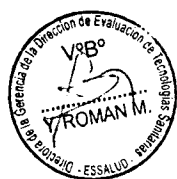




PERÚ

**Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo**

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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACION DE TECNOLOGIA SANITARIA
N° 028-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
SEGURIDAD Y EFICACIA DEL USO DE AZACITIDINA EN EL SÍNDROME
MIELODISPLÁSICO EN RIESGO INTERMEDIO-2 O ALTO RIESGO NO
CANDIDATO A TRASPLANTE O QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS**



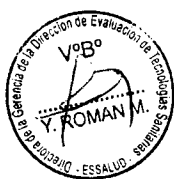
**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Abril, 2016



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Roman Morillo – Directora de la Dirección de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias– IETSI-ESSALUD.
4. Verónica Peralta Aguilar - Equipo Técnico de la Dirección de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias– IETSI-ESSALUD.
5. Gabriela Vidal Senmache – Medico Hematóloga del Servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD.
6. Juan Navarro Cabrera – Jefe del Departamento de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-Essalud. Seguridad y eficacia del uso de azacitidina en el síndrome mielodisplásico en riesgo intermedio-2 o alto riesgo no candidato a trasplante o quimioterapia a altas dosis. N° 028-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

AZA	Azacitidina
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ETS	Evaluación de tecnología Sanitaria
GPC	Guía de práctica clínica
IPSS	International Prognostic Scoring System
R-IPSS	Revised International Prognostic Scoring System
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
MHI	Mental Health Inventory
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
QALY	Quality adjusted life years
SMD	Síndrome mielodisplásico
RS	Revisión sistemática
TCMH	Trasplante de células madre hematopoyéticas



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	7
A.	ANTECEDENTES	7
B.	ASPECTOS GENERALES	8
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: AZACITIDINA	9
III.	METODOLOGÍA	10
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	10
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA:	10
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	10
IV.	RESULTADOS	11
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	12
B.	DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	13
i.	Guías de práctica clínica	13
ii.	Evaluaciones de tecnología sanitaria	14
iii.	Ensayos clínicos aleatorizados	15
iv.	Estudios de calidad de vida	17
V.	DISCUSIÓN	18
VI.	CONCLUSIONES	20
VII.	RECOMENDACIONES	22
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	23
IX.	ANEXOS	25
	ANEXO N° 1: Condiciones de uso	25
	ANEXO N° 2: Sistema pronóstico internacional de los síndromes mielodisplásicos (IPSS, por sus siglas en inglés International Prognostic Scoring System).....	27
	ANEXO N° 3: Sistema pronóstico internacional de los síndromes mielodisplásicos revisado (IPSS-R, por sus siglas en inglés Revised International Prognostic ScoringSystem)	28
	ANEXO N° 4: Criterios de respuesta (IWG 2006)	29



I. RESUMEN EJECUTIVO

- Los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de patologías hematológicas que se caracterizan por presentar citopenias variables y producción displásica e inefectiva de células sanguíneas, presentando un riesgo aumentado de progresión a leucemias mieloides agudas afectando en más de un 80% a personas mayores de 60 años.
- La azacitidina es un nucleósido análogo de pirimidinas que tiene un efecto hipometilante en el ADN metiltransferasa que participa en la metilación del ADN. La AZA restauraría la normal funcionalidad de los genes que es crítica para la diferenciación y proliferación celular. Asimismo, tiene efecto directo tóxico sobre las células hematopoyéticas anormales en la médula ósea.
- El uso de AZA en el tratamiento del SMD en riesgo intermedio-2 o alto, no candidatos a trasplante de células hematopoyéticas o quimioterapia a altas dosis, se asoció a beneficios clínicos claves e importantes comparado con tratamientos convencionales en un ECA de adecuada calidad.
- El tratamiento con AZA aumentó la sobrevida global de los pacientes en 9.4 meses comparado con algún tratamiento convencional. Asimismo, la mediana del tiempo hasta la transformación a LMA fue mayor en los pacientes que recibieron AZA y el porcentaje de pacientes que se volvieron independientes de las transfusiones sanguíneas fue mayor para los pacientes que recibieron AZA que los pacientes que recibieron los regímenes convencionales.
- Igualmente, el tratamiento de AZA se asoció con el alivio de la fatiga, la disminución de las hospitalizaciones por infecciones, la disminución de la necesidad de transfusión de hematíes, e incremento de la habilidad de realizar actividades de la vida diaria. El efecto de AZA en estos aspectos sugiere que el tratamiento con AZA mejora en la salud general de los pacientes con SMD con riesgo intermedio-2 y alto.
- Los eventos adversos asociados con AZA son generalmente bien tolerados, los cuales incluyen las citopenias, la mielo supresión, las náuseas, vómitos y las reacciones en el sitio de la inyección. La tolerabilidad del uso de AZA se reafirmó con la información obtenida de los representantes de los pacientes y clínicos especialistas que realizaron los evaluadores de NICE.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba el uso de AZA en el tratamiento de pacientes con



SMD en riesgo intermedio-2 o alto, no candidatos a trasplante de células hematopoyéticas o quimioterapia a altas dosis, según lo establecido en el Anexo N° 1. El presente dictamen preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.

- Asimismo, se establece que el efecto el uso de AZA se evaluará con datos de los pacientes que hayan completado los seis ciclos de tratamiento, para determinar su impacto en desenlaces clínicos y en la calidad de vida. Esta información servirá para una re-evaluación del medicamento, incluyendo una evaluación económica, al terminar la vigencia del presente dictamen.




II. INTRODUCCIÓN


A. ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) ha recibido la solicitud de evaluar el uso de Azacitidina en pacientes adultos con diagnóstico de síndrome mielodisplásico según clasificación IPSS, que se encuentren en riesgo Intermedio 2 o alto riesgo, o según clasificación IPSS-R que se encuentren en riesgo intermedio, alto y muy alto, no candidatos a trasplante o quimioterapia a altas dosis dentro del sistema de EsSalud, indicación actualmente no contemplada en el petitorio de medicamentos. Esta acción sigue lo estipulado en la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015** y el objetivo final es determinar el estado del arte sobre la eficacia y seguridad de Azacitidina en el escenario específico descrito a continuación.


La pregunta PICO originalmente propuesta por parte del Servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins fue la siguiente:



P	Pacientes con Síndrome Mielodisplásico Alto Riesgo por IPSS-R
I	Uso de agente hipometilante: AZACITIDINA.
C	Tratamientos de soporte convencional (incluye transfusiones a demanda).
O	<ul style="list-style-type: none">• Tasas de respuesta de síndrome mielodisplásico.• Sobrevida global.



Se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para llegar a un acuerdo que además de satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud, facilite la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, tratando de evitar los sesgos de selección de estudios y publicaciones. La pregunta PICO fue consensuada con la Dra. Gabriela Vidal Senmache y el Dr. Juan Navarro Cabrera, médica hematóloga y médico Jefe respectivamente, ambos del Departamento de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Así, la versión final de la Pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:



P	Paciente adulto con diagnóstico de síndrome mielodisplásico según clasificación IPSS que se encuentra en riesgo Intermedio-2 o alto riesgo, o según IPSS-R riesgo intermedio, alto y muy alto, no candidato a trasplante o quimioterapia a altas dosis
I	Azacitidina
C	Quimioterapia a bajas dosis o transfusiones

○	Sobrevida global Calidad de vida Tiempo de progresión a leucemia aguda Reducción de la necesidad de transfusiones Reducción de la incidencia de infecciones graves Eventos de sangrado, infecciones Hospitalización Eventos adversos
---	---

B. ASPECTOS GENERALES

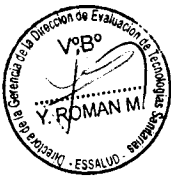
Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de patologías que se caracterizan por presentar citopenias variables, médula ósea hipercelular y producción displásica e inefectiva de células sanguíneas, presentando un riesgo aumentado de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA) (1). Puede no tener una causa conocida o ser secundario a factores como la radiación o la quimioterapia en años previos (2). La incidencia de SMD se incrementa marcadamente con la edad afectando en un 80% a 90% de personas mayores de 60 años (1). Se estima que en los Estados Unidos cada año ocurren más de 10.000 nuevos casos de SMD (3).

Existen múltiples clasificaciones para los SMD. El Sistema Pronóstico Internacional de los Síndromes Mielodisplásicos (IPSS, por sus siglas en inglés International Prognostic Scoring System) es una de las clasificaciones más difundidas y se basa en criterios clínicos, definiendo cuatro grupos según la sobrevida general y el riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda (4). De acuerdo a esta clasificación un paciente puede ser de bajo riesgo, riesgo intermedio 1, riesgo intermedio 2 y alto riesgo (Ver Anexo N° 2). Recientemente nuevas agrupaciones citogenéticas han sido identificados como valiosos factores pronósticos para refinar la clasificación del IPSS; de la misma forma el análisis de otros factores como la deshidrogenasa láctica en sangre, ferritina, microglobulina, fibrosis de la médula ósea, comorbilidades y presentación clínica han dado paso a una nueva versión de la clasificación del IPSS denominada R-IPSS (R-IPSS, por sus siglas en inglés Revised International Prognostic Scoring System) (Ver Anexo N° 3) (5). Debido a que la mayoría de documentos continúa utilizando la clasificación IPSS, ésta se utilizará para el desarrollo del presente documento.


El tratamiento tiene como objetivo final controlar las citopenias sintomáticas, mejorar la calidad de vida, evitar la conversión a LMA y mejorar la sobrevida del paciente. Usualmente el tratamiento se evalúa de acuerdo a la edad del paciente (mayor o menor de 60 años), la sintomatología activa y el riesgo medido con alguna herramienta de clasificación del pronóstico. Una de las herramientas más usadas para la evaluación del tratamiento son los criterios de respuesta del International Working Group, los que se detallan en el Anexo N° 4.

Entre las terapias descritas para SMD se encuentran: a) tratamiento de soporte a base de transfusiones y antibióticos ante infecciones, b) tratamiento de baja intensidad con el objetivo de restablecer la hematopoyesis ineficaz (eritropoyetina, factores de crecimiento, agentes hipometilantes tales como azacitidina (AZA) y decitabina, agentes inmunosupresores y agentes antiangiogénicos) y, c) tratamiento de alta intensidad que incluye quimioterapia estándar para leucemia mieloide aguda con citarabina y antraciclinas además de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). El TCMH es una opción curativa para el grupo de pacientes de mayor riesgo pero gran parte de las veces se contraindica en pacientes mayores de 60 años con alta morbilidad (6).


C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: AZACITIDINA



La azacitidina (Vidaza®) es un nucleósido análogo de pirimidinas. Tiene efecto inhibitorio sobre la enzima ADN metiltransferasa que participa en la metilación del ADN. Es utilizado en los SDM debido a que el ADN se encuentra anormalmente activado en estas patologías con aumento de la metilación. La AZA restauraría la normal funcionalidad de los genes que es crítica para la diferenciación y proliferación celular. Asimismo, tiene efecto directo tóxico sobre las células hematopoyéticas anormales en la médula ósea (7). La AZA se encuentra dentro del grupo de terapias de baja intensidad para SMD denominadas hipometilantes, junto con decitabina.



La dosis de AZA es de 75 mg/m²/día por vía subcutánea durante siete días seguidos con un descanso de 21 días (ciclo de 28 días), se suele utilizar como mínimo por 6 ciclos y suspender en caso de progresión de la enfermedad. Es una droga que es administrada en forma ambulatoria (8).



AZA fue aprobado por el Organismo Regulatorio de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) en el año 2004 para su uso en los SMD (9). De la misma forma fue aprobado por la Agencia Regulatoria de Medicamentos de Europa (EMA, por sus siglas en inglés European Medicines Agency) en el año 2009 (10). Además, cuenta con aprobación de la Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud del Perú. Azacitidina tiene Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (EE00021).

Teniendo en cuenta el precio de cada ampolla de 100 mg de S/.1.500, la dosis recomendada de 75mg/m² administrada por siete días en un paciente con superficie corporal entre 1.6 y 1.9 m², se requieren entre 120 y 142.5 mg de AZA para un día de tratamiento, lo que significa el uso de 14 ampollas de 100 mg (el medicamento no es estable y no puede almacenarse). Por lo que para cumplir con la administración de seis ciclos, se requieren 84 ampollas, ascendiendo el costo a S/.126.000 el tratamiento completo de un paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de AZA para el tratamiento del SMD riesgo intermedio 2 y alto riesgo en las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, DARE y TRIPDATABASE. Se hizo una búsqueda adicional en www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos aún en elaboración o que no hayan sido publicados. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales oncológicas y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA:

La estrategia de búsqueda para Medline fue la siguiente:

(Azacitidine[MeSH] OR Azacytidine[tiab] OR Vidaza[tiab] OR NSC 102816[tiab]) AND (Myelodysplastic Syndromes [MeSH] OR Myelodysplas*[tiab] OR Dysmyelopoietic*[tiab])

No se utilizaron filtros metodológicos.

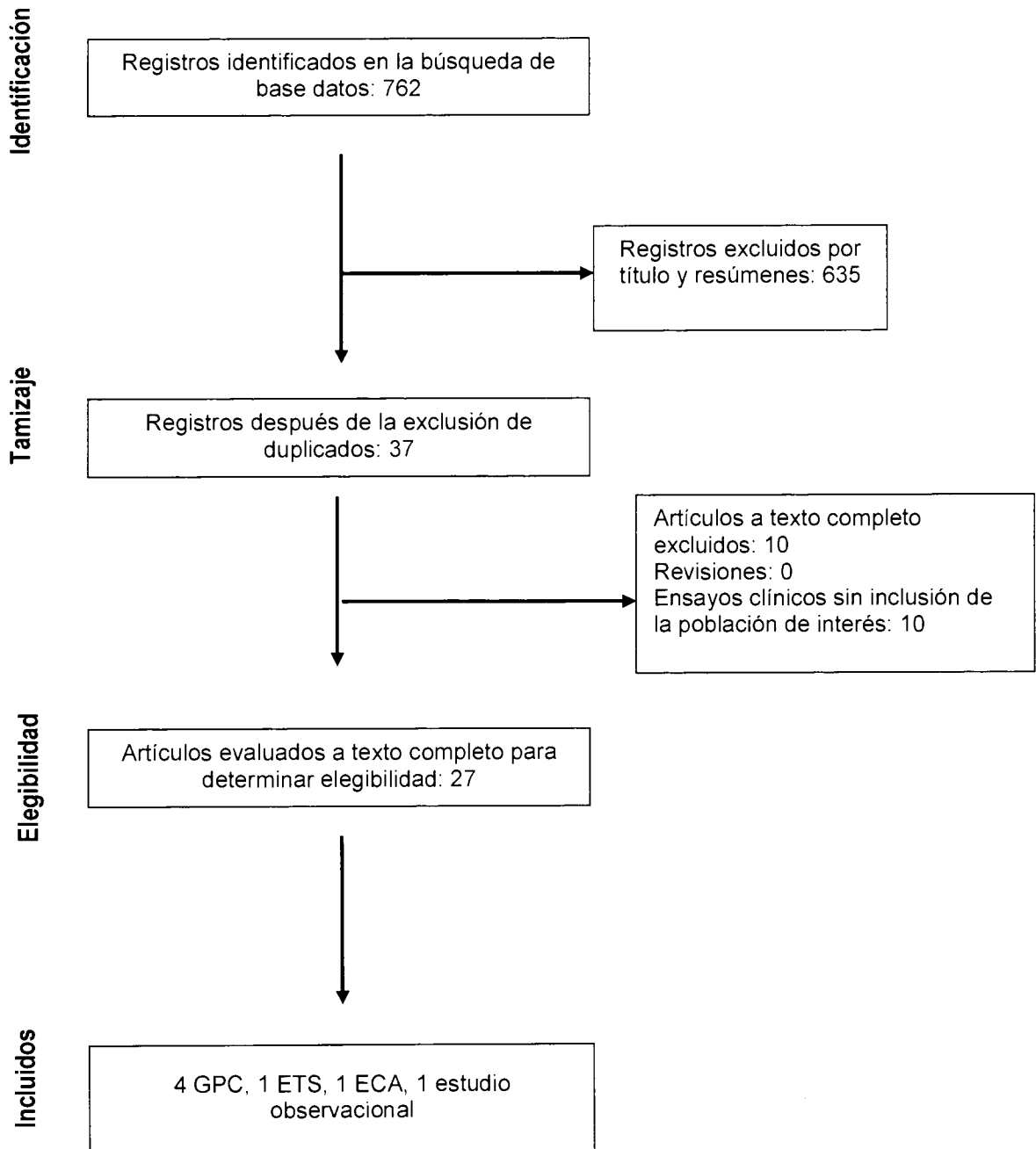
Para la búsqueda en las otras bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales: "azacytidine", "5-azacitidine", "myelodysplastic syndrome", "MDS" "clinical guideline", "health technology assessment", "technology appraisal guidance".

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Para la selección de la literatura se consideraron los siguientes criterios: adultos con diagnóstico de SMD según clasificación IPSS que se encuentren en riesgo Intermedio 2 o alto riesgo o según la clasificación IPSS-R, que se encuentre en riesgo intermedio, alto y muy alto, no candidato a trasplante o quimioterapia a altas dosis, que hayan recibido AZA a cualquier dosis, comparado con tratamientos de soporte o quimioterapia a dosis bajas.

IV. RESULTADOS

Flujograma de selección de bibliografía encontrada para ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de AZA en pacientes adultos con diagnóstico de SMD según clasificación IPSS que se encuentren en riesgo Intermedio-2 o alto riesgo, o según la clasificación IPSS-R, que se encuentre en riesgo intermedio, alto y muy alto, no candidato a trasplante o quimioterapia a altas dosis según pregunta PICO. Para el presente documento se seleccionó el siguiente cuerpo de evidencia que es resumido a continuación:

Guías Clínicas: Se identificaron cuatro GPC (una de Estados Unidos, dos del Reino Unido y una de México).

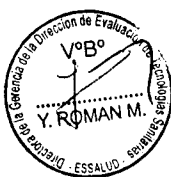
Evaluaciones de tecnología sanitaria: Se identificó una ETS (Reino Unido).

Revisiones sistemáticas: aunque se identificó una RS reciente publicada en el 2015, no fue incluida por no haber restringido sus criterios a estudios comparativos en pacientes con SMD de riesgo intermedio-2 o alto. Esta revisión incluye un ECA fase III que responde a la pregunta PICO, así como también un ensayo fase III en poblaciones con nivel de riesgo menor al especificado en la pregunta PICO, y otros ensayos fase II sin grupos de comparación.

Ensayos clínicos: se identificó un ECA fase III que responde a la pregunta PICO. Este estudio es el mismo incluido en la RS descrita líneas arriba. Se trata del estudio primario pivotal de la eficacia y seguridad de AZA en la población de interés y fue descrita en la sección de ensayos clínicos.

Estudios de calidad de vida: Se identificó un estudio observacional que evaluó la calidad de vida.


Ensayos Clínicos registrados: no se identificaron ensayos en progreso o aun sin publicar que puedan agregar información a la pregunta PICO de esta evaluación.




B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica


En el año **2015** la **Red Integral Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCCN)**, por sus siglas en inglés National Comprehensive Cancer Network) (11) elaboró una GPC para el manejo del SMD. En este documento se recomienda el uso de AZA o el ingreso en un ensayo clínico, en pacientes con SMD de riesgo intermedio-2 a alto, y no candidatos a terapia de alta intensidad. Esta recomendación se basó en el beneficio de AZA en la sobrevida global reportado en el ensayo de fase III de Fenaux et al., 2009 (12).



En el año **2014** la **Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)**, por sus siglas en inglés **European Society for Medical Oncology**) publicó una GPC para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de SMD (8). Para el caso de pacientes de riesgo IPSS intermedio-2 y alto riesgo, sin comorbilidades importantes y no elegibles para TCMH, la guía recomienda el uso de AZA en base a los resultados de un ensayo aleatorizado (Fenaux et al., 2009), en el que AZA mostró ser superior a los regímenes convencionales (e.i. cuidados de soporte, dosis bajas de AraC y quimioterapia estándar para LMA).



Debido a que la mayoría de los pacientes responde solamente luego de varios ciclos de tratamiento, esta guía recomienda realizar al menos 6 ciclos de AZA, de acuerdo a la siguiente programación: AZA 75 mg/m²/día subcutáneo por 7 días, cada 28 días (Grado de Recomendación IIB: basado en pequeños ECAs con sospecha de sesgo o meta-análisis con grados de heterogeneidad).



En el año **2014**, el **comité Británico de Estándares en Hematología** elaboró una GPC para el diagnóstico y manejo de SMD (13). Las recomendaciones de AZA con respecto a nuestra población de interés son las siguientes:

- A) Se recomienda AZA como primera línea en pacientes con riesgo intermedio-2 o alto que no son elegibles para TCMH (Recomendación 1A)
- B) La dosis recomendada de AZA en estos pacientes debe ser de 75mg/m² diarios por siete días consecutivos o con un régimen 5-2-2 (AZA 75 mg/m² por 5 días, se discontinúa por 2 días y se continua 2 días más: dosis total 525 mg/m²) si no es práctico realizarlo en siete días consecutivos de tratamiento. (Recomendación 2B)
- C) Los pacientes que responden al tratamiento deben continuar AZA hasta que se haya perdido la respuesta (Recomendación 1A)

D) La decisión de terminar o continuar el tratamiento con AZA en pacientes que no llegan a la respuesta terapéutica después de seis ciclos con enfermedad estable depende del médico tratante y del paciente (Recomendación 2B)

La recomendación del uso de AZA está basada en el ensayo de fase II de Fenaux et al, 2009.

En el año 2009 el **Centro Nacional de Excelencia y Tecnología en Salud de la Secretaría de Salud de México** elaboró una **GPC para el diagnóstico y tratamiento del SMD** (14). En este documento se recomienda AZA en pacientes con SMD de riesgo intermedio-2 y alto que no son candidatos para TCMH o candidatos a TCMH no mielo ablativo a una dosis recomendada de 75 mg/m²/día subcutáneo por 7 días cada 28 días por un mínimo de 6 ciclos, continuar si se observa respuesta hematológica o hasta progresión de la enfermedad (Recomendación Ib, evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorizado). Además recomiendan AZA en pacientes con más de 10% de blastos en médula ósea que recibirán un TCMH no mielo ablativa para disminuir la masa tumoral y el riesgo de recaída. Es posible utilizarla también post-trasplante con el mismo fin (Recomendación IIb, Al menos que otro tipo de estudio pueda tener resultados que impacten en el desenlace). Esta GPC es de buena calidad metodológica, incluyendo gradación de calidad de las recomendaciones.

ii. Evaluaciones de tecnología sanitaria

En el año 2011 el **Instituto Nacional de Excelencia en el Cuidado del Paciente del Reino Unido (NICE)**, por sus siglas en inglés National Institute for Health and Care Excellence)(15) elaboró un documento de ETS para evaluar AZA en SDM, leucemia crónica mielomonocítica y leucemia mieloide aguda. En este documento se recomienda AZA para pacientes que no son elegibles para TCMH con diagnóstico de SMD de riesgo intermedio-2 o alto basado en evidencia de efectividad clínica, el valor que los pacientes daban a los beneficios del uso de AZA, la opinión de especialistas clínicos tratantes, y el uso efectivo de los recursos.

Para la evaluación de la efectividad de AZA esta ETS consideró los resultados del ensayo de Fenaux et al., 2009. No se incluyó la información del estudio de Silverman et al., 2002 por incluir mayoritariamente pacientes con SMD de riesgo intermedio-1 o bajo, y comparación del uso de AZA solo con placebo.

Tomando en consideración las limitaciones asociadas con el uso de los promedios ponderados y la incertidumbre con la costo-efectividad de cada uno de los regímenes de tratamientos convencionales, el comité evaluador concluyó que la inversión de £ 47,200 por QALY ganado representaba el mejor estimado disponible de la costo-efectividad de AZA.



Otros factores tomados en cuenta en esta ETS fueron la facilitación de mayor acceso al uso de AZA, y las consideraciones de extensión de la vida. El fabricante de AZA acordó con el Departamento de Salud aumentar el acceso a este medicamento para los pacientes con SMD, leucemia mielomonocítica crónica y leucemia mieloide aguda, ofreciendo un descuento del precio. Asimismo, el comité evaluador concluyó que AZA cumple con los criterios de ser un tratamiento que extiende la vida en pacientes con expectativa de vida menor a 24 meses. El comité evaluador reconoció también que AZA representa un importante cambio en el tratamiento de los pacientes con SMD. El comité consideró que en balance, el peso adicional que necesitaría ser asignado a los beneficios de los QALYs en el grupo de pacientes para la costo efectividad de AZA caerían dentro del rango aceptable.

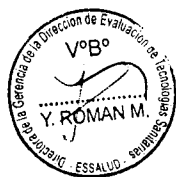
iii. Ensayos clínicos aleatorizados

Los efectos del uso de AZA en pacientes con SMD ha sido evaluado en dos ensayos aleatorizados fase III (Silverman et al (16) y Fenaux et al., 2009 (12)). De estos dos ensayos, el realizado por Fenaux et al., 2009 es el único que responde a la pregunta PICO de esta evaluación. El ensayo de Silverman et al., 2002 fue excluido de análisis de efectividad clínica porque la población de pacientes era de una categoría menor de riesgo IPSS que la población especificada en la pregunta PICO (entre el 50 y 40% de pacientes con riesgo IPSS intermedio-2 o alto), mientras que en el ensayo de Fenaux et al., 2009, esta población estuvo representada en mayor proporción (87% de todos los sujetos estudiados). Este es el único estudio que ha sido considerado para la formulación de recomendaciones en la población de interés de esta evaluación. Asimismo, la ETS realizada por NICE basa la efectividad clínica de AZA en los resultados de este estudio.

Fenaux et al., 2009 (12) realizaron un ensayo de fase III, multicéntrico, controlado con tratamientos convencionales y abierto, con el objetivo de evaluar el efecto del tratamiento con AZA en la sobrevida global de los pacientes con SMD de riesgo intermedio-2 o alto. Los pacientes debían tener un ECOG de 0 a 2, y expectativa de vida al menos de 3 meses.

Antes de la aleatorización, los investigadores determinaron cuál de los tres tratamientos convencionales (e.i, mejor cuidado de soporte (A), citarabina a bajas dosis y mejor cuidado de soporte (B), y quimioterapia intensiva con mejor cuidado de soporte (C)) era más apropiado para cada paciente en base a la edad, la puntuación del ECOG y las comorbilidades. Los pacientes fueron luego aleatorizados uno a uno para recibir AZA o el régimen convencional asignado previamente.

Los pacientes asignados al grupo de intervención (n=179) recibieron AZA a 75 mg/m²/día vía subcutánea durante 7 días cada 28 días, por al menos 6 ciclos. Los tratamientos convencionales se administraron de la siguiente manera: el grupo A



(n=105) incluyó transfusiones de productos sanguíneos y antibióticos con factor estimulante de granulocitos para las infecciones neutropénicas), el grupo B consistió en la administración de dosis baja de citarabina (n=49) a 20 mg/m² por día vía subcutánea por 14 días, cada 20 días, por al menos 4 ciclos; y el grupo C recibieron quimioterapia intensiva (n=25) que incluyó la inducción con citarabina 100–200 mg/m² por día por infusión intravenosa continua por 7 días, más 3 días de daunorubicina endovenosa [45–60 mg/m² por día], o idarubicina (9–12 mg/m² por día), o mitoxantrona (8–12 mg/m² por día).

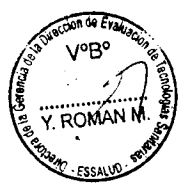
Luego de una mediana de seguimiento de 21.1 meses (rango intercuartil 15.1-26.9 meses), la mediana de sobrevida global fue de 24.4 meses en el grupo tratado con AZA versus 15 meses para los que recibieron tratamiento convencional (HR 0.58 IC 95% 0.43-0.77). Al analizar la sobrevida global según los distintos subgrupos, se evidenció un beneficio a favor de AZA al compararla con el grupo A (tratamiento de cuidados de soporte) y grupo B (citarabina a bajas dosis) (p<0.01 en ambos análisis). Sin embargo, al compararla con la rama de quimioterapia intensiva no se demostró diferencia significativa con respecto a la sobrevida global. A los 2 años de seguimiento el 50.8% (IC 95% 42.1-58.8) de los pacientes que pertenecían al grupo de AZA sobrevivieron en comparación con el 26.2% (IC 95% 18.7-34.3) de los pacientes que recibieron tratamiento convencional (p<0.01).

Respecto a la mediana de tiempo de progresión a LMA, este fue de 17.8 meses para el grupo de AZA en comparación a 11.5 meses para el grupo de tratamiento convencional (p<0.01). Al analizar dicha variable según los distintos subgrupos, se evidenció un beneficio a favor de la AZA al compararla con el tratamiento de cuidados de soporte (HR= 0.41 IC 95% 0.27-0.63). Sin embargo, al compararla con la rama de citarabina a bajas dosis y quimioterapia intensiva no se demostró diferencia significativa con respecto a la mediana de tiempo de progresión a LMA (HR= 0.55; IC 95% 0.28-1.11 y HR=0.48; IC 95% 0.16-1.45 respectivamente). Además, de los pacientes que eran dependientes de las trasfusiones de hemáties al inicio del estudio, el 45% de pacientes tratados con AZA no necesitaron más transfusiones durante el tratamiento comparado con el 11.8% de pacientes recibiendo los regímenes convencionales (p<0.0001).

La tasa de infecciones tratadas con antibióticos intravenosos por año paciente en el grupo de AZA fue de 0.6 (IC 95% 0.49-0.73) comparado con 0.92 (0.74-1.13) en el grupo de tratamiento convencional (RR 0.66, IC 95% 0.49-0.87; p=0.0032)

En relación a la seguridad de AZA, los eventos adversos grado 3 y 4 más comunes para todos los tratamientos fueron las citopenias. Los eventos adversos no hematológicos más comunes incluyeron las reacciones relacionadas con el sitio de la inyección con AZA, y náuseas, vómitos, fatiga y diarrea con AZA, bajas dosis de citarabina y quimioterapia intensiva. La discontinuación del tratamiento antes de la culminación del estudio en el grupo de AZA comparado con el grupo que recibió tratamiento convencional, estuvo frecuentemente relacionados con eventos adversos hematológicos.

La calidad metodológica del estudio es adecuada y sus estimados son válidos. La naturaleza abierta del estudio no disminuyó la validez del estimado de la variable principal, ya que se trata de la sobrevida global (desenlace considerado duro porque el conocimiento del grupo asignado no afecta su resultado); y además, los cálculos se realizaron usando el análisis por intención a tratar. Por otro lado, a pesar de que los pacientes habían sido ya preseleccionados por el investigador, antes de la aleatorización, para recibir un tipo de tratamiento convencional, en base a la edad, la condición general, las comorbilidades y las preferencias de los pacientes; los pacientes fueron aleatorizados a recibir AZA de manera adecuada y sin intervención de los pacientes. Considerándose la comparación entre AZA y demás tratamientos convencionales como la más relevante y robusta, en vez de por subgrupos de tratamientos convencionales. Además, el número limitado de pacientes en cada subgrupo de tratamiento convencional no permitió obtener estimados precisos y fiables de la comparación del tratamiento con AZA y cada uno de los regimenes convencionales. El ensayo de Fenaux et al., 2009 mostró de manera válida y robusta que el uso de AZA mejora la sobrevida global de los pacientes con SMD con riesgo intermedio-2 o alto, comparado con el uso de tratamientos convencionales.



iv. Estudios de calidad de vida

Kornblith et al (17) realizaron en el año 2002 un estudio observacional con el objetivo de evaluar la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de SMD que recibieron AZA comparado con tratamiento de soporte (antibióticos, transfusiones y factores de crecimiento). Este estudio fue un sub-análisis del ECA por Silverman et al., 2002. Para la evaluación de calidad de vida se utilizó el instrumento *EORTC Quality of Life Questionnaire-C30* (18) que se utiliza para medir la calidad de vida de los pacientes con cáncer y el instrumento MHI Mental Health Inventory para evaluar el estado psicológico del paciente (19). Los pacientes en el brazo de AZA (n=99) experimentaron mejora significativa en la fatiga (EORTC, p=0.001), disnea (EORTC, p=0.0014), funcionalidad física (EORTC, p=0.0002), afecto positivo (MHI (mental health Inventory), p=0.008), y estrés psicológico (MHI, p=0.015) sobre el curso del periodo del estudio que aquellos en el grupo de tratamiento de soporte.



V. DISCUSIÓN

La evidencia científica de la eficacia y seguridad del uso de azacitidina (AZA) en pacientes con síndrome mielodisplásico en riesgo intermedio-2 o alto riesgo, proviene de un solo ensayo clínico de fase III, controlado, abierto, multicéntrico y de adecuada calidad metodológica. La información de este estudio ha servido de base para las recomendaciones formuladas en las GPC identificadas, así como también en la evaluación de la efectividad clínica en la ETS realizada por el grupo de NICE incluida en esta evaluación.

En el ECA de Febaux et al., 2009 se evidenció que el tratamiento con AZA de los pacientes con SMD de riesgo intermedio-2 o alto, ofreció beneficios clínicos importantes, comparado con el tratamiento convencional. El uso de AZA prolongó la supervivencia global en una mediana de 9.4 meses comparado con el tratamiento convencional (mediana de supervivencia: 24.4 meses para AZA y 15 meses para el tratamiento convencional). Asimismo, la mediana del tiempo para la transformación a LMA fue 6.3 meses mayor en el grupo de AZA (17.8 meses para AZA, y 11.5 meses con los regímenes convencionales ($p < 0.0001$)). Otro efecto de beneficio de AZA se observó en la disminución de la necesidad de recibir transfusiones de hemáties. De los pacientes que eran dependientes de las transfusiones de hemáties al inicio del estudio, el 45% de pacientes tratados con AZA no necesitaron más transfusiones durante el tratamiento comparado con el 11.8% de pacientes recibiendo los regímenes convencionales ($p < 0.0001$). Comparado con los tratamientos convencionales, el uso de AZA en los pacientes con SMD, se asoció a mejora significativa de la supervivencia, el alargamiento del tiempo hasta la transformación a LMA y disminución de la necesidad de transfusiones sanguíneas.

El tratamiento con AZA también afectaría de manera positiva la calidad de vida de los pacientes con SMD con riesgo intermedio 2 o alto. Debido a que en el ensayo de Febaux et al., 2009 no se recogió información de la calidad de vida, los datos de los estimados del valor de utilidad del tratamiento con AZA provienen del estudio de Silverman et al., 2002. Este estudio mostró que los pacientes en el brazo de AZA experimentaron mejora significativa de la fatiga, la disnea, la funcionalidad física, el afecto positivo y estrés psicológico, que aquellos en el grupo de tratamiento de soporte. Según información proporcionada por los especialistas y pacientes respecto a la calidad de vida de los pacientes con SMD realizada en la ETS de NICE, la fatiga y la reducida habilidad para llevar a cabo actividades de la vida diaria son condiciones comunes del SMD, y tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con esta condición médica. Es por eso, que a pesar que los datos de reducción de la fatiga y otros aspectos provengan de un estudio en pacientes con menor riesgo que la población de interés, se espera que AZA también mejore la calidad de vida en la población de interés de esta evaluación. Además, el impacto de AZA en la mejora de la calidad de vida está relacionada con la disminución de la necesidad de transfusiones sanguíneas. Los pacientes reportaron que la dependencia en las transfusiones sanguíneas es un aspecto



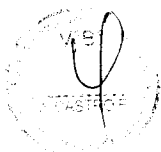
importante de esta condición y también tiene un impacto negativo en la calidad de vida. En consecuencia, el tratamiento con AZA tiene una utilidad de alto valor por afectar de manera positiva a la calidad de vida de los pacientes con SMD de riesgo intermedio-2 y alto.

Los eventos adversos asociados con AZA son generalmente bien tolerados, los cuales incluyen las citopenias, la mielo supresión, las náuseas, vómitos y las reacciones en el sitio de la inyección. Para entender el impacto de los eventos adversos en la calidad de vida los potenciales, los evaluadores de la ETS realizada por NICE buscaron opiniones de los representantes de los pacientes y de los clínicos especialistas, quienes coincidieron que estos efectos adversos eran generalmente bien tolerados.



VI. CONCLUSIONES

- Los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de patologías hematológicas que se caracterizan por presentar citopenias variables y producción displásica e inefectiva de células sanguíneas, presentando un riesgo aumentado de progresión a leucemias mieloide agudas afectando en más de un 80% a personas mayores de 60 años.
- La azacitidina es un nucleósido análogo de pirimidinas que tiene un efecto hipometilante en el ADN metiltransferasa que participa en la metilación del ADN. Este mecanismo de acción tiene utilidad en los SMD debido a que en el ADN se encuentra anormalmente activado en esta patología.
- La evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad de AZA procede de un solo ensayo clínico aleatorizado fase III de adecuada calidad. En este estudio AZA se comparó con tres regímenes de tratamiento convencionales que incluye el mejor tratamiento de soporte, la quimioterapia de dosis bajas y de altas dosis, en pacientes con SMD con riesgo intermedio-2 y alto.
- El tratamiento con AZA aumentó la supervivencia global de los pacientes en 9.4 meses comparado con algún tratamiento convencional. Asimismo, la mediana del tiempo hasta la transformación a LMA fue mayor en los pacientes que recibieron AZA y el porcentaje de pacientes que se volvieron independientes de las transfusiones sanguíneas fue mayor para los pacientes que recibieron AZA que los pacientes que recibieron los regímenes convencionales.
- Respecto a la calidad de vida del paciente, un aspecto importante del tratamiento de AZA es su asociación con el alivio de la fatiga, las menores hospitalizaciones por infecciones, la disminución de la necesidad de transfusión de hematíes y plaquetas, e incremento de la habilidad de realizar actividades de la vida diaria. El efecto de AZA en estos aspectos sugiere que el tratamiento con AZA mejora en la salud general de los pacientes con SMD con riesgo intermedio-2 o alto.
- Los eventos adversos asociados con AZA son generalmente bien tolerados, los cuales incluyen las citopenias, la mielo supresión, las náuseas, vómitos y las reacciones en el sitio de la inyección. La tolerabilidad del uso de AZA se reafirmó con la información obtenida de los representantes de los pacientes y clínicos especialistas que realizaron los evaluadores de NICE.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba el uso de AZA en el tratamiento de pacientes con SMD en riesgo intermedio-2 o alto, no candidatos a trasplante de células hematopoyéticas o quimioterapia a altas dosis, según lo establecido en el Anexo



N° 1. El presente dictamen preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.

- Asimismo, se establece que el efecto el uso de AZA se evaluará con datos de los pacientes que hayan completado los seis ciclos de tratamiento, para determinar su impacto en desenlaces clínicos y en la calidad de vida. Esta información servirá para una re-evaluación del medicamento, incluyendo una evaluación económica, al terminar la vigencia del presente dictamen.

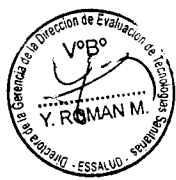


VII. RECOMENDACIONES

Luego del uso del medicamento Azacitidina, se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI según Directiva N° 002 –IETSI – ESSALUD y luego elevado al IETSI.

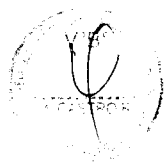
En cada informe se debe incorporar la siguiente información en forma sistemática.

- Sobrevida total desde el inicio de enfermedad.
- Sobrevida libre de progresión.
- Evaluación de la respuesta aplicando los criterios de respuesta del IWGG 2006.
- Evaluación de calidad de vida con el test de calidad de vida EORTC QLQ-C30 (versión 3).
- Desarrollo de eventos adversos con el uso del medicamento.

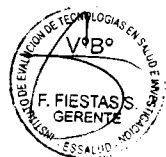


VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. The New England journal of medicine. 2009;361(19):1872-1885.
2. Aul C, Bowen DT, Yoshida Y. Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. Haematologica. 1998;83(1):71-86.
3. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. The American journal of medicine. 2012;125(7 Suppl):S2-5.
4. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood. 1997;89(6):2079-2088.
5. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012;120(12):2454-2465.
6. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2015 Update on diagnosis, risk-stratification and management. American journal of hematology. 2015;90(9):831-841.
7. Raj K, Mufti GJ. Azacytidine (Vidaza(R)) in the treatment of myelodysplastic syndromes. Therapeutics and clinical risk management. 2006;2(4):377-388.
8. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25 Suppl 3:iii57-69.
9. Center for Drug Evaluation and Research Approval Package for: Application Number 50-794 (Vidaza). United States of America: Food and Drug Administration; 2004: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/50-794_Vidaza_Approv.pdf. Accessed Diciembre 2015.
10. European public assessment report (EPAR) Online Summary. European Union: European Medicines Agency; 2009: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000978/human_med_001138.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true. Accessed Diciembre 2015.
11. Greenberg PL, Stone RM, Bejar R, et al. Myelodysplastic syndromes, version 2.2015. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2015;13(3):261-272.
12. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, 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. The Lancet. Oncology. 2009;10(3):223-232.






13. Killick SB, Carter C, Culligan D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology*. 2014;164(4):503-525.
14. Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Mielodisplásico. México: Centro Nacional de Excelencia y Tecnología en Salud. Secretaría de Salud; 2010: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/407_IMSS_10_Sindrome_mielodisplastico/EyR_IMSS_407_10.pdf. Accessed Diciembre 2015.
15. Azacitidine for the treatment of Myelodysplastic syndromes, chronic Myelomonocytic leukaemia and acute Myeloid leukaemia. Technology appraisal guidance. Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence; 2012: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta218/resources/azacitidine-for-the-treatment-of-myelodysplastic-syndromes-chronic-myelomonocytic-leukaemia-and-acute-myeloid-leukaemia-82600256379589>. Accessed Diciembre 2015.
16. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(10):2429-2440.
17. Kornblith AB, Herndon JE, 2nd, Silverman LR, et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(10):2441-2452.
18. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-376.
19. Veit CT, Ware JE, Jr. The structure of psychological distress and well-being in general populations. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1983;51(5):730-742.



IX. ANEXOS

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir al menos seis ciclos de azacitidina 75mg/m²/día por vía subcutánea durante siete días, seguido de un descanso de 21 días (ciclo de 28 días), debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

 <p>Diagnóstico/condición de salud</p>	Paciente adulto con diagnóstico de síndrome mielodisplásico.
<p>Grupo Etario</p>	Sin especificaciones relacionadas a la edad
 <p>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</p>	Ocho meses, luego reevaluación para definir respuesta y valorar la continuidad de uso.
 <p>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemograma, aspirado de médula ósea y/o biopsia de médula ósea, con o sin cariotipo de médula ósea que confirme diagnóstico de síndrome mielodisplásico. 2. Clasificación IPSS que se encuentra en riesgo Intermedio 2 o alto riesgo o IPSS-R intermedio, alto y muy alto. 3. No candidato a trasplante de progenitores hematopoyéticos o quimioterapia a altas dosis.
<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pruebas de función renal 2. Pruebas de función hepática 3. Pruebas de coagulación 4. Citometría de flujo (opcional) 5. Deshidrogenasa láctica

<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 002-IETSI-ESALUD-2015.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sobrevida total desde el inicio de enfermedad. 2. Sobrevida libre de progresión. 3. Evaluación de la respuesta aplicando los criterios de respuesta del IWGG 2006. 4. Evaluación de calidad de vida con el test de calidad de vida EORTC QLQ-C30 (versión 3) (Ver anexos). 5. Desarrollo de eventos adversos con el uso del medicamento.
--	---



ANEXO N° 2: Sistema pronóstico internacional de los síndromes mielodisplásicos (IPSS, por sus siglas en inglés International Prognostic Scoring System)

Características	Valor	Puntaje
	<5	0
Blastos en médula ósea (%)	5-9	0,5
	10-15	1
	16-20	1,5
	21-30	2
Cariotipo *	Bueno	0
	Intermedio	0,5
	Pobre	1
Citopenias**	0-1	0
	2-3	0,5

□* Cariotipo: Bueno: normal, -Y, del(5q), del (20q); Pobre: complejo (3 anomalías o alteraciones del cromosoma 7); Intermedio: otras anomalías

** Citopenia: definida como neutrófilos <1500/mm³, Hb<10g/dl y Plaquetas<100.000/mm³

Interpretación de resultados según el puntaje obtenido

Categoría de riesgo IPSS según puntaje	Puntaje Total	Sobrevida media*	Riesgo del 25% progresión a LMA (años)*
Riesgo bajo= 0□	0	5,7	9,4
Riesgo intermedio I= 0,5-1	0,5-1,0	3,5	3,3
Riesgo intermedio II= 1,5-2□	1,5-2,0	1,1	1,1
Riesgo alto= >2,5	≥2,5	0,4	0,2

* En ausencia de terapia

ANEXO N° 3: Sistema pronóstico internacional de los síndromes mielodisplásicos revisado (IPSS-R, por sus siglas en inglés Revised International Prognostic Scoring System)

Valor Pronóstico	Puntaje						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Citogenética	Muy buena	-	Buena	-	Intermedia	Pobre	Muy pobre
Blastos (%)	≤ 2	-	$>2 - <5$	-	5 - 10	> 10	-
Hemoglobina	≥ 10	-	8 - <10	<8	-	-	-
Plaquetas	≥ 100	50 - <100	< 50	-	-	-	-
ANC	$\geq 0,8$	$< 0,8$	-	-	-	-	-



Interpretación de resultados según el puntaje obtenido

Categoría de riesgo IPSS según puntaje	Puntaje Total	Sobrevida media*	Riesgo del 25% progresión a LMA (años)*
Riesgo muy bajo	$\leq 1,5$	8,8	No se alcanza
Riesgo bajo	$>1,5 - \leq 3,0$	5,3	10,8
Riesgo intermedio	$>3,0 - \leq 4,5$	3	3,2
Riesgo alto	$\geq 4,5 - \leq 6$	1,6	1,4
Riesgo muy alto	$>6,0$	0,8	0,7



ANEXO N° 4: Criterios de respuesta (IWG 2006)

Los parámetros deben mantenerse al menos 4 semanas:

1. Remisión completa:

- Médula ósea: $\leq 5\%$ blastos con maduración normal del resto de las líneas.
- Sangre periférica: Hb ≥ 11 g/dl, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/L$, blastos 0%.

2. Remisión parcial: los mismos criterios que en el caso de RC, salvo el porcentaje de blastos que $> 5\%$ (descenso $\geq 50\%$ respecto a antes de iniciar el tratamiento). La celularidad y la morfología no son relevantes

3. Enfermedad estable: no se consigue RC, ni RP, pero no hay evidencia de progresión durante > 8 semanas

4. Fallo: muerte durante el tratamiento o progresión de la enfermedad caracterizada por empeoramiento de las citopenias, incremento en el % de blastos de la MO o progresión a un subtipo FAB más agresivo/avanzado

5. Recaída: al menos 1 de los siguientes:

- Regreso al n° de blastos iniciales
- Descenso del 50% desde la máxima respuesta en la cifra de leucos y plaquetas
- Descenso de Hb $\geq 1,5$ g/dl o dependencia transfusional

6. Respuesta citogenética:

- Completa: desaparición de la anomalía cromosómica sin aparición de otras
- Parcial: reducción del 50%

7. Progresión de la enfermedad:

Según el recuento de blastos:

- $< 5\%$: incremento $\geq 50\%$ blastos a $> 5\%$
- 5-10%: incremento $\geq 50\%$ de blastos a $> 10\%$
- 10-20%: incremento $\geq 50\%$ de blastos a $> 20\%$
- 20-30%: incremento $\geq 50\%$ de blastos a $> 30\%*$

Alguno de los siguientes:

- Descenso de al menos 50% en la respuesta máxima en granulocitos o plaquetas
- Reducción en Hb ≥ 2 g/dl
- Dependencia transfusional

8. Evaluación de la supervivencia:

- Supervivencia global (SG): muerte por cualquier causa
- Supervivencia libre de evento (SLE): fracaso del tratamiento o muerte por cualquier causa
- Supervivencia libre de progresión (SLP): supervivencia hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por causa de SMD
- Muerte por SMD específica: muerte debida directamente al SMD.

