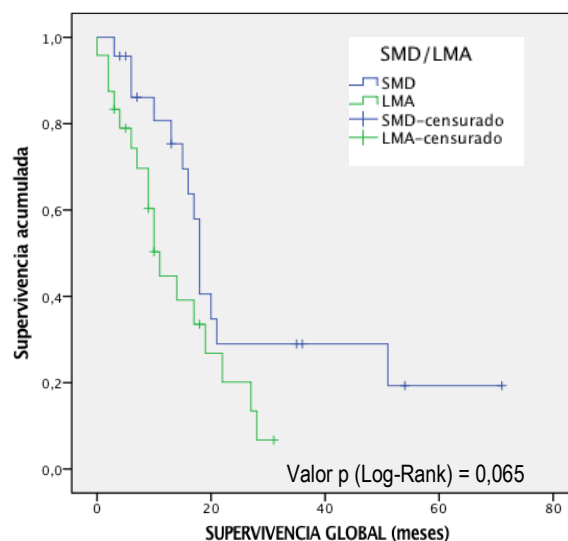
Para el estudio de supervivencia se dividieron a los 47 pacientes en dos grupos, los que al inicio de THM tenían un diagnóstico de SMD -incluyendo las LMMC- (23 pacientes) y los que tenían un diagnóstico de LMA (24 pacientes).

La mediana de SG de los pacientes tratados con terapia hipometilante, independientemente del agente y protocolo empleado, fue de 17 meses (**Figura 9**); 18 meses para aquellos con diagnóstico de SMD al inicio de THM y 11 meses para LMA ($p=0,065$).

Figura 9. Supervivencia global, distinguiendo entre patologías, del total de los pacientes tratados con terapia hipometilante en base al estadístico Kaplan-Meier (N=47). Se consideraron eventos los exitus y datos censurados los pacientes vivos al finalizar el estudio.

SMD: Síndrome Mielodisplásico; LMA: Leucemia Mieloide Aguda.

	Total	Eventos	Censurados
SMD	23	14	9
LMA	24	18	6
Total	47	32	15



4.3.1. Supervivencia en el subgrupo tratado inicialmente con Vidaza®

La mediana de SG de los 23 pacientes con diagnóstico de SMD tratados con Vidaza® fue de 18 meses (**Figura 10a**); 20 meses para aquellos 19 pacientes con SMD evaluables y 6 meses para los 4 casos no evaluables ($p=0,005$). La mediana de SG de los 20 pacientes con diagnóstico de LMA que iniciaron THM con Vidaza® fue de 11 meses (**Figura 10b**); 17 meses para aquellos 14 pacientes con LMA evaluables y 3 meses para los 6 casos no evaluables ($p=0,008$).

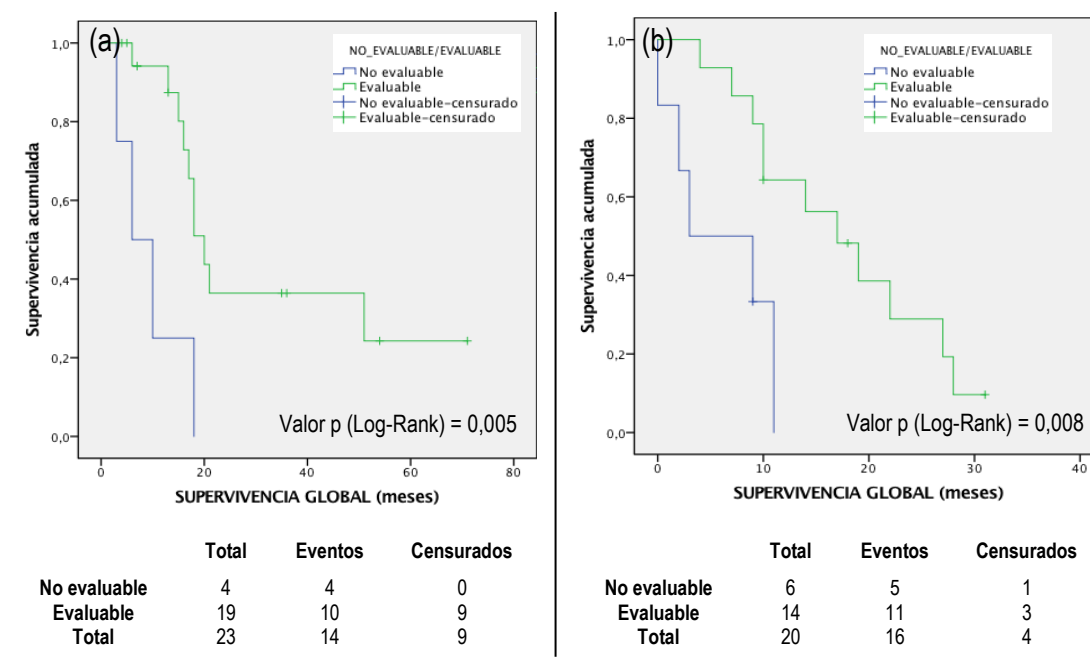


Figura 10. Supervivencia global de los pacientes con (a) Síndrome Mielodisplásico (N=23) y (b) Leucemia Mieloide Aguda (N=20) tratados con Vidaza® en base al estadístico Kaplan-Meier. Se hizo distinción entre pacientes evaluables (≥ 4 ciclos administrados de tratamiento hipometilante) y pacientes no evaluables (< 4 ciclos). Se consideraron eventos los exitus y datos censurados los pacientes vivos al finalizar el estudio.

La mediana de SLP de los pacientes que iniciaron THM con Vidaza® y se consideraron evaluables para este fármaco fue de 12 meses (**Figura A11** disponible en Anexo); 13 meses para los pacientes con SMD y 10 meses para los de LMA ($p=0,3$).

La mediana de SG de los 23 pacientes con diagnóstico de SMD tratados con Vidaza® en función del protocolo utilizado (**Figura A12a** disponible en Anexo) fue de 18 meses en los que siguieron protocolo exclusivo, tanto de 5 como de 7 días. El tiempo de SG en el subgrupo tratado con el protocolo mixto de Vidaza® no se pudo determinar dado

que sólo se registró un evento, siendo el resto censurados. El valor p interprotocolo fue $p=0,805$. Para determinar la SLP sólo se tuvieron en cuenta los 19 casos evaluables (**Figura A12b** disponible en Anexo), con una mediana de 12 meses para los pacientes con SMD protocolo de 5 días exclusivo y 35 meses para los que siguieron el protocolo mixto ($p=0,366$). El paciente tratado con el protocolo de 7 días no fue evaluable.

La mediana de SG de los 19 pacientes con diagnóstico de SMD que siguieron un protocolo exclusivo de 5 días/ciclo (**Figura 13a**) fue de 20 meses para aquellos 16 pacientes evaluables y 6 meses en aquellos 3 casos no evaluables ($p=0,000$). La mediana de SLP de estos mismos 19 pacientes (**Figura 13b**) fue de 12 meses en los evaluables y 0 meses en aquellos no evaluables ($p=0,007$).

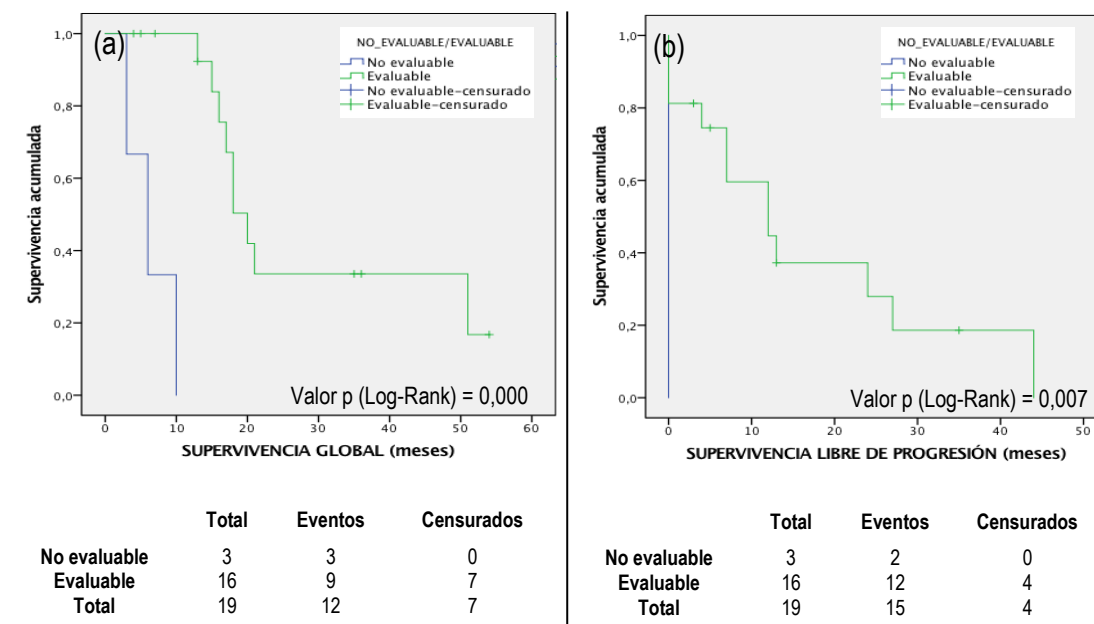


Figura 13. Supervivencia (a) global y (b) libre de progresión de los pacientes con Síndrome Mielodisplásico tratados según el protocolo 5 días/ciclo de Vidaza® en base al estadístico Kaplan-Meier (N=19). Se hizo distinción entre pacientes evaluables (≥ 4 ciclos administrados de tratamiento hipometilante) y pacientes no evaluables (< 4 ciclos). Para la supervivencia global y libre de progresión se consideraron respectivamente eventos los éxitos o progresiones y datos censurados los pacientes vivos o sin evidencia de progresión al finalizar el estudio.

La mediana de SG de los 20 pacientes con diagnóstico de LMA que iniciaron THM con Vidaza® en función del protocolo empleado (**Figura A14a** disponible en Anexo) fue de 14 meses para aquellos que siguieron el protocolo exclusivo de 5 días, 2 meses

para el protocolo exclusivo de 7 días y 10 meses para aquellos que se beneficiaron de un régimen mixto 5-7 días. El valor p interprotocolo fue $p=0,128$. Para determinar la SLP sólo se tuvieron en cuenta los 14 casos evaluables, habiendo seguido 12 de ellos un protocolo exclusivo de 5 días y 2 un protocolo mixto 5-7 días. Los 3 pacientes con LMA que siguieron un régimen exclusivo de 7 días no fueron evaluables. La mediana de SLP (**Figura A14b** disponible en Anexo) fue de 10 meses para los pacientes con protocolo de 5 días/ciclo exclusivo y 9 meses para los que siguieron el protocolo mixto ($p=0,911$).

La mediana de SG de los 15 pacientes con LMA tratados con Vidaza® que siguieron un protocolo exclusivo de 5 días/ciclo (**Figura 15a**) fue de 17 meses para aquellos 12 pacientes evaluables y 9 meses en aquellos 3 casos no evaluables ($p=0,036$). La mediana global de SLP de estos mismos 15 pacientes (**Figura 15b**) fue de 10 meses para aquellos pacientes evaluables y 0 meses en aquellos no evaluables ($p=0,022$).

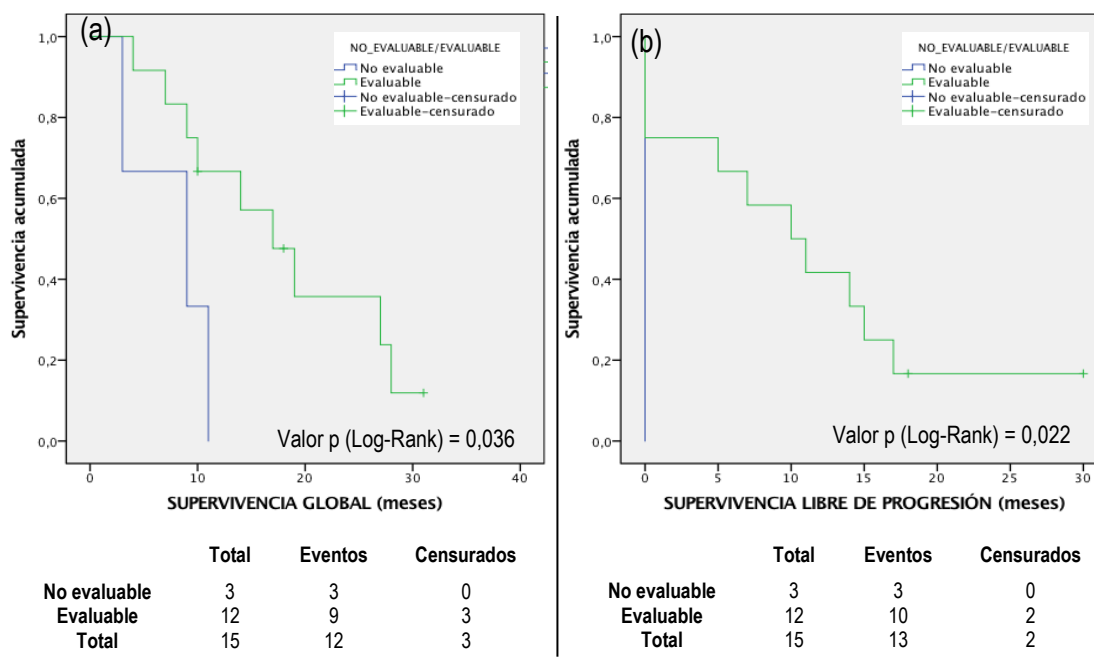


Figura 15. Supervivencia (a) global y (b) libre de progresión de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda tratados según el protocolo 5 días/ciclo de Vidaza® en base al estadístico Kaplan-Meier (N=15). Se hizo distinción entre pacientes evaluables (≥ 4 ciclos administrados de tratamiento hipometilante) y pacientes no evaluables (< 4 ciclos). Para la supervivencia global y libre de progresión se consideraron respectivamente eventos los éxitos o progresiones y datos censurados los pacientes vivos o sin evidencia de progresión al finalizar el estudio.

4.3.2. Supervivencia en el subgrupo tratado con Dacogen®

La mediana de SG de los 8 pacientes tratados con Dacogen® (7 con diagnóstico de LMA al inicio de THM y 1 con diagnóstico de SMD que se transformó en LMA siendo subsidiario de tratamiento con Dacogen®) fue de 14 meses (**Figura A16a** disponible en Anexo); 27 meses para aquellos 4 pacientes que fueron tratados con Vidaza® previo a Dacogen® y 6 meses en aquellos 4 casos que iniciaron la THM con Dacogen® ($p=0,042$). Cabe destacar que el paciente con primer diagnóstico de SMD, que posteriormente se transformó en LMA, pertenece al subgrupo tratado con Vidaza® previo, de manera que, si se excluyese este caso, la mediana de supervivencia global sería igualmente de 14 meses, pero la del subgrupo Vidaza® previo disminuiría hasta los 14 meses con una $p=0,073$.

Para determinar la SLP sólo se tuvieron en cuenta los 4 casos evaluables, habiendo sido beneficiados 2 de ellos de tratamiento con Vidaza® previo a Dacogen® y 2 tratados exclusivamente con Dacogen®. La mediana de SLP fue de 10 meses (**Figura A16b** disponible en Anexo); 10 meses para los pacientes tratados con Vidaza® previo y 6 meses para aquellos con Dacogen® exclusivo ($p=0,157$). De nuevo, si no se tuviese en cuenta el caso del SMD que sufrió transformación leucémica, la mediana de SLP global sería de 6 meses; 10 meses para aquella LMA tratada previamente con Vidaza® y 6 meses para las 2 LMA que iniciaron THM con Dacogen® ($p=0,317$).

No se pudo calcular la mediana de SG para el subgrupo evaluable para Dacogen® ya que sólo se registró un evento, por lo que los tres datos restantes se censuraron -pacientes vivos con una media de SG de 38 meses-. La mediana de SG del subgrupo no evaluable fue de 14 meses (**Figura 17a**). El paciente con primer diagnóstico de SMD, que posteriormente se transformó en LMA, pertenece al subgrupo de pacientes evaluables, de manera que, si se excluyese este caso, la mediana de SG sería 6 meses para los 4 pacientes no evaluables y 14 meses para los 3 casos evaluables ($p=0,919$). La mediana de SLP de los mismos 8 pacientes fue de 7 meses (**Figura 17b**); 10 meses para los pacientes evaluables y 0 meses para aquellos no evaluables ($p=0,283$). De nuevo, si no se tuviese en cuenta el caso del SMD que sufrió transformación leucémica, la mediana de SLP global también sería de 7 meses; 6 meses para los pacientes evaluables y 0 meses para los no evaluables ($p=0,858$).

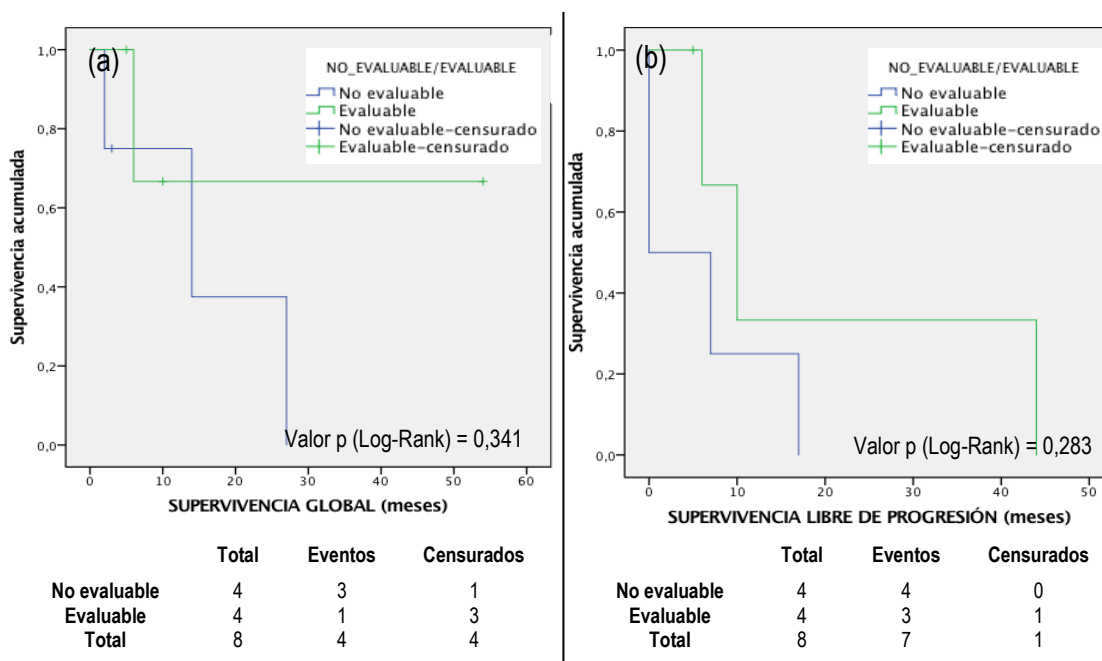


Figura 17. Supervivencia (a) global y (b) libre de progresión de los pacientes tratados con Dacogen® en base al estadístico Kaplan-Meier (N=8). Se hizo distinción entre pacientes evaluables (≥ 4 ciclos administrados de tratamiento hipometilante) y pacientes no evaluables (< 4 ciclos). Para la supervivencia global y libre de progresión se consideraron respectivamente eventos los exitos o progresiones y datos censurados los pacientes vivos o sin evidencia de progresión al finalizar el estudio.

La mediana de SG de los 4 pacientes con LMA que iniciaron THM con Dacogen® (sin antecedente de Vidaza®) (**Figura 18a**) fue de 6 meses para los evaluables y 2 meses para los no evaluables ($p=0,317$). La mediana de SLP de estos mismos 4 pacientes fue de 0 meses (**Figura 18b**); 6 meses en los pacientes evaluables y 0 meses en los no evaluables ($p=0,083$).

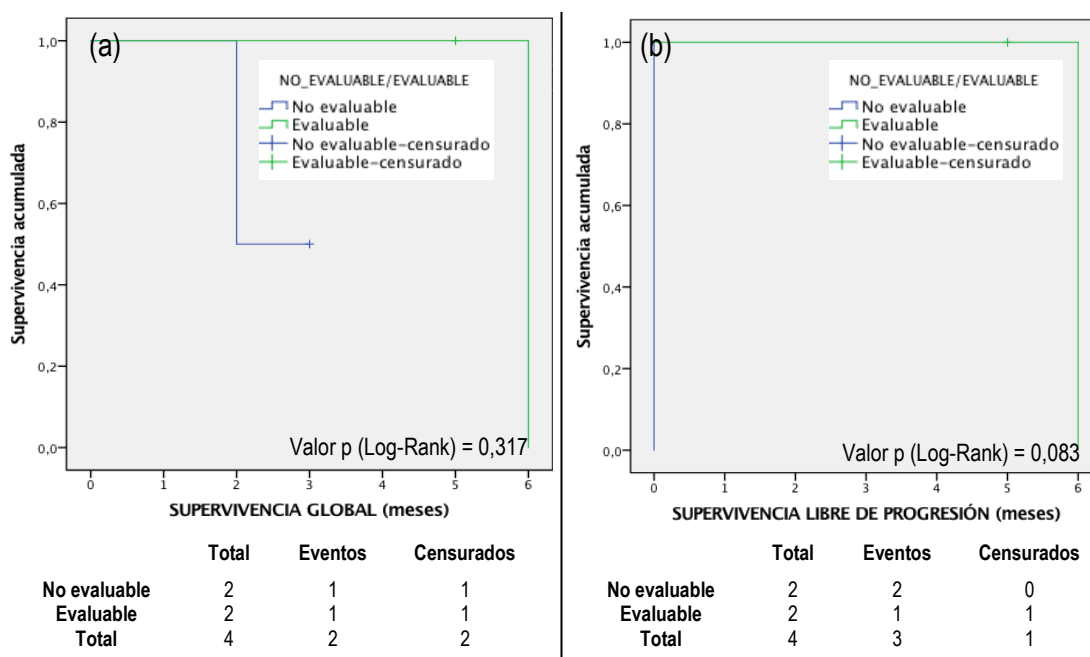


Figura 18. Supervivencia (a) global y (b) libre de progresión de los pacientes tratados con Dacogen® sin antecedente de Vidaza® en base al estadístico Kaplan-Meier (N=4). Se hizo distinción entre pacientes evaluables (≥ 4 ciclos administrados de tratamiento hipometilante) y pacientes no evaluables (< 4 ciclos). Para la supervivencia global y libre de progresión se consideraron respectivamente eventos los exitos o progresiones y datos censurados los pacientes vivos o sin evidencia de progresión al finalizar el estudio.

4.4. REGISTRO DE LA TOXICIDAD DE LA TERAPIA HIPOMETILANTE

Se recogieron las reacciones adversas medicamentosas de la terapia hipometilante registradas en la historia clínica de cada uno de los 47 pacientes a estudio (**Tabla 13**), obteniendo una elevada incidencia de las mismas ya que hubo datos de toxicidad en el 98% de los pacientes tratados con Vidaza® y en el 87% de los tratados con Dacogen®.

Los efectos adversos de Vidaza® más frecuentes fueron los derivados de la mielosupresión (anemia, trombopenia y neutropenia) seguidos en frecuencia por las alteraciones gastrointestinales tipo estreñimiento, infecciones de diversas etiologías y molestias locales en el lugar de inyección -principal indicación de cambio de vía de administración (de subcutánea a intravenosa)-.

Por lo que respecta a Dacogen®, los efectos adversos más frecuentemente registrados también fueron los derivados de la mielosupresión, junto con la astenia y el dolor abdominal de características inespecíficas.

Tabla 13. Reacciones adversas de los agentes hipometilantes registradas en los evolutivos de las historias clínicas de los pacientes del estudio (N=47).

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS	VIDAZA®			GLOBAL (N=43)	DACOGEN® (N=8)
	5 días (N=34)	7 días (N=4)	mixto (N=5)		
Anemia	16	2	5	23 (53,5%)	2 (25%)
Trombopenia	23	2	3	28 (65,1%)	3 (37,5%)
Neutropenia	13	2	2	17 (48,6%)	2 (25%)
Neutropenia febril	10	0	2	12 (28%)	1 (12,5%)
Astenia	9	1	3	13 (30,2%)	5 (62,5%)
Estreñimiento	12	3	4	19 (44,2%)	1 (12,5%)
Diarrea	1	0	1	2 (4,7%)	0 (0%)
Disnea	1	1	0	2 (4,7%)	0 (0%)
Reacción en lugar de inyección	12	1	2	15 (34,9%)	0 (0%)
Infecciones	12	1	3	16 (37,2%)	2 (25%)
Hipotensión	0	1	0	1 (2,3%)	1 (12,5%)
Nauseas	3	1	1	5 (11,6%)	0 (0%)
Vómitos	2	0	0	2 (4,7%)	1 (12,5%)
Erupción pruriginosa	3	0	5	8 (18,6%)	0 (0%)
Hematomas	4	0	1	5 (11,6%)	2 (25%)
Petequias	5	0	1	6 (14%)	1 (12,5%)
Hemorragias	8	0	1	9 (21%)	1 (12,5%)
Gingivorragia	7	0	0	7 (16,3%)	0 (0%)
Mucositis	5	0	0	5 (11,6%)	0 (0%)
Pirexia	5	0	1	6 (14%)	0 (0%)
Anorexia	1	0	0	1 (2,3%)	0 (0%)
Toxicodermia	1	0	1	2 (4,7%)	0 (0%)
Celulitis	4	0	2	6 (14%)	0 (0%)
Mialgias	6	0	2	8 (18,6%)	0 (0%)
Artralgias	1	0	0	1 (2,3%)	0 (0%)
Polineuropatía	2	0	0	2 (4,7%)	0 (0%)
Dolor abdominal	1	0	0	1 (2,3%)	4 (50%)
Alteraciones perfil hepático	0	0	0	0 (0%)	2 (25%)

La mayor parte de las reacciones adversas hematológicas se controlaron retrasando la administración del siguiente ciclo de hipometilante o mediante la coadministración de tratamiento sintomático (transfusiones de concentrados de hematíes o pool de plaquetas, factores estimulantes de colonias granulocíticas o antibioticoterapia).

No hubo constancia en los evolutivos de las historias clínicas de ninguna defunción en relación directa con la administración de los agentes hipometilantes, sino que todos los fallecimientos fueron atribuidos a la progresión de la patología. En 2 pacientes se

interrumpió el tratamiento con Vidaza® a consecuencia de la toxicidad, 1 según criterio médico por pancitopenia severa y 1 a petición del paciente por manifestaciones gastrointestinales a su juicio intolerables.

5. DISCUSIÓN

Los resultados presentados apoyan la tendencia favorable de Vidaza® en cuanto a supervivencia global de los pacientes con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico de alto riesgo y Leucemia Mieloide Aguda no candidatos a quimioterapia intensiva^{8,10,13,19,24,28,29} tratados en el Hospital Universitario de Basurto entre los años 2011 y 2016.

La población de este estudio es representativa de la enfermedad^{1,4,6,7}, con una mediana de edad de presentación de 72 años y un predominio en hombres de raza blanca. La razón SMD/LMA registrada es 1:1. Todos los pacientes de este trabajo son considerados de alto riesgo no candidatos a tratamiento con quimioterapia intensiva, por lo que las probabilidades de supervivencia esperadas son inferiores respecto a grupos más favorables susceptibles de tratamiento con intención curativa^{8,18}. Los principales factores pronósticos desfavorables que se han registrado en el subgrupo de SMD han sido⁸: el elevado porcentaje de blastos (57% de los pacientes con SMD tienen un diagnóstico de AREB), citopenias severas, necesidades transfusionales importantes, alteraciones citogenéticas de mal pronóstico -ítems recogidos por el IPSS/CPSS-, edad avanzada y mal estado general. En el grupo de LMA, a los factores anteriores se les añade: el predominio de componente monocítico (38%) e indiferenciado-inmaduro (21%) y las etiologías secundarias a mielodisplasia y tratamientos previos (75%)^{9,17}. Todos estos factores tienen un valor pronóstico desfavorable independiente⁸.

La principal limitación para comparar los resultados obtenidos en este estudio con los de los principales ensayos clínicos que avalan la indicación terapéutica de Vidaza® en estas patologías es la clasificación empleada para la inclusión de los pacientes en los mismos. Mientras que en este trabajo se ha utilizado la clasificación más reciente, propuesta por la OMS en 2008, los diferentes ensayos, así como sus análisis posteriores, se han basado en la propuesta por el Grupo FAB^{10,28,29}. La OMS considera

a los pacientes con diagnóstico según FAB de AREB-t (21-30% de blastos) como LMA⁶. Por ello, los datos en los ensayos se han venido expresando como resultados en pacientes con SMD según FAB -incluyendo lo que actualmente se diagnosticaría como LMA con <30% de blastos- y en pacientes con LMA \geq 30% de blastos mientras que, en este trabajo, se ha distinguido entre SMD (<20% de blastos) y LMA (\geq 20% de blastos).

La mediana de SG del total de la población de los pacientes que conforman este estudio (**Figura 9**), con independencia del agente hipometilante empleado, es de 18 meses en el caso de SMD y de 11 meses en el de LMA. La misma que se registra en el subgrupo tratado inicialmente con Vidaza® debido a que el 91,5% de los pacientes del estudio inició THM con este agente frente al 8,5% que lo hizo con Dacogen®. Si bien la diferencia en cuanto a SG de los SMD y LMA no resulta estadísticamente significativa en este trabajo ($p=0,065$), se observa una tendencia más favorable en el subgrupo de pacientes con SMD²¹.

Teniendo en cuenta únicamente a los pacientes tratados con Vidaza® denominados evaluables (**Figura 10a**), por haberseles administrado un mínimo de 4 ciclos¹⁰, la mediana de SG en los sujetos con SMD asciende hasta los 20 meses, frente a los 6 meses de los no evaluables ($p=0,005$). Este aumento también se observa en los pacientes con LMA (**Figura 10b**), con una mediana de SG de 17 meses en los sujetos evaluables en contraposición de los 3 meses de los no evaluables ($p=0,008$). Se ha elegido 4 ciclos de THM como el límite inferior a partir del cual empezar a evaluar las respuestas ya que 4 es la mediana de ciclos en la que el 75% de los pacientes logran respuestas, ascendiendo al 90% con 6 ciclos^{10,24} -número mínimo de ciclos a administrar recomendado en ficha técnica¹⁹-. La tendencia ascendente de la SG en los sujetos evaluables de este trabajo se explica principalmente por el hecho de que en el subgrupo de pacientes con \geq 4 ciclos administrados no se incluyen los individuos en los que se registró mortalidad precoz -exitus antes de terminar los 4 primeros ciclos de THM-. Estos datos apoyan la idea de que Vidaza® precisa de una continuación en el tiempo para poder tener efecto sobre la enfermedad^{10,24,28} e influir en la historia natural de la misma, ya que la SG en pacientes de alto riesgo tratados con medidas exclusivamente de soporte oscila entre 1,1-0,4 años⁸, inferior a la obtenida en este trabajo. Todo ello refuerza la indicación de Vidaza® como tratamiento de primera

línea de referencia para pacientes con SMD de alto riesgo y LMA no candidatos en el momento actual a quimioterapia intensiva^{8,9,13,15} o aloTPH^{4,8,10,13,24,28}.

Los ensayos CALGB-9221 y AZA-001 registran una respectiva mediana de SG de 20¹⁰ y 24,5²⁸ meses en pacientes con SMD según FAB, respecto a los 18 meses para SMD de este estudio, pese a incluir en su población individuos con diagnóstico de AREB-t y, por tanto, de peor pronóstico en cuanto a supervivencia⁸. Este hecho puede deberse a que en el CALGB-9221 sólo el 20% del total de pacientes tenían un IPSS de alto riesgo¹⁰ -Intermedio-2 y Alto Riesgo⁸-, frente al 52% registrado en este trabajo, con el consiguiente aumento de probabilidades de supervivencia. Este razonamiento no es aplicable al estudio AZA-001, formado exclusivamente por pacientes con SMD con IPSS de alto riesgo²⁸, por lo que habría que tener en cuenta la incidencia de otros factores pronósticos en ambos estudios para poder dar una explicación a la diferencia en cuanto a SG.

La mediana de SG en el ensayo AZA-001 (SMD y LMA <30% de blastos) y AZA-AML-001 (LMA ≥30% de blastos) es de 24,5²⁸ y 10,4²⁹ meses respectivamente, frente a los 11 meses registrados en pacientes con LMA (≥20% de blastos) de este estudio. El 50% de la población con LMA de la que se compone este trabajo registró ≥30% de blastos en el mielograma previo al inicio de tratamiento con Vidaza® asemejándose, por tanto, más a la población del estudio AZA-AML-001²⁹, como pone de manifiesto la similitud de sus resultados. Un ensayo llevado a cabo en los Países Bajos en una muestra pequeña de pacientes con LMA, pero con las mismas características que la población de este trabajo, ha demostrado la efectividad de Vidaza® con una mediana de SG de 12,3 meses, muy similar a la registrada en este estudio³⁰.

La tasa total de las máximas respuestas logradas (RC+RP+MH) en aquellos pacientes del estudio a los que se les administró un mínimo de 4 ciclos de Vidaza® (**Tabla 6**) es del 66,8% (36,4% de RC, 6,1% de RP y 24,3% de MH), sin diferencias aparentes entre pacientes con SMD y con LMA. En los ensayos CALGB-9221 y AZA-001 se registraron respuestas en una proporción similar, 60% (7% de RC, 16% de RP y 37% de MH)¹⁰ y 56% (7% de RC+RP y 49% de MH)²⁸, mientras que en el estudio AZA-AML-001 sólo se evaluó la tasa de RC siendo del 27,8%²⁹. La diferencia en cuanto a los porcentajes de RC obtenidos en este trabajo, respecto a los datos de los ensayos, se

sustenta en una posible sobrecuantificación de la misma. En los casos en los que no se dispuso de mielograma para la evaluación de la respuesta, se tuvo en cuenta el criterio del médico a cargo del paciente, considerándose como RC una normalización mantenida en el tiempo del hemograma y la ausencia de blastos periféricos, en contraposición con los criterios más restrictivos del comité de revisión independiente^{10,28,29} que evaluaron los resultados de los ensayos. Las tasas de respuestas de los ensayos clínicos, al igual que la SG, son estadísticamente significativamente superiores en los pacientes tratados con Vidaza® respecto a aquellos que siguieron pautas de cuidados convencionales -BSC, Ara-C a dosis bajas y quimioterapia de inducción adaptada-^{10,24} reafirmando la eficacia de este agente hipometilante en estas patologías al ofrecer la posibilidad de controlar la enfermedad a pesar de no conseguir una remisión completa¹⁸.

La mediana de SLP registrada en el estudio en el subconjunto evaluable para Vidaza® es de 12 meses (**Figura A11** disponible en Anexo) frente a los 15 meses¹⁰ de mantenimiento de respuesta del ensayo CALGB-9221. Este aumento de tiempo libre de progresión en el ensayo clínico respecto a este estudio se fundamenta en las características pronósticas desfavorables de la población analizada en este trabajo, más susceptible a progresar⁹, registrándose una pérdida del 63,6% de las respuestas logradas (**Tabla A7** disponible en Anexo). La tasa de transformación leucémica en los SMD evaluables es del 36,8%, con una mediana de 15 meses hasta leucemización. En el ensayo CALGB-9221 la tasa de transformación leucémica es menor que la obtenida en el estudio, 15%¹⁰, con un tiempo hasta transformación a LMA o exitus de 21 meses¹⁰, 13 meses²⁸ hasta leucemización en el estudio AZA-001. Al basarse ambos ensayos clínicos en la clasificación FAB, se precisa de un mayor porcentaje de blastos ($\geq 30\%$) para efectuar un diagnóstico de LMA, por lo que se considera que los datos de este trabajo podrían ser similares a los de los estudios por la posible infraestimación de los mismos al no sustentarse en los criterios de la OMS para el diagnóstico de LMA. Los datos obtenidos en este trabajo, por tanto, son sugestivos de un efecto favorable en cuanto a disminución de la probabilidad de transformación leucémica²⁴ de los SMD al ser similares a los presentados en los ensayos y estos superiores a los registrados en las modalidades convencionales de tratamiento (38%²⁸ de transformación leucémica

con una mediana hasta leucemización de 12¹⁰-7,6²⁸ meses) de forma significativa ($p < 0,05$).

Si bien los principales ensayos clínicos para Vidaza® han sido efectuados siguiendo la indicación de administración que figura en ficha técnica -vía subcutánea diaria durante 7 días (7-0-0), seguido de un periodo de reposo de 21 días en ciclos de tratamiento de 28 días¹⁹- la realidad clínica de este trabajo ha sido diferente. Se han registrado 3 regímenes distintos en cuanto a duración de los ciclos de Vidaza®: 5 días/ciclo, 7 días/ciclo y mixto (5-7 días/ciclo). El protocolo más utilizado en este trabajo es el de 5 días (5-0-0) puesto que la administración diaria durante 7 días es el motivo más habitual de problemas con Vidaza® por ser de difícil cumplimiento, dado que el Hospital de Día sólo está operativo durante los 5 días laborables^{31,32}. Pautas de dosificación alternativas (5-0-2, 5-0-0, 5-0-5) están fundamentadas en la literatura como esquemas de similar eficacia en comparación con el protocolo de 7-0-0³¹. La principal limitación de estos análisis es la escasa representación proporcional de pacientes de alto riesgo³¹, aunque la pauta 5-0-0 ha demostrado eficacia en una serie corta con pacientes con SMD de alto riesgo³². En el Registro Español de Vidaza® para Uso Compasivo³³ se comparó la pauta 7-0-0 con la 5-0-0 y la 5-0-2, las 3 resultaron equiparables en cuanto a tolerancia, pero la respuesta global fue mejor con la pauta de 7 días.

A pesar de que uno de los objetivos de este trabajo era evaluar la influencia de los diferentes protocolos de Vidaza® respecto a la supervivencia, respuestas y evolución de la enfermedad, no se ha podido llevar a cabo por la imposibilidad de comparar poblaciones. La gran diferencia en cuanto al número de individuos en cada subgrupo, la ausencia de sujetos evaluables para el protocolo de 7 días y la variabilidad intragrupal del subconjunto tratado con el protocolo mixto (5-7 días/ciclo), hacen que no se puedan extraer datos significativos respecto a la efectividad de los diferentes regímenes de administración de este hipometilante en la población estudiada (**Figura A12a y Figura A14a** disponibles en Anexo). Se observa que en pacientes, tanto con SMD como con LMA, tratados con el protocolo mayoritario (5 días/ciclo) se mantiene la tendencia ascendente en cuanto a SG y SLP al comparar la población evaluable con la no evaluable ($p < 0,05$) (**Figuras 13 y 15**). Estos datos apoyan la idea de que el régimen 5-0-0 obtiene resultados comparables al de 7 días de duración^{31,32}, al no

presentar grandes diferencias en cuanto a los resultados logrados en los ensayos clínicos basados en el protocolo de administración descrito en ficha técnica (7-0-0).

La población de este estudio que ha sido tratada con Dacogen® es poco representativa ya que sólo se han registrado 8 pacientes, habiendo sido el 50% de ellos tratados previamente con Vidaza®. Esta es la razón por la que sólo se pueden valorar tendencias al comparar los datos obtenidos en este trabajo con los de los principales ensayos clínicos, a pesar de que estos avalen el uso de este agente hipometilante para el tratamiento de LMA no candidata a quimioterapia intensiva^{9,20,34}.

Los tiempos de seguimiento de los individuos tratados con Vidaza® antes de Dacogen® son superiores a los de los tratados con Dacogen® exclusivo ya que, debido a su reciente aprobación²⁰, se han incluido posteriormente en el estudio, con un menor tiempo de observación, condicionando los resultados de supervivencia²⁶. La mediana de SG en el total de pacientes tratados con Dacogen® es de 14 meses (**Figura A16a** disponible en Anexo), descendiendo a los 6 meses en los pacientes en tratamiento exclusivo con Dacogen® (sin Vidaza® previo). Esta discrepancia, además de por la diferencia en cuanto a periodo de seguimiento, se debe a que en el 75% de los pacientes tratados previamente con Vidaza® se obtuvo una respuesta -siendo indicación de paso a Dacogen® la pérdida de la misma- y, el hecho de que los agentes hipometilantes puedan controlar la enfermedad a pesar de no conseguir una remisión completa¹⁸, explica dicho aumento de supervivencia.

El 50% de los pacientes tratados con Dacogen®, tanto exclusivo como con Vidaza® previo, están censurados por continuar vivos al final del periodo de seguimiento, por lo que sólo se han registrado 4 eventos. Es por esta razón que los datos no son comparables con los del ensayo clínico DACO-016 que registra una mediana de SG de 7,7 meses frente a los 5 meses obtenidos con terapias convencionales ($p < 0,05$)³⁴.

La tasa de respuestas hematológicas registradas en este estudio (**Tabla 11**) es del 75% de los pacientes evaluables para Dacogen® (25% RC y 50% MH), no comparable al casi 18%³⁴ de RC obtenido en el ensayo DACO-016, dadas las características de la población de este trabajo. El tiempo hasta máxima respuesta en este trabajo es de 4 meses frente a los 4,3 meses³⁴ del ensayo DACO-016.

La mediana de SLP registrada en este subconjunto evaluable para Dacogen® es de 10 meses (**Figura A16b** disponible en Anexo), disminuyendo hasta los 6 meses en los pacientes no tratados previamente con Vidaza® por las mismas razones que explican la diferencia en cuanto a SG. En el estudio DACO-016 la mediana de SLP -3,7 meses³⁴ es inferior a la registrada en este trabajo, no pudiéndose extraer conclusiones dado el escaso tamaño de la población de este trabajo.

Al igual que en el caso de Vidaza®, también se registra una tendencia favorable de Dacogen® al comparar la supervivencia (SG y SLP) en sujetos evaluables respecto a los no evaluables, independientemente de si hubo Vidaza® previo o no (**Figura 17**).

El registro de evoluciones adversas (**Tabla A12** disponible en Anexo) -refractariedad y recaída- se ha llevado a cabo sólo en el subgrupo de pacientes evaluables para Dacogen®, registrándose una pérdida del 33,3% de las respuestas obtenidas con un tiempo hasta pérdida de la misma de 2 meses, significativamente menor a los 8,3 meses³⁴ registrados en el ensayo DACO-016. No se pueden extraer conclusiones respecto a la probabilidad de mantener la respuesta ya que sólo se ha registrado un único caso de pérdida de la misma.

Tanto Vidaza® como Dacogen® son fármacos bien tolerados^{19,20,24}, pero con una elevada incidencia de reacciones adversas^{19,20}, como se pone de manifiesto en este trabajo (**Tabla 13**). La mayor parte de los efectos secundarios han sido controlados mediante el retraso de la administración del siguiente ciclo hipometilante o con tratamiento sintomático. No se han registrado defunciones debidas directamente a la toxicidad farmacológica de los agentes hipometilantes, justificando los fallecimientos por la evolución de la patología, en contraposición con el 15-25% de mortalidad precoz asociada a la quimioterapia de inducción administrada en pacientes de ≥ 65 años^{15,18}. Ambos hipometilantes cuentan con un perfil similar de toxicidad^{19,20}. Los efectos secundarios más frecuentemente registrados son los relacionados con la mielosupresión, las infecciones y las alteraciones gastrointestinales; en una incidencia esperable según la información aportada por las fichas técnicas^{19,20}.

6. CONCLUSIONES

La población de este estudio es heterogénea en cuanto a diagnóstico (SMD/LMA), características de las patologías y agente hipometilante y protocolo empleado. Los pacientes seleccionados son representativos de la población de SMD de alto riesgo y LMA no candidatos a quimioterapia intensiva.

Se considera Vidaza® como el tratamiento de referencia en estos pacientes, ya que ofrece un beneficio en cuanto a supervivencia -global y libre de progresión- en comparación con terapias tradicionales. No se pueden extraer conclusiones respecto a Dacogen® ya que el escaso número de pacientes incluidos en el estudio impide hacer un correcto análisis comparativo, a pesar de registrarse una tendencia positiva de este fármaco.

Las tasas de respuestas registradas en los pacientes tratados con Vidaza® son superiores a las que se esperarían conseguir con tratamiento convencional, observándose una tendencia favorable en los pacientes que han recibido un mínimo de 4 ciclos, reafirmando la idea de que estos agentes necesitan de un periodo de tiempo para influir en la enfermedad. De la misma manera, el tiempo hasta evoluciones adversas -como progresión, recaída o transformación leucémica- es superior en los pacientes tratados con Vidaza®, modificando de forma positiva la historia natural de la enfermedad.

No se han podido extraer conclusiones respecto a la influencia del protocolo de duración de los ciclos de Vidaza® dada la gran variabilidad que impide llevar a cabo una correcta comparación entre los mismos. No obstante, los resultados obtenidos en el régimen mayoritario (5-0-0) son similares a los datos presentados en los ensayos clínicos siguiendo el protocolo 7-0-0, y significativamente superiores a los registrados con terapias tradicionales.

Tanto Vidaza® como Dacogen® son fármacos bien tolerados, pero con reacciones adversas frecuentes, siendo las más comunes las derivadas de la mielosupresión. La mayoría de los efectos adversos no son graves y se controlan mediante el retraso de la administración del siguiente ciclo o con tratamiento sintomático.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Komrokji R. Current State of the Art: Management of Higher Risk Myelodysplastic Syndromes. *Cl lymph mielom Leuk* [Internet]. 2016 [citado 6 Nov 2016];16 Supl 1 S39-S43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Current+State+of+the+Art%3A+Management+of+higher+risk+myelodysplastic+syndromes>
2. Mufti G, Bennett J, Goasguen J, Bain B, Baumann I, Brunning R. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica* [Internet]. 2008 [citado 6 Nov 2016];93(11):1712-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838480>
3. Komrokji R, Zhang L, Bennett J. Myelodysplastic Syndromes Classification and Risk Stratification. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2010 [citado 6 Nov 2016];2(2):443-57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20359636>
4. Longo D, Döhner H, Weisdorf D, Bloomfield C. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [citado 6 Nov 2016];373(12):1136-52. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1406184>
5. Merino A. Clasificación de las leucemias agudas mieloides. *Rev Lab Clin* [Internet]. 2010 [citado 6 Nov 2016];3(3):139-47. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-del-laboratorio-clinico-282-articulo-clasificacion-las-leucemias-agudas-mieloides-S1888400810000358>
6. Deeg HJ, Bowen DT, Gore SD, Haferlach T, Le Beau MM, Niemeyer C. *Myelodysplastic Syndromes*. 1ª ed. Nueva York: Springer Verlag; 2006.
7. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Acute Myeloid Leukemia - Cancer Stat Facts [Internet]. 2017 [citado 7 Nov 2016]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>
8. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD). Guías españolas para el diagnóstico y tratamiento de los SMD y la LMMC [Internet]. 1ª ed. Sociedad

Española de Hematología y Hemoterapia; 2013 [citado 7 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.gesmd.es/wp-content/uploads/2013/10/Diag-y-Tratamiento-SMD-y-LMMC-noprint.pdf>

9. Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA). Recomendaciones PETHEMA 2014 para el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda en pacientes de edad mayor o igual a 65 años y/o en aquellos no candidatos a quimioterapia intensiva. [Internet]. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2014 [citado 8 Nov 2016]. Disponible en: http://www.sehh.es/images/stories/recursos/pethema/protocolos/LAM/Recomendaciones_2014_tratamiento_pacientes_mayores_LMA.pdf
10. Silverman L, Demakos E, Peterson B, Kornblith A, Holland J, Odchimar-Reissing E, et al. Randomized Controlled Trial of Azacitidine in Patients With the Myelodysplastic Syndrome: A Study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* [Internet]. 2002 [citado 10 Nov 2016];20(10):2429-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.1200%2FJCO.2002.04.117>
11. Loiseau C, Ali A, Itzykson R. New therapeutic approaches in myelodysplastic syndromes: Hypomethylating agents and lenalidomide. *Exp Hematol* [Internet]. 2015 [citado 8 Nov 2016];43(8):661-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26123365>
12. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* [Internet]. 1997 [citado 8 Nov 2016];89(6):2079-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9058730>
13. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 [citado 8 Nov 2016];24(24):3895-903. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921040>
14. Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P, et al. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome - a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* [Internet]. 2009 [Citado 11

- Dic 2016];95(2):303-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19773261>
15. Kaur I, Constance J, Kosak K, Spigarelli M, Sherwin C. An extensive pharmacokinetic, metabolic and toxicological review of elderly patients under intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. [Internet]. 2015 [citado 6 Dic 2016];11(1):53-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=An+extensive+pharmacokinetic%2C+metabolic+and+toxicological+review+of+elderly+patients+under+intensive+chemotherapy+for+acute+myeloid+leukemia>
 16. Hasserjian RP. Acute myeloid leukemia: advances in diagnosis and classification. *Int J Lab Hematol*. [Internet]. 2013 [citado 7 Nov 2016];35(3):358-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23590662>
 17. Burnett AK. Treatment of acute myeloid leukemia: are we making progress? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2012 [citado 7 Nov 2016];2(12):1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Treatment+of+acute+myeloid+leukemia%3A+are+we+making+progress%3F+Alan+K.+Burnett>
 18. Ferrara F. Conventional chemotherapy or hypomethylating agents for older patients with acute myeloid leukaemia? *Hematol Oncol* [Internet]. 2013 [citado 13 Dic 2016];32(1):1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.1002%2Fhon.2046>
 19. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) [Internet]. Vidaza® Ficha técnica del medicamento [citado 12 Nov 2016]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2016/20160629135374/anx_135374_es.pdf
 20. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) [Internet]. Dacogen® Ficha técnica del medicamento [citado 12 Nov 2016]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2012/20120920124170/anx_124170_es.pdf

21. Klepin H, Rao A, Pardee T. Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in Older Adults. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 [citado 17 Nov 2016];32(24):2541-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071138>
22. Rüter B, Wijermans P, Lübbert M. DNA Methylation as a Therapeutic Target in Hematologic Disorders: Recent Results in Older Patients with Myelodysplasia and Acute Myeloid Leukemia. *Int J Hematol* [Internet]. 2004 [citado 24 Nov 2016];80(2):128-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15481440>
23. Goodell MA, Godley LA. Perspectives and future directions for epigenetics in hematology. *Blood* [Internet]. 2013 [citado 12 Nov 2016];121(26):5131-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perspectives+and+Future+Directions+for+Epigenetics+in+Hematology>
24. Fenaux P, Ades L. Review of azacitidine trials in Intermediate-2-and High-risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* [Internet]. 2009 [Citado 21 Nov 2016];33 Supl 2: S7-S11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004796>
25. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* [Internet]. 2000 [Citado 21 Nov 2016];96(12):3671-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11090046>
26. Collett D. *Modelling Survival Data in Medical Research*, 3° ed. Londres: Chapman & Hall; 2015.
27. Cox D, Oakes D. *Analysis of survival data*. 1° ed. Nueva York: Chapman & Hall; 1998.
28. Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009 [citado 21 Ene 2017];10(3):223-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=>

Efficacy+of+azacitidine+compared+with+that+of+conventional+care+regimens+in+the+treatment+of+higherrisk+myelodysplastic+syndromes%3A+a+randomised%2C+open-label%2C+phase+III+study

29. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with $\geq 30\%$ blasts. *Blood* [Internet]. 2015 [citado 21 Ene 2017];126(3):291-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25987659>
30. van der Helm LH, Veeger NJ, Kooy Mv, Beeker A, de Weerd O, de Groot M, et al. Azacitidine results in comparable outcome in newly diagnosed AML patients with more or less than 30% bone marrow blasts. *Leuk Res* [Internet]. 2013 [citado 21 Ene 2017];37(8):877-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23628552>
31. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, Gersh RH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol. Res* [Internet]. 2009 [citado 21 Ene 2017];27(11):1850-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hematologic+response+to+three+alternative+dosing+schedules+of+azacitidine+in+patients+with+myelodysplastic+syndromes>.
32. Martin MG, Walgren RA, Procknow E, Uy GL, Stockerl-Goldstein K, Cashen AF, et al. A phase II study of 5-day intravenous azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hemato* [Internet]. 2009 [citado 2 Feb 2017];84(9):560-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+phase+II+study+of+5-day+intravenous+azacitidine+in+patients+with+myelodysplastic+syndromes>.
33. Garcia R, de Miguel D, Bailen A, González JR, Sanz G, Falantes JF, et al. Different Clinical Results with the Use of Different Dosing Schedules of Azacitidine in Patients with Myelodysplastic Syndrome Managed in Community-Based Practice: Effectiveness and Safety Data From the Spanish Azacitidine Compassionate Use Registry. *Blood* [Internet]. 2009 [citado 2 Feb 2017];22(18):2773. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/114/22/2773?sso-checked=true>

34. Mayer J, Arthur C, Delaunay J, Mazur G, Thomas XG, Wierzbowska A, et al. Multivariate and subgroup analyses of a randomized, multinational, phase 3 trial of decitabine vs treatment choice of supportive care or cytarabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia and poor- or intermediate-risk cytogenetics. *BMC Cancer* [Internet]. 2014 [citado 2 Feb 2017];14(1):69-78. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=NCT00260832&cmd=DetailsSearch>

ANEXO: TABLAS Y FIGURAS

Tabla A1. Criterios de evaluación de respuestas para Síndromes Mielodisplásicos -incluyendo Leucemia Mielomonocítica Crónica- propuestos por el *International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome (IWGM-MDS)*²⁵.

Remisión Completa (RC)	<p>- <u>Evaluación de médula ósea</u>: Evidencia de <5% de blastos con maduración normal de todas las líneas celulares sin evidencia de displasia. Cuando los precursores eritroides constituyan menos del 50% de la celularidad nucleada medular, el porcentaje de blastos se basará tomando como referencia todas las células nucleadas; cuando el porcentaje de precursores eritroides sea el 50% o más, el porcentaje de blastos se basará en las células no eritroides.</p> <p>- <u>Evaluación de sangre periférica</u> (los valores absolutos se deben mantener al menos 2 meses):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hemoglobina >11g/dL (sin transfusiones ni eritropoyetina) -Neutrófilos $\geq 1500/\text{mm}^3$ (sin factor estimulador de colonias granulocíticas) -Plaquetas $\geq 100000/\text{mm}^3$ (sin agentes tropoyéticos) -Blastos 0% -Sin evidencia de displasia.
Remisión Parcial (RP)	<p>Cumple todos los criterios de RC (si estos eran anormales antes del tratamiento) excepto:</p> <p>- <u>Evaluación de la médula ósea</u>: Blastos disminuidos en un 50% o más respecto a antes del tratamiento o regresión a un subtipo de SMD según clasificación FAB menor que antes del tratamiento administrado. La celularidad y la morfología no son relevantes.</p> <p>Los valores absolutos se deben mantener al menos durante 2 meses.</p>
Enfermedad estable	Fallo a la hora de conseguir al menos una RP pero sin evidencia de progresión de la enfermedad durante al menos dos meses.
Fracaso	Muerte durante el tratamiento o progresión de la enfermedad caracterizada por un empeoramiento de las citopenias, incremento del porcentaje de blastos medulares o progresión a un subtipo de SMD según clasificación FAB mayor que previo al tratamiento.
Recaída tras RC o RP	<p>Al menos uno de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Regresión al porcentaje de blastos medulares previos al tratamiento. - Descenso de un 50% o más de los máximos niveles de granulocitos o plaquetas conseguidos. - Reducción de la concentración de hemoglobina de al menos 2g/dL o dependencia transfusional.
Progresión	<ul style="list-style-type: none"> - Para pacientes con menos de 5% de blastos: un incremento del 50% o más de blastos con más de 5% de blastos. - Para pacientes con 5%-10% de blastos: un incremento del 50% o más de blastos con más de 10% de blastos. - Para pacientes con 10%-20% de blastos: un incremento del 50% o más de blastos con más de 20% de blastos. - Para pacientes con 20%-30% de blastos: un incremento del 50% o más de blastos con más de 30% de blastos. - Uno o más de los siguientes: descenso de un 50% o más de los máximos niveles de granulocitos o plaquetas conseguidos, reducción de la concentración de hemoglobina de al menos 2g/dL o dependencia transfusional.

Tabla A1 (continuación)

Transformación leucémica	- <u>Evaluación de la médula ósea:</u> ≥ 20 blastos.
Mejoría hematológica sin criterio de remisión (MH)	<p>La mejoría debe mantenerse al menos durante 2 meses en ausencia de terapia citotóxica. El efecto hematológico debe ser descrito de manera individual para las diferentes líneas celulares.</p> <p>- <u>Respuesta Eritroide (MH-E)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mayor: para pacientes con una hemoglobina pretratamiento menor de 11g/dL, un incremento mayor de 2g/dL. Para pacientes con dependencia transfusional, la independencia transfusional. - Menor: para pacientes con una hemoglobina pretratamiento menor de 11g/dL, un incremento de 1-2g/dL. Para pacientes con dependencia transfusional, un descenso del 50% de los requerimientos. <p>- <u>Respuesta Plaquetaria (MH-P)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mayor: para pacientes con menos de 100000/mm³ plaquetas, un crecimiento absoluto de 30000/mm³ o más. Para pacientes con dependencia de pool de plaquetas, estabilización de las cifras de plaquetas o independencia de transfusión. - Menor: para pacientes con menos de 100000/mm³ plaquetas, un crecimiento del 50% o más con un crecimiento neto mayor de 10000/mm³ pero menor de 30000/mm³. <p>- <u>Respuesta Neutrófila (MH-N)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mayor: para pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 1500/mm³ antes del tratamiento, un crecimiento del 100% o un crecimiento absoluto de 500/mm³ o más. - Menor: para pacientes con un RAN menor de 1500/mm³ antes del tratamiento, un incremento del RAN del 100% pero con crecimiento absoluto menor de 500/mm³.

Tabla A2. Criterios de evaluación de respuestas para Leucemia Mieloide Aguda propuestos por el Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA)⁹.

Remisión Completa (RC)	<p>Requiere todos los aspectos siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Recuentos en sangre periférica:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Neutrófilos $> 1500/\text{mm}^3$. - Plaquetas $> 100000/\text{mm}^3$. - Ausencia de blastos - <u>Aspirado de médula ósea:</u> <ul style="list-style-type: none"> - No hipoplásico. - Blastos $< 5\%$. - Ausencia de infiltración leucémica extramedular.
Remisión completa con recuperación plaquetaria incompleta (RCi)	<p>Definición basada en criterios morfológicos en una única valoración de la respuesta de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se cumplen todos los criterios de RC excepto trombocitopenia residual (recuento plaquetario $< 100000/\text{mm}^3$).
Remisión parcial (RP)	<p>Definición basada en criterios morfológicos en una única valoración de la respuesta que incluye todos los criterios siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una disminución de al menos el 50% en el porcentaje de blastos respecto al diagnóstico de la LMA. - Una cifra de blastos entre 5%-25% en la biopsia o aspirado de médula ósea, o una

Tabla A2 (continuación)

	<p>biopsia o aspirado de médula ósea con <5% de blastos leucémicos con bastones de Auer.</p> <p>No se requiere la recuperación total del recuento periférico (neutrófilos $\geq 1000/\text{mm}^3$ y/o plaquetas $> 100000/\text{mm}^3$), pero el aspirado de médula ósea no debe mostrar hipoplasia.</p>
Fracaso	<p>- Médula ósea realizada tras el inicio de la recuperación de la aplasia con más de 25% de blastos, o con una disminución inferior al 50% respecto al porcentaje basal en médula ósea.</p> <p>- Aumento del porcentaje de blastos o de la infiltración extramedular a pesar del tratamiento con quimioterapia.</p>
Recaída	<p>La recurrencia de la enfermedad después de RC o RCi se define como la primera fecha de aparición de como mínimo uno de los siguientes:</p> <p>- Reparición de blastos leucémicos en sangre periférica, confirmado por un recuento de $\geq 5\%$ de blastos en médula ósea, no atribuible a ninguna otra causa. La fecha de la recurrencia se define como la fecha del primer análisis de médula ósea después de RC o RCi consistente con recurrencia de la enfermedad.</p> <p>- Reparición o desarrollo de enfermedad extramedular demostrada citológicamente.</p>

Tabla A7. Registro de las evoluciones adversas de las patologías en los pacientes que iniciaron terapia hipometilante con Vidaza® con un mínimo de 4 ciclos administrados (N=33). Se calculó la mediana de tiempo hasta evolución adversa (meses).

Evoluciones adversas	Respuestas logradas con VIDAZA®							
	RC		RP		MH		Fracaso	
	SMD (N=6)	LMA (N=6)	SMD (N=0)	LMA (N=2)	SMD (N=6)	LMA (N=2)	SMD (N=7)	LMA (N=4)
Progresión	-	-	-	-	-	2	2	3
T. hasta P	-	-	-	-	-	100%*	29%*	75%*
Transf. LMA	2	-	-	-	2	-	3	-
T. hasta Transf. LMA	13 m	-	-	-	34 m	-	6 m	-
Recaída	2	5	-	1	-	-	-	-
T. hasta recaída	12 m	13 m	-	17 m	-	-	-	-
Refractariedad							2	1
							29%*	25%*

(*) Los porcentajes están calculados en base al total del tipo de respuesta conseguida.

SMD: Síndrome Mielodisplásico; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; MH: mejoría hematológica sin criterio de remisión; T: tiempo; P: progresión; Transf. LMA: transformación leucémica; m: meses.

Tabla A9. Registro de las evoluciones adversas de las patologías en los pacientes que iniciaron terapia hipometilante con Vidaza® siguiendo el protocolo de 5 días/ciclo, con un mínimo de 4 ciclos administrados (N=28). Se calculó la mediana de tiempo hasta evolución adversa (meses).

Respuestas logradas con VIDAZA® 5 días/ciclo								
Evoluciones adversas	RC		RP		MH		Fracaso	
	SMD (N=6)	LMA (N=5)	SMD (N=0)	LMA (N=2)	SMD (N=4)	LMA (N=1)	SMD (N=6)	LMA (N=4)
Progresión	-	-	-	-	-	1	2	3
T. hasta P	-	-	-	-	-	100%*	33%*	75%*
Transf. LMA	2	-	-	-	2	-	3	-
T. hasta Transf. LMA	13 m	-	-	-	34 m	-	6 m	-
Recaída	2	4	-	1	-	-	-	-
T. hasta recaída	12 m	12 m	-	17 m	-	-	-	-
Refractariedad							1	1
							17%*	25%*

(*) Los porcentajes están calculados en base al total del tipo de respuesta conseguida.
 SMD: Síndrome Mielodisplásico; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; MH: mejoría hematológica sin criterio de remisión; T: tiempo; P: progresión; Trans. LMA: transformación leucémica; m: meses:

Tabla A10. Registro de las evoluciones adversas de las patologías en los pacientes que iniciaron terapia hipometilante con Vidaza® siguiendo un protocolo mixto de 5-7 días/ciclo, con un mínimo de 4 ciclos administrados (N=5). Se calculó la mediana de tiempo hasta evolución adversa (meses).

Respuestas logradas con VIDAZA® mixto (5-7 días/ciclo)								
Evoluciones adversas	RC		RP		MH		Fracaso	
	SMD (N=0)	LMA (N=1)	SMD (N=0)	LMA (N=0)	SMD (N=2)	LMA (N=1)	SMD (N=1)	LMA (N=0)
Progresión	-	-	-	-	-	1	-	-
T. hasta P	-	-	-	-	-	100%*	-	-
Recaída	-	1	-	-	-	-	-	-
T. hasta recaída	-	15 m	-	-	-	-	-	-
Refractariedad							1	-
							100%*	

(*) Los porcentajes están calculados en base al total del tipo de respuesta conseguida.
 SMD: Síndrome Mielodisplásico; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; MH: mejoría hematológica sin criterio de remisión; T: tiempo; P: progresión; m: meses.

Tabla A12. Registro de las evoluciones adversas de las patologías en los pacientes tratados con Dacogen® con un mínimo de 4 ciclos administrados (N=4). Se calculó la mediana de tiempo hasta evolución adversa (meses).

Evoluciones adversas	Respuestas logradas con DACOGEN®							
	RC		RP		MH		Fracaso	
	VIDAZA® previo		VIDAZA® previo		VIDAZA® previo		VIDAZA® previo	
	SI (N=0)	NO (N=1)	SI (N=0)	NO (N=0)	SI (N=1)	NO (N=1)	SI (N=1)	NO (N=0)
Recaída	-	1	-	-	-	-	-	-
T. hasta recaída (m)	-	6 m	-	-	-	-	-	-
Refractariedad							1	-
							100%*	

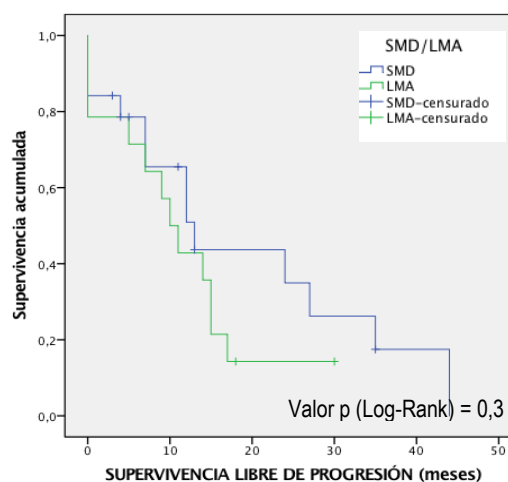
(*) Los porcentajes están calculados en base al total del tipo de respuesta conseguida.

LMA: Leucemia Mieloide Aguda; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; MH: mejoría hematológica sin criterio de remisión; T: tiempo; m: meses.

Figura A11. Supervivencia libre de progresión de los pacientes que iniciaron terapia hipometilante con Vidaza® evaluables por haber recibido ≥4 ciclos en base al estadístico Kaplan-Meier (N=33). Se consideraron eventos las progresiones y datos censurados los pacientes sin evidencia de progresión al finalizar el estudio.

SMD: Síndrome Mielodisplásico; LMA: Leucemia Mieloide Aguda.

	Total	Eventos	Censurados
SMD	19	13	6
LMA	14	12	2
Total	33	25	8



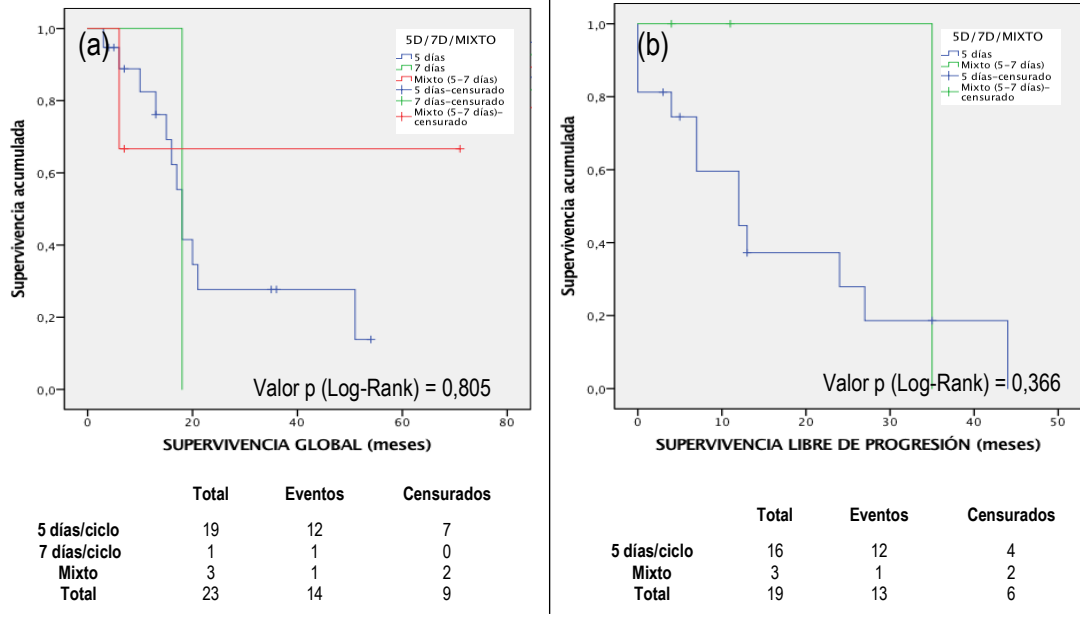


Figura A12. (a) Supervivencia global de los pacientes con Síndrome Mielodisplásico tratados con Vidaza® en función de los protocolos empleados en base al estadístico Kaplan-Meier (N=23). Se consideraron eventos los exitus y datos censurados los pacientes vivos al finalizar el estudio. (b) Supervivencia libre de progresión de los pacientes con Síndrome Mielodisplásico tratados con Vidaza® evaluables (≥4 ciclos), en función de los protocolos empleados en base al estadístico Kaplan-Meier (N=19). Se consideraron eventos las progresiones y datos censurados los pacientes sin evidencia de progresión al finalizar el estudio.

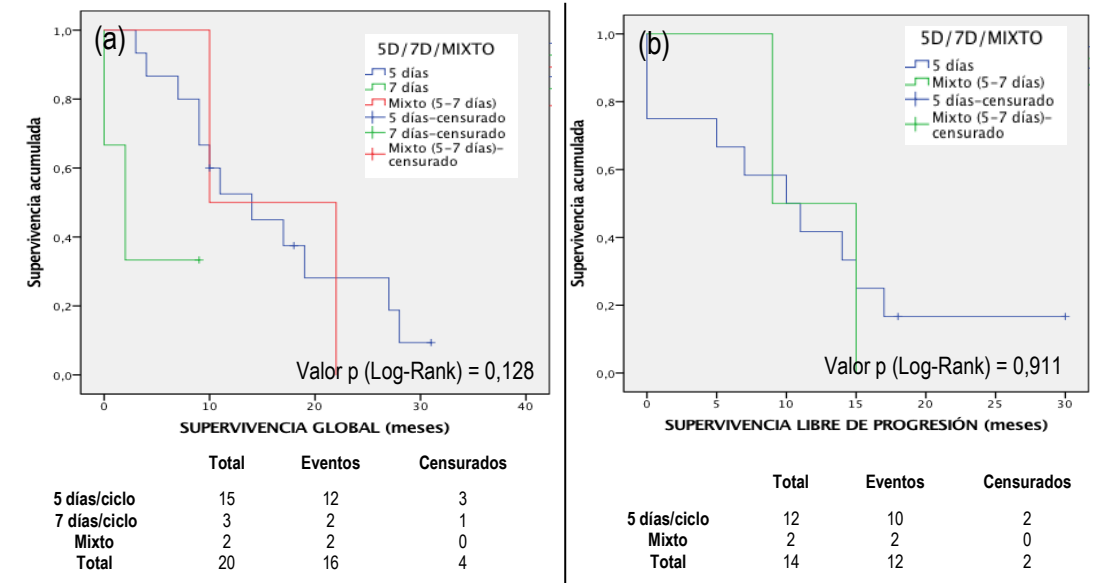


Figura A14. (a) Supervivencia global de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda tratados con Vidaza® en función de los protocolos empleados en base al estadístico Kaplan-Meier (N=20). Se consideraron eventos los exitus y datos censurados los pacientes vivos al finalizar el estudio. (b) Supervivencia libre de progresión de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda tratados con Vidaza® evaluables (≥4 ciclos), en función de los protocolos empleados en base al estadístico Kaplan-Meier (N=14). Se consideraron eventos las progresiones y datos censurados los pacientes sin evidencia de progresión al finalizar el estudio.

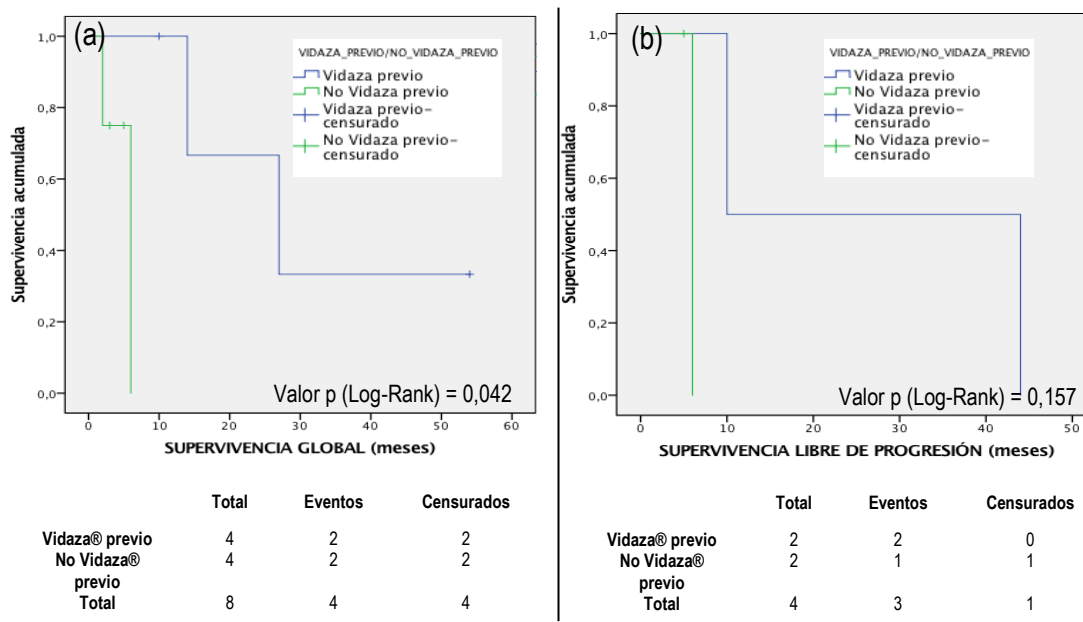


Figura A16. (a) Supervivencia global de los pacientes tratados con Dacogen®, según antecedente de administración previa de Vidaza® o no en base al estadístico Kaplan-Meier (N=8). Se consideraron eventos los exitus y datos censurados los pacientes vivos al finalizar el estudio. (b) Supervivencia libre de progresión de los pacientes tratados con Dacogen® evaluables (≥ 4 ciclos), según antecedente de administración previa de Vidaza® o no en base al estadístico Kaplan-Meier (N=4). Se consideraron eventos las progresiones y datos censurados los pacientes sin evidencia de progresión al finalizar el estudio.

