



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-DECITABINA/V1/22072014

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Decitabina (Dacogen®)

Fecha de publicación: 7 de agosto de 2014

La leucemia aguda mieloblástica (LAM) es la leucemia aguda más frecuente del adulto. Cada año se diagnostican en Europa unos 18.000 nuevos casos (1). La mediana de edad al diagnóstico es de 64-67 años y su incidencia aumenta con la edad. Según los datos del SEER (2) la incidencia por 100.000 habitantes es de 1 caso a los 20-24 años, de 6,6 entre los 60-64 años, de 10 a los 65-69 y de 14 entre los 70-74 años. La supervivencia a 5 años en pacientes <65 años es del 42% mientras que en los > 65 es del 5%. Es claro que se necesita mejorar el tratamiento en los pacientes mayores afectados de LAM.

Para la curación de la LAM, excepto para la leucemia promielocítica aguda, se requieren tratamientos intensivos que no son aplicables a pacientes de edad avanzada o con comorbilidades importantes. El 70% de los pacientes >65 años no reciben tratamientos intensivos y su supervivencia es de 2 meses (3). La definición de paciente mayor con LAM varía en los distintos estudios y revisiones, considerándose como tal el rango de edad de >60 a >70 años.

En la población de pacientes mayores con LAM no susceptibles de tratamientos intensivos o en aquellos pacientes con citogenética compleja o desfavorable las opciones de tratamientos son escasas y asociadas con resultados poco satisfactorios. Las guías internacionales del 2014 recomiendan tratamiento de soporte con transfusiones e hidroxiurea, o tratamiento activo sistémico con citarabina a dosis bajas, o agentes hipometilantes (azacitidina, incluyendo ya decitabina).

Un estudio fase III aleatorizado en pacientes con LAM no susceptibles de tratamientos intensivos, mayoritariamente >60 años (98% de los casos) mostró que las dosis bajas de citarabina subcutánea (20 mg, 2 veces al día durante 10 días) era superior a la hidroxiurea al obtener mejores tasas de remisiones (18% vs. 1%,  $P<0,0001$ ) y supervivencia (supervivencia al año del 25% y 10% respectivamente,  $P=0,0009$ ) (4). Hay que destacar que los pacientes con citogenética adversa no obtuvieron beneficio con la citarabina a dosis bajas, si bien es cierto que la citogenética no fue un criterio de estratificación en este estudio. Desde este estudio se considera a las dosis bajas de citarabina como el estándar del tratamiento no intensivo de la LAM.

Las alteraciones epigenéticas se consideran que son una parte esencial de las alteraciones de las células cancerosas (5). La metilación del ADN es uno de los cambios epigenéticos. La metilación del ADN se asocia con el control de la expresión de los genes. Las células de la LAM y de los síndromes mielodisplásicos (SMD) muestran hipermetilación. La azacitidina está autorizada, entre otros, para el tratamiento de pacientes adultos que no se consideran aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen leucemia mieloide aguda con 20 al 30% de blastos y displasia multilineal, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Actualmente se emplean en la práctica o están en desarrollo diversos medicamentos que

actúan a nivel de los cambios epigenéticos de diversas neoplasias. La decitabina es uno de ellos.

## DECITABINA (DACOGEN®)

Dacogen® está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos de 65 o más años de edad con diagnóstico reciente de LAM de novo o secundaria, según la clasificación de la OMS, que no son candidatos a quimioterapia de inducción convencional (6).

Su posología es de 20 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante 5 días consecutivos por ciclo. Decitabina se administra en perfusión intravenosa durante 1 hora. El ciclo se repetirá cada 4 semanas, en función de la respuesta clínica del paciente y de la toxicidad observada. Se recomienda tratar a los pacientes durante un mínimo de 4 ciclos. Sin embargo, hay que saber que se puede tardar más de 4 ciclos en conseguir una remisión parcial o completa.

## Farmacología

Decitabina (5-aza-2'-desoxicitidina), es un análogo del desoxinucleósido de citidina.

A dosis bajas, inhibe de forma selectiva las metiltransferasas del ADN predominando los efectos de la hipometilación de promotores génicos, que puede causar una reactivación de genes supresores tumorales, la inducción de diferenciación celular o la senescencia celular, seguida de la muerte celular programada (7).

## Eficacia

Para la indicación de tratamiento de LAM se dispone de los datos de los estudios DACO-016 (fase III) (8) y DACO-017 (fase II) (9).

Ambos estudios emplearon la dosificación de 20 mg/m<sup>2</sup> una vez al día en infusión de 1 hora durante 5 días por ciclo cada 4 semanas.

### Estudio DACO-016 (fase III) (8,9)

El uso de decitabina se investigó en un ensayo de Fase III abierto, aleatorizado y multicéntrico (DACO-016) en sujetos  $\geq 65$  años con diagnóstico reciente de LAM de novo o secundaria según la clasificación de la OMS, con citogenéticas de riesgo intermedio o alto. El tratamiento con decitabina ( $n=242$ ) se comparó con un tratamiento de elección (TE,  $n=243$ ) que consistió, dependiendo de la elección del paciente con asesoramiento del médico, en tratamiento solo de apoyo ( $n=28$ , 11,5%) o 20 mg/m<sup>2</sup> de citarabina por vía subcutánea una vez al día durante 10 días consecutivos, repetido cada 4 semanas ( $n=215$ , 88,5%). La variable principal del estudio fue la supervivencia global (SG). Como variable secundaria estudiada se incluyeron la tasa de remisiones completas [TRC + TRCp (RC con recuperación incompleta plaquetaria)], que se evaluó mediante una revisión de expertos independientes. Las variables terciarias incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Los pacientes fueron estratificados por edad (<70-  $\geq 70$ ), riesgo citogenético (intermedio-bajo) y estado funcional (ECOG 0,1- 2)

La mediana de SG en la población por intención de tratar (ITT) en el análisis planeado de la SG con fecha de corte de octubre de 2009 con aproximadamente un 81% de eventos, fue de 7,7 meses en los sujetos tratados con decitabina en comparación con 5,0 meses en los del grupo de TE (Hazard Ratio, 0,85; IC 95%: 0,69-1,04;  $p=0,1079$ ). La diferencia no alcanzó significación estadística. Un segundo análisis post-hoc con un mayor número de eventos (aproximadamente un 92%) en octubre de 2010 mostró diferencias significativas en SG a favor de la decitabina (7,7 meses frente a 5,0 meses, respectivamente; Hazard Ratio=0,82; IC 95%: 0,68-0,99,  $p=0,0373$ ). Dos análisis de sensibilidad realizados, censurando a los pacientes cuando recibían terapias modificadoras de respuesta

(DMT) o agentes hipometilantes, mostraron una reducción significativa de la mortalidad con decitabina en una magnitud similar al análisis principal. Los análisis de subgrupos, incluyendo los distintos estratos incluidos en la aleatorización, mostraron de manera general, la misma tendencia que el resultado en el total de la población. En este sentido, el subgrupo de pacientes con un porcentaje de blastos >30% y aquellos con LMA de novo mantuvieron la significación estadística en SG tanto en el momento del primer análisis como en el segundo análisis post-hoc.

En relación a las variables secundarias, se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de remisión completa (TRC + TRCp) a favor de los sujetos del grupo de decitabina, 17,8% (43/242), en comparación con el grupo de TE, 7,8% (19/243); diferencia entre los tratamientos del 9,9% (IC 95%: 4,07-15,83). La mediana del tiempo hasta la mejor respuesta y la mediana de la duración de la mejor respuesta en los pacientes que alcanzaron una RC o una RCp fueron de 4,3 y 8,3 meses, en el grupo de decitabina y de 3,7 y 12,9 meses en el grupo de TE, respectivamente. La SLP fue significativamente más prolongada en los sujetos del grupo de decitabina, 3,7 meses en comparación con los sujetos del grupo de TE, 2,1 meses; Hazard Ratio=0,75 (IC 95 %: 0,62-0,91).

#### Estudio DACO-017 (Fase II) (9)

Estudio abierto en 55 sujetos de más de 60 años con LMA según la clasificación de la OMS (blastos en médula  $\geq 20\%$ ), de novo o secundaria y con citogenética de riesgo intermedio o alto. La variable principal del estudio fue la tasa de remisiones completas (TRC), que se evaluó mediante una revisión de expertos independientes. La principal variable secundaria del estudio fue la SG. En el análisis por ITT, se observó una TRC del 23,6% (IC del 95%: 13,2-37) en 13/55 pacientes tratados con decitabina. La mediana de tiempo hasta la RC fue de 4,1 meses y la mediana de la duración de la RC, de 18,2 meses. La mediana de SG en la población por ITT fue de 7,6 meses (IC del 95%: 5,7-11,5). Estos datos son similares a los obtenidos en el ensayo clínico fase III DACO-016.

#### **Seguridad**

El análisis de seguridad se basa en la experiencia de 1.114 pacientes provenientes de 6 ensayos: 2 ensayos en pacientes con LAM (DACO-016 y DACO-017) y 4 ensayos realizados en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) (DACO-020, ID03-0180, D-0007, EORTC -06011) (7).

Las reacciones adversas identificadas con decitabina son numerosas, en concordancia con lo que cabe esperar de un fármaco citotóxico en el tipo de pacientes en los que se emplea. Los acontecimientos adversos descritos con desenlace fatal incluyen: infecciones (neumonía, infección urinaria, shock séptico, sepsis), citopenias (neutropenia febril, trombopenia, pancitopenia). Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 35\%$ ) notificadas durante el tratamiento con decitabina son pirexia (48%), anemia (38%) y trombocitopenia (41%). La neutropenia febril fue muy frecuente (34%).

En el grupo de tratamiento con decitabina, hubo una mayor interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos en mujeres que en hombres (43% vs. 32%).

El fármaco es bien tolerado en general y no se recomienda sistemáticamente el tratamiento previo para la prevención de las náuseas y los vómitos, pero puede administrarse en caso necesario.

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva grave o de cardiopatía clínicamente inestable fueron excluidos de los estudios clínicos y, por tanto, no se han establecido la seguridad ni la eficacia de la decitabina en estos pacientes.

En los estudios de LAM, los pacientes que recibieron decitabina tuvieron más infecciones, incluyendo los grados 3 y 4, que los

tratados con citarabina a bajas dosis. Las infecciones más frecuentes en el estudio DACO-016 fueron la neutropenia febril (25% ara-c vs 32% decitabina), la neumonía (19% ara-c vs 21% decitabina), y las infecciones urinarias. Igualmente las reacciones cutáneas fueron más frecuentes en los pacientes tratados con decitabina. Cabe destacar que en el estudio DACO-016 la exposición al medicamento en el grupo de pacientes que recibieron decitabina fue un 83% superior frente al grupo de pacientes que recibieron citarabina.

Se han notificado reacciones adversas graves relacionadas con hemorragias, algunas de las cuales tuvieron un desenlace mortal, como hemorragia en el sistema nervioso central (SNC; 2%) y hemorragia digestiva (2%), en el contexto de una trombocitopenia grave, en pacientes tratados con decitabina.

El resto de reacciones adversas fue similar a las encontradas en los tratados con citarabina a bajas dosis.

#### **DISCUSIÓN**

La autorización de decitabina para el tratamiento de pacientes >65 años con LMA no candidatos a quimioterapia de inducción convencional, se basa en los resultados del ensayo pivotal DACO-016, en el cual se comparó con el tratamiento elegido por el paciente, básicamente citarabina a bajas dosis. En relación al comparador utilizado, si bien tanto la elección del mismo como la dosis utilizada de citarabina se pueden considerar adecuados, podrían haberse utilizado también otras posibles posologías de este medicamento a la cuales citarabina ha demostrado una mejora significativa respecto a hidroxiurea en la supervivencia global, la tasa de remisiones y la duración de la respuesta (4).

Sin embargo, el aspecto metodológico reseñable es que el ensayo no alcanzó una diferencia significativa respecto al grupo control en el momento del análisis principal (80% de eventos), HR=0,85 (p=0,11). Es posible que este hecho se deba al tamaño muestral del estudio en vista de la tendencia de los datos en SG y los resultados positivos en tasa de respuesta y SLP, pero lo cierto es que sólo en el análisis post-hoc llevado a cabo un año después del análisis principal, con el 92% de muertes, se alcanzó la significación estadística [HR similar: 0,82 (0,68-0,99)]. De todo ello se puede desprender que existe cierta incertidumbre sobre la magnitud y la diferencia en SG de decitabina frente a citarabina a dosis bajas, si bien los análisis de sensibilidad pre-especificados llevados a cabo en este sentido (censurando a los pacientes con tratamientos posteriores que modifiquen la SG) mostraron resultados estadísticamente significativos, aunque debido a la naturaleza del análisis, se excluye a más de un tercio de los pacientes.

En relación a los análisis de subgrupos, a la hora de posicionar el medicamento se ha tratado de identificar alguna subpoblación donde el efecto de decitabina pudiera maximizarse. En este sentido, el subgrupo de pacientes donde los resultados de decitabina parecen ser consistentemente mejores en tanto en el primer análisis de supervivencia como en el segundo es en el de pacientes con un porcentaje de blastos >30% y en aquellos con LMA de novo. Sin embargo, la consistencia de estos datos viene dada por el segundo análisis post-hoc. Además, los resultados de eficacia por región geográfica muestran cierta variabilidad. De las cuatro regiones estudiadas, el Hazard Ratio para la supervivencia global fue en todas inferior a 1 (0,75-0,93) (a favor de decitabina, diferencias no significativas) excepto en el grupo de pacientes de Europa donde resultó ser 1,03 (0,62-1,72) (diferencia no significativa). En cualquier caso, se debe tener especial cautela en la interpretación de los análisis por subgrupos debido a su naturaleza exploratoria de los mismos.

La dosis y frecuencia de administración de decitabina son aspectos importantes a la hora de obtener la respuesta (10). Sin embargo, la posología es un tema actualmente no del todo resuelto. En concreto, aunque no hay comparaciones directas y a pesar de que el nivel de evidencia no es el mismo (un ensayo fase II y dos series de casos retrospectivos), la pauta de 10 días de tratamiento para LAM parece obtener mejores respuestas y supervivencias que la pauta de 5 días que aparece en ficha técnica (11-13). Por lo tanto, y teniendo en mente que la posología es punto esencial con este medicamento, se requieren más estudios para conocer cuál es la posología óptima.

Los dos hipometilantes autorizados, azacitidina y decitabina, tienen similitud a nivel molecular y de vías metabólicas de activación y actuación (14). Un 20-40% de la azacitidina se convierte intracelularmente en decitabina. No obstante la farmacología de la decitabina y azacitidina es distinta (10). La fosforilización intracelular necesaria para formar la molécula activa de cada compuesto se realiza mediante fosforilasas distintas. Clínicamente este hecho podría tener implicaciones. Así por ejemplo, en pacientes con SMD se ha descrito respuestas a la azacitidina en pacientes resistentes a la decitabina y al revés, respuestas con la decitabina en pacientes resistentes a la azacitidina (15,16), si bien no hay datos al respecto en pacientes con LMAN.

A diferencia del tratamiento convencional en el que la falta de remisión tras un ciclo se interpreta de forma muy desfavorable, con los agentes hipometilantes la respuesta suele requerir varios ciclos. Además, el control de la enfermedad y la prolongación de supervivencia no requieren necesariamente la obtención de remisión completa con estos agentes. Hay varias experiencias que apoyan esta afirmación (10,11, 17-19). Con los agentes hipometilantes pese a que las respuestas medidas como RC son bajas (15-20%) un porcentaje mayor de pacientes tienen aumentos clínicamente significativos de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos lo que les permite mantener una buena calidad de vida (14). Además, al igual que sucede con la citarabina SC, el tratamiento con los agentes hipometilantes es en principio ambulatorio, con pocos efectos tóxicos relacionados con el tratamiento lo que los convierte en una opción atractiva para el grupo de pacientes con LAM a los que va dirigidos. La evidencia más convincente que apoya esta afirmación la aporta el estudio retrospectivo del MD. Anderson en el que se comparan en 671 pacientes con LAM de novo, los resultados del tratamiento quimioterápico intensivo frente al tratamiento con agentes hipometilantes (azacitidina o decitabina) (19). Los agentes hipometilantes, pese a obtener una tasa de remisiones completas menores (28% vs. 42%), se asociaron a una tendencia a menor mortalidad precoz (a las 8 semanas) (11% vs. 18%) y a una similar supervivencia (mediana 6,5 vs. 6,7 meses). Al comparar los resultados de los dos hipometilantes empleados, la decitabina se asoció con una mejor mediana de supervivencia [8,8 vs. 5,5 meses vs. azacitidina ( $p=0,03$ )]. En relación al estudio pivotal de decitabina, si bien tal y como se ha comentado anteriormente existe incertidumbre respecto a la diferencia en SG de decitabina vs citarabina, teniendo en cuenta además los datos del resto de variables se considera que decitabina, comparada con el estándar actual de tratamiento no intensivo en pacientes con LAM (la citarabina a bajas dosis) produce un número significativamente mayor de respuestas y un aumento de la supervivencia libre de progresión. Respecto a la seguridad, decitabina es bien tolerado de manera general.

En SMD se comprobó también que el incremento de supervivencia no requiere necesariamente la obtención de una RC/RP. Cualquier paciente con mejoría hematológica mostró aumento de supervivencia (20).

Hay varias publicaciones que analizan el tratamiento de la LAM con azacitidina, siendo tres las más interesantes (18, 20-21). De estos

estudios solo el estudio francés incluyó LAM con >30% (21). Los otros dos estudios reanalizaron los casos inicialmente considerados SMD por criterios FAB pero que tras los nuevos criterios de OMS del 2008 se consideraron LAM, pero en todos estos casos los blastos fueron <30%. El estudio DACO-016 confirma que en la población evaluada hay más pacientes con recuento de blastos >30 (72% del total de pacientes incluidos). Además, es en este subgrupo de pacientes donde parece obtenerse mejores resultados con decitabina en términos de supervivencia global. No hay estudios aleatorizados de azacitidina en población exclusivamente con LAM a diferencia de la decitabina.

Silverman agrupó los 91 pacientes con LAM tratados con azacitidina e incluidos en tres estudios del CALGB (9221, 8921, 8421) (18). Obtuvieron respuesta el 10% (8% RP, 2% RC).

Del estudio original AZA-001 (20), se realizó un análisis separado de aquellos que cumplían los criterios de LAM de la OMS (21). Se compararon 55 LAM tratadas con azacitidina con 58 LAM tratadas con diversos tratamientos convencionales. Estos tratamientos fueron mejor terapia de soporte, citarabina dosis bajas o quimioterapia intensiva seleccionada por los investigadores antes de la aleatorización. Este último comparador no se encuentra en ningún estudio de decitabina. La supervivencia fue significativamente mayor en los tratados con azacitidina (24,5 meses vs. 16 meses), así como la supervivencia a 2 años (50% vs. 16%). Llama la atención la buena supervivencia del grupo control, 16 meses de mediana. El grupo control en el estudio de decitabina tuvo una mediana de supervivencia 3 veces inferior (5 meses). Evidentemente los pacientes con LAM del estudio de Fenaux et al, (20) tenían un porcentaje de blastos claramente inferiores al del estudio DACO-016 (23% vs. 46%) y no existía enfermedad secundaria a diferencia del estudio fase III de decitabina (8). Estas y otras características hacen difícilmente comparables los estudios y sus resultados.

En el trabajo de Thepot se analiza la experiencia francesa del uso compasivo de la azacitidina administrada para el tratamiento de 149 LAM previamente no tratadas no elegibles para tratamiento quimioterápico intensivo (21). Se debe tener en consideración que se trata de una serie de casos, cuya población tampoco es del todo comparable a la población incluida en el ECA pivotal de decitabina. La tasa de respuestas fue del 27,5% (15,5% CR/ 7%CRi/ 5%RP) con una mediana de supervivencia de 9,4 meses. La supervivencia global a 1 y 2 años fue del 38% y 17%. La supervivencia de los que obtuvieron respuesta (RC/RCi/RP) fue significativamente superior a los que no (al año 81% vs. 45%, a los 2 años 51% vs. 10%). En este caso, un 58% de los pacientes presentaba recuento de blastos en médula >30%, mientras que en el estudio DACO-016 este porcentaje fue del orden del 72%.

Los pacientes que progresan/fracasan a los tratamientos hipometilantes tiene un curso malo en breve plazo (22), con una mediana de supervivencia de 5.6 meses.

La comparación de los resultados de la decitabina en LAM con los obtenidos con la azacitidina no es posible ya que se trata de partida de poblaciones diferentes seleccionadas en base al porcentaje de blastos, claramente inferior en el caso de la azacitidina.

## CONCLUSIÓN

En base a la evidencia disponible, existe cierta incertidumbre en cuanto a las posibles diferencias en supervivencia global de decitabina en comparación con citarabina a dosis bajas en el tratamiento de pacientes con LAM, si bien decitabina ha demostrado superioridad frente a este comparador en las variables de tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión. En cuanto al perfil de seguridad, ambos tratamientos parecen similares.



Los datos disponibles provenientes de los estudios publicados no permiten establecer comparaciones entre decitabina y azacitidina, si bien, decitabina posee un mayor nivel de evidencia (basada en la ausencia de estudios aleatorizados de azacitidina en población exclusivamente con LAM) en pacientes mayores de 65 años con LAM de novo o secundaria.

Por todo lo anterior, la elección del tratamiento en estos pacientes debe llevarse a cabo de forma individualizada en función de las características de cada paciente y otros factores relevantes.

## REFERENCIAS

1. Rodríguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Ann Oncol.* 2007;18 Suppl 1:i3-i8.
2. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute: Disponible en: <http://seer.cancer.gov/> (acceso junio 2014)
3. Menzin J, Lang K, Earle CC, Kerney D, Mallick R. The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. *Arch Intern Med.* 2002;162(14):1597-603.
4. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer.* 2007;109(6):1114-24.
5. Plass C, Pfister SM, Lindroth AM, Bogatyrova O, Claus R, Lichter P. Mutations in regulators of the epigenome and their connections to global chromatin patterns in cancer. *Nat Rev Genet.* 2013;14(11):765-80.
6. Ficha Técnica de Dacogen disponible en : [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002221/WC500133569.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002221/WC500133569.pdf) (acceso mayo 2014)
7. EPAR de Dacogen disponible en : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002221/WC500133571.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002221/WC500133571.pdf) (acceso mayo 2014)
8. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2670-7
9. Fard AD, Hosseini SA, Shahjahani M, Salari F, Jaseb K. Evaluation of Novel Fetal Hemoglobin Inducer Drugs in Treatment of beta-Hemoglobinopathy Disorders. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2013;7(3):47-54.
10. Sauntharajah Y. Key clinical observations after 5-azacytidine and decitabine treatment of myelodysplastic syndromes suggest practical solutions for better outcomes. *ASH Education Program Book.* 2013;2013(1):511-21.
11. Bhatnagar B, Duong VH, Gourdin TS, Tidwell ML, Chen C, Ning Y, et al. Ten-day decitabine as initial therapy for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia unfit for intensive chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2014.
12. Ritchie EK, Feldman EJ, Christos PJ, Rohan SD, Lagassa CB, Ippoliti C, et al. Decitabine in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(9):2003-7.
13. Blum W, Garzon R, Klisovic RB, Schwind S, Walker A, Geyer S, et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(16):7473-8.
14. Griffiths EA, Gore SD. Epigenetic therapies in MDS and AML. *Adv Exp Med Biol.* 2013;754:253-83.
15. Borthakur G, Ahdab SE, Ravandi F, Faderl S, Ferrajoli A, Newman B, et al. Activity of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome previously treated with azacitidine. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(4):690-5.
16. Zeidan AM, Kharfan-Dabaja MA, Komrokji RS. Beyond hypomethylating agents failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Hematol.* 2014;21(2):123-30.
17. Thomas XG, Arthur C, Delaunay J, Jones M, Berrak E, Kantarjian HM. A Post Hoc Sensitivity Analysis of Survival Probabilities in a Multinational Phase III Trial of Decitabine in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(1):68-72.
18. 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.* 2006;24(24):3895-903.
19. Quintas-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, Brandt M, Faderl S, Pierce S, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood.* 2012;120(24):4840-5.
20. Fenaux P, Mufti GJ, 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.* 2009;10(3):223-32.
21. Thepot S, Itzykson R, Seegers V, Recher C, Raffoux E, Quesnel B, et al. Azacitidine in untreated acute myeloid leukemia: A report on 149 patients. *Am J Hematol.* 2014 Apr;89(4):410-6.
22. Kadia TM, Jabbour E, Kantarjian H. Failure of hypomethylating agent-based therapy in myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol.* 2011;38(5):682-92.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **Rafael de la Cámara**

Servicio de Hematología. Hospital de la Princesa, Madrid

### **Comunidad Autónoma de Andalucía**

#### **Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud**

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web [www.gencat.cat/catsalut](http://www.gencat.cat/catsalut).

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Este protocolo fármaco-clínico ha sido elaborado a petición de la Comisión Interministerial de Precios.