

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE DECITABINA: 5-AZA2'- DEOXICITIDINA PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

IP-12-011-015



Mayo 2011



La siguiente evaluación se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud, con el fin de decidir la incorporación de **Decitabina: 5-AZA-2'-Deoxicitidina (Dacogen®)** para el tratamiento del Síndrome Mielodisplásico al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de estos medicamentos al FTM en el contexto del Sistema Nacional Integrado de Salud. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Fecha de publicación: Mayo 2011.

Expediente de solicitud de incorporación: 662/2011

Declaración de conflictos de interés. Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a des@msp.gub.uy

Autor:	Elena Villamil	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Supervisor Científico:	Alicia Alemán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Coordinación General:	Ana Pérez Galán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Edición del documento:	Lucía M. Mussio	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.

Derechos de autor ©. Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

¿Cómo citar este informe?

Villamil E, Alemán A, Pérez-Galán A. *Eficacia y seguridad del uso de Decitabina: 5-AZA-2'-Deoxicitidina para el tratamiento del Síndrome Mielodisplásico.* IP-12-011-015, Mayo 2011. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.

CONTENIDO

CONTENIDO	2
RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
Aspectos epidemiológicos demográficos y sociales.....	4
Tecnología en estudio en el presente reporte.....	4
DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS EN EVALUACIÓN	5
Descripción de tecnologías alternativas.....	5
OBJETIVOS	6
METODOLOGÍA	6
Criterio para la selección de estudios presentados en este reporte	6
Criterio de selección.....	6
RESULTADOS	6
Comparación de Decitabina con mejor tratamiento de soporte (MTS):.....	6
Comparación de Decitabina con quimioterapia intensiva:	7
Comparación de los dos agentes hipometilantes (Decitabina y 5-azacitidina) entre sí.....	8
Eventos adversos.....	8
Evaluación de tecnologías por grupos científicos internacionales.....	8
Consideraciones económicas	8
DISCUSIÓN	9
CONCLUSIONES	9
BIBLIOGRAFÍA	10
ANEXO	11
CONTENIDO	2
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
Aspectos epidemiológicos demográficos y sociales.....	5
Tecnología en estudio.....	5
DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS EN EVALUACIÓN	6
Descripción de tecnologías alternativas.....	6
OBJETIVOS	7

METODOLOGÍA	7
Criterio para la selección de estudios presentados en este reporte	7
Criterio de selección.....	7
RESULTADOS	7
Comparación de Decitabina con mejor tratamiento de soporte (MTS):.....	7
Comparación de Decitabina con quimioterapia intensiva:	8
Comparación de los dos agentes hipometilantes (Decitabina y 5-azacitidina) entre sí	9
Eventos adversos.....	9
Evaluación de tecnologías por grupos científicos internacionales.....	9
Consideraciones económicas	9
DISCUSIÓN	10
CONCLUSIONES	10
BIBLIOGRAFÍA	11
ANEXO	12

RESUMEN

Introducción. Síndrome Mielodisplásico (*myelodysplastic syndrome*, SMD) se denomina a un grupo de afecciones que ocurren cuando se dañan las células productoras de sangre en la médula ósea. Su prevalencia es de 4.4 casos por cada 100.000 personas.

Objetivo. Determinar la eficacia y la seguridad de DECITABINA: 5-AZA-2'-DEOXICITIDINA, en el tratamiento del Síndrome Mielodisplásico, para su posible incorporación al FTM.

Metodología. La búsqueda de información científica se realizó accediendo a la base de Revisiones de la Colaboración Cochrane, en Pubmed, NICE, Centro de Revisiones y Diseminación de la Universidad de York (Database HTA) y se obtuvieron publicaciones derivadas de las referencias bibliográficas de las publicaciones encontradas por estos medios.

Resultados. Los estudios comparados con el mejor tratamiento de soporte indican que la Decitabina muestra, en algunos parámetros, un avance en el tratamiento del paciente con síndrome Mielodisplásico (mediana de supervivencia libre de progresión 6.6 meses versus 3.0 meses), aunque no modifica la Supervivencia Global. La evidencia publicada sobre eventos adversos indicó que el tratamiento con Decitabina muestra un porcentaje significativamente mayor de efectos secundarios al tratamiento comparado con el mejor tratamiento de soporte (neutropenia febril grado 3-4, 25% versus 7% con el MTS; hipoplasia, 14% versus 0% en el MTS). La comparación de Decitabina con tratamiento con quimioterapia se evaluó en un estudio no aleatorizado mostrando beneficios para la Decitabina en la supervivencia y en la mortalidad a 3 meses. Se encontró poca evidencia comparando la Decitabina a otros agentes hipometilantes, y una comparación indirecta con la 5-azacitidina favoreció a esta última.

Discusión. La evidencia obtenida del uso de la Decitabina en el SMD no mostró resultados concluyentes para varias de las medidas evaluadas hasta el presente, frente a otras alternativas médicas. Las investigaciones realizadas hasta ahora son escasas y en algunos casos no tienen la calidad necesaria para indicar una diferencia importante en el tratamiento con este fármaco.

Conclusión. Se considera que la evidencia existente es insuficiente hasta el momento para concluir sobre la eficacia de este fármaco en el tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos especialmente al compararlo con otros fármacos como ser los hipometilantes que también se han evaluado para su ingreso al FTM.

INTRODUCCIÓN

Síndrome Mielodisplásico (SMD) se denomina a un grupo de afecciones que ocurren cuando se dañan las células productoras de sangre en la médula ósea. Este daño causa bajos números de uno o más de los tipos de células sanguíneas (National Cancer Institute, www.cancer.gov).

Algunas de las células en la médula ósea son dañadas y presentan problemas para producir células sanguíneas, por lo tanto muchas de las producidas son defectuosas. El organismo destruye estas células anormales, dejando al paciente con bajos recuento de glóbulos, ya que no existen suficientes células normales (Hofmann y Koeffler, 2005).

En aproximadamente una tercera parte de los pacientes, el MDS puede progresar y convertirse en un cáncer de rápido crecimiento (leucemia mieloide aguda). En el pasado, el SMD fue llamado pre-leucemia o leucemia quiescente (smoldering). Debido a que la mayoría de los pacientes con SMD no padece leucemia, estos términos no son precisos y ya no se usan (American Cancer Society, www.cancer.org/Cancer/MyelodysplasticSyndrome).

Aspectos epidemiológicos demográficos y sociales.

Los Síndromes Mielodisplásico ocurren a una tasa de 4.4 casos por cada 10.000 habitantes (May cols, 2007). El número de nuevos casos diagnosticados cada año parece estar aumentando a medida que aumenta la edad promedio de la población, con un aumento de 30 por 100.000 por año en pacientes mayores de 70 años. Alrededor del 80% al 90% de todos los pacientes con SMD son mayores de 60 años. Es raro que ocurra en adultos jóvenes. La anomalía citogenética más importante en estos pacientes es la supresión del cromosoma 5q en 16-28% de los pacientes (Howlander N y cols, 2011)

El tratamiento previo con quimioterapia es el factor de riesgo más importante del Síndrome Mielodisplásico. Los pacientes que han sido tratados con ciertos medicamentos de quimioterapia tienen más probabilidades de padecer SMD. Cuando un SMD es causado por el tratamiento contra un cáncer, se le llama SMD secundario o SMD asociado a tratamiento.

Algunos de los medicamentos que pueden causar SMD incluyen: Mecloretamina (mostaza nitrogenada), Procarbazina, Clorambucil, Etopósido, Tenipósido, Ciclofosfamida (en un grado mucho menor), Doxorubicina (en un grado mucho menor) (American Cancer Society, www.cancer.org/Cancer/MyelodysplasticSyndrome). La combinación de estos medicamentos con radioterapia aumenta el riesgo aún más. El SMD secundario parece ser más común después del tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, del linfoma no Hodgkin o de la leucemia linfocítica aguda infantil. Se origina con menor frecuencia después del tratamiento de los cánceres de mama, de pulmón, de los ovarios, de testículos, del aparato digestivo o de otros cánceres. El SMD también se presenta en pacientes que han tenido trasplantes de células madre (trasplantes de médula ósea) debido a que estos pacientes reciben dosis muy altas de quimioterapia.

Tecnología en estudio

Agentes hipometilantes

Los agentes hipometilantes actúan sobre mecanismos epigenéticos (procesos que modifican la expresión de genes sin alterar la secuencia del ADN). La unión de grupos metilo a las cadenas de ADN (metilación) reduce la expresión de los genes contenidos en las zonas afectadas. En los SMD existe

hipermetilación de algunos genes protectores frente al cáncer, por lo que la reversión de este fenómeno es de interés terapéutico. Como estos fármacos son menos tóxicos que los agentes quimioterápicos citotóxicos que se emplean en otros tipos de cáncer, pueden administrarse a pacientes con SMD. Actúan además, destruyendo las células que se dividen rápidamente. Ejemplos de este tipo de medicamento incluye Azacitidina (Vidaza®) y Decitabina (Dacogen®). En algunos pacientes con SMD, estos medicamentos mejoran los recuentos sanguíneos, reducen la probabilidad de padecer leucemia e incluso pueden prolongar la vida. Sin embargo, estos medicamentos pueden causar efectos secundarios que deben ser tenidos en cuenta.

DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS EN EVALUACIÓN

Nombre comercial:	Dacogen®
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable
Vía de administración:	Intravenoso
Laboratorio:	Laboratorio Johnson & Johnson Uruguay S.A.
Indicaciones terapéuticas:	Tratamiento pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD).
Nº de registro MSP:	42113

Descripción de tecnologías alternativas

Quimioterapia convencional

La quimioterapia que se usa a menudo para el SMD y la leucemia mieloide incluyen Citaribina con Idarubicina, Citarabina con Topotecán, y Citarabina con Fludarabina (Lee ST y cols, 2001). Este tipo de tratamiento puede ayudar a algunos pacientes, pero ocasiona efectos secundarios graves. Las complicaciones de la quimioterapia pueden acelerar la muerte, particularmente en las personas de edad muy avanzada. A pesar de esto, este tratamiento es una opción para algunos pacientes con SMD avanzado.

Los efectos secundarios de la quimioterapia dependen del tipo y dosis de los medicamentos administrados, así como de la duración del tiempo que se administran. Los efectos secundarios comunes incluyen: caída del cabello, alteraciones de la mucosa oral, falta de apetito, náuseas y vómitos, bajos recuentos sanguíneos.

La mayoría de estos efectos secundarios son temporales y desaparecerán una vez concluido el tratamiento. La quimioterapia también puede dañar órganos como los riñones, el hígado, los testículos, los ovarios, el cerebro, el corazón y los pulmones. Si se producen efectos secundarios graves, es posible que se tengan que reducir o interrumpir los tratamientos de quimioterapia, al menos temporalmente.

Tratamiento de soporte

Se realiza el tratamiento sintomático de los efectos indeseables que se producen en la enfermedad especialmente la anemia. El tratamiento de la anemia en el SMD comprende dos modalidades: la transfusión de sangre y la administración de citoquinas hematopoyéticas.

OBJETIVOS

Determinar la eficacia y la seguridad Decitabina 5 AZA-2'-Deoxicitidina en el tratamiento del Síndrome Mielodisplásico, para su posible incorporación al FTM.

METODOLOGÍA

Criterio para la selección de estudios presentados en este reporte

La búsqueda de información comenzó con una búsqueda en la base de Revisiones de la Colaboración Cochrane, en Medline, NICE, centro de revisiones y diseminación de la universidad de York (Database HTA) y se obtuvieron publicaciones derivadas de las publicaciones encontradas mediante estos medios. La fecha de la última revisión bibliográfica de la literatura fue hecha fue 2/09/2011.

La estrategia de búsqueda en Medline fue: ("decitabine"[Supplementary Concept] OR "decitabine"[All Fields]) AND ("myelodysplastic syndromes"[MeSH Terms] OR ("myelodysplastic"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "myelodysplastic syndromes"[All Fields] OR ("myelodysplastic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "myelodysplastic syndrome"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])). En Cochrane se incluyeron los términos Decitabine AND myelodysplastic AND síndromes.

Criterio de selección

Los estudios incluidos en la revisión fueron ensayos clínicos randomizados donde se utiliza Decitabina 5-Aza-2'-deoxicitidina en el Síndrome Mielodisplásico. Adicionalmente, se incluyó la opción de meta-análisis.

Los estudios incluidos y el criterio de selección se presentan en el Anexo 1, Tabla 1.

RESULTADOS

Comparación de Decitabina con mejor tratamiento de soporte (MTS):

La evidencia consultada no mostró una diferencia significativa en sobrevida global en pacientes tratados con Decitabina comparado al mejor tratamiento de soporte (mediana 10.1 vs 8.5 meses, [HR], 0.88; 95% IC: 0.66 - 1.17 respectivamente), ni en la sobrevida libre de leucemia múltiple aguda (8.8 vs 6.1 meses, respectivamente; HR, 0.85; 95% IC: 0.64 - 1.12; P = 0.24). Por otro lado la mediana de sobrevida libre de progresión del SMD fue significativa en Decitabina versus MTS (6.6 versus 3.0 meses) (Lübbert *Met al*, 2011)

En otro estudio (Kantarjian *et al*, 2006), hubo una mayor tasa de respuesta total en el grupo de la Decitabina comparado al MTS que fue estadísticamente significativa (17% versus 0%) y el tiempo de transformación en leucemia mieloide aguda en pacientes con riesgo intermedio (Prognostic Scoring System 2) mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (12 meses con Decitabina versus 8 con MTS). Asimismo, en pacientes recién diagnosticados los resultados también fueron estadísticamente significativos favoreciendo el tratamiento con Decitabina (12.6 meses versus 9.4 meses en MTS).

Los únicos meta-análisis realizados en este tema son un meta-análisis original (Gurion *et al*, 2009) y una repetición y ampliación de dicho meta-análisis realizado por otro grupo científico (Kumar A *et al*, 2009). Ninguno de los dos meta análisis incluyen el estudio de Lubbert recientemente publicado por lo tanto hemos realizado una actualización del meta análisis de Kumar en la comparación Decitabina vs mejor terapia de soporte (incluyeron estudios de Kantarjian [2006] y Lubbert [2011]) obteniéndose los siguientes resultados:

Medida evaluada	Estudios	Participantes	Estadístico	Resultado
1.1 Respuesta total	2	403	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	29.91 [4.13, 216.68]
1.2 Respuesta parcial	2	403	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	15.04 [1.97, 115.01]
1.3 Mejoría hematológica	2	403	Odds Ratio	3.89 [1.74, 8.70]

Como puede apreciarse, los resultados indican un efecto favorable en la respuesta total, parcial y mejora hematológica de Decitabina comparado a la mejor terapia de soporte, aunque los intervalos de confianza son extremadamente amplios indicando una gran dispersión de los resultados.

Los meta análisis citados también presentan discrepancias en el efecto de Decitabine en la mortalidad asociada al tratamiento que deberá evaluarse con la actualización.

Los estudios comparados con el MTS indican que la Decitabina mostraría en algunos parámetros un avance en el tratamiento del paciente con SMD, aunque no modificaría la sobrevida total.

Comparación de Decitabina con quimioterapia intensiva:

Kantarjian *et al* realizaron un estudio comparativo no aleatorizado en el que evaluaron el efecto de la Decitabina en un grupo de pacientes con SMD comparado con una cohorte histórica de personas con SMD tratados con quimioterapia intensiva (este grupo tenía una mayor proporción de personas con más de 10% de blastos). La sobrevida en el grupo tratado con Decitabina fue de 22 meses, significativamente mayor que los 12 meses en los pacientes tratados con quimioterapia intensiva. El valor de la tasa de mortalidad a las 6 semanas y a los 3 meses (3% y 7% en pacientes tratados con Decitabina) fue estadísticamente menor comparada a la tasa en el grupo recibiendo el quimioterapia intensiva (6% a las 6 semanas y 23% a los 3 meses) ((Kantarjian HM *et al*, 2007).

Comparación de los dos agentes hipometilantes (Decitabina y 5-azacitidina) entre sí

La evidencia encontrada comparando ambos agentes hipometilantes fue escasa. Por un lado se publicó un meta-análisis (Gurion *Ret al*, 2009) donde se comparó la mortalidad relacionada al tratamiento con ambas drogas y mostro diferencias estadísticamente favoreciendo la 5-azacitidina.

La segunda evidencia (Kumar A *et al*, 2010) de comparación entre ambas drogas proviene de un meta-análisis con una comparación indirecta entre Decitabina y 5-azacitidina Este estudio mostro que la sobrevida total fue mejor en el caso de 5-azacitidina HR 0.63 (IC95% 0.46-0.85). A pesar de esto, no observaron una diferencia significativa entre ambas drogas en el tiempo para la transformación en leucemia mieloide aguda o la tasa de respuesta.

La evidencia comparando ambas drogas favorecería a la 5-azacitadina sobre la Decitabina, aunque la evidencia encontrada no fue robusta (comparación indirecta).

Eventos adversos

La evidencia publicada (Lübbert *Met al*, 2011) sobre eventos adversos indicó que el tratamiento con Decitabina muestra un porcentaje significativamente mayor de efectos secundarios al tratamiento (neutropenia febril grado 3/4 25% versus 7% con el MTS). El porcentaje de hipoplasia de 14% fue mayor que en el MTS de 0%.

Las infecciones grado 3/4 no mostraron diferencias entre ambos tratamientos (57% Decitabina versus 52% MTS).

Evaluación de tecnologías por grupos científicos internacionales

Se consideraron varias agencias de evaluación de tecnologías (NICE; INESS) pero ninguna evaluó aun la Decitabina para el tratamiento del SMD.

Consideraciones económicas

El Laboratorio aportó en el expediente del 3/3/2011 los siguientes datos económicos.

Tabla 1. Cuadro comparativo con los costos totales de tratamiento de los fármacos actualmente disponibles en el FTM

Fármaco	Presentación	Cantidad de viales por aplicación	Ciclos aprox.	Total aproximado de viales por tratamiento	Precio unitario s/impuestos en pesos uruguayos	Costo total Tratamiento anual s/impuestos en pesos uruguayos
Citarabina + Idarrubicina			1			\$ 49.196,00
Citarabina				14	\$ 3.514,00	
Idarrubicina				6	s/datos	
Citarabina en bajas dosis	100 mg	1	1	20	\$ 3.514,00	\$ 70.280,00
Metotraxato	500 mg	1	1	20	\$ 855,00	\$ 17.100,00
Dacogen			8	5		\$ 1.870.000

(\$/ampolla:
\$ 46.750)

Además del costo del fármaco, hay costos asociados con la infusión endovenosa de 1 hora por día durante 5 días, y los gastos de internación de día, durante 40 días (5 días x 8 ciclos).

Estimación de número de procedimientos por año: de acuerdo a la incidencia de Síndrome Mielodisplásico en EEUU, se estiman 3-12 pacientes nuevos cada 100.000 habitantes por año. Estimación de la prevalencia de la enfermedad en EEUU: 22-45/100.000/año. No se dispone de cifras adecuadas para nuestro medio.

DISCUSIÓN

La evidencia encontrada del tratamiento del Síndrome Mielodisplásico utilizando el fármaco Decitabina no muestra superioridad estadísticamente significativa en relación a la supervivencia global. Los estudios comparados con el MTS indican que la Decitabina mostraría en algunos parámetros un avance en el tratamiento del paciente con SMD, aunque no modificaría la supervivencia Global.

La evidencia publicada (Lübbert M et al, 2011) sobre eventos adversos indicó que el tratamiento con Decitabina muestra un porcentaje significativamente mayor de efectos secundarios al tratamiento. Caocci et al han evaluado la calidad de vida relacionada a la salud de varios pacientes con SMD incluidos en estudios prospectivos y reportan una mejoría en la misma en aquellos individuos tratados con 5-azacitidina y Decitabina (Caocci 2009).

CONCLUSIONES

Se considera que la evidencia existente es insuficiente hasta el momento para concluir sobre la eficacia de este fármaco en el tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos especialmente al compararlo con otros fármacos como ser los hipometilantes que también se han evaluado para su ingreso al FTM.

BIBLIOGRAFÍA

- American Cancer Society**, <http://www.cancer.org/Cancer/MyelodysplasticSyndrome/>
- Caocci G, La Nasa G, Efficace F.** Health-related quality of life and symptom assessment in patients with myelodysplastic syndromes. *Expert Rev Hematol.* 2009 Feb;2(1):69-80.
- Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P, Shpilberg O.** 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome--a systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2010 Feb;95(2):303-10.
- Hofmann WK, Koeffler HP.** Myelodysplastic syndrome. *Annu Rev Med.* 2005;56:1-16.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M y cols (eds).** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. (2011) National Cancer Institute, Bethesda.
- Kantarjian HM, O'Brien S, Huang X, Garcia-Manero G, Ravandi F, Cortes J, Shan J, Davisson J, Bueso-Ramos CE, Issa JP.** Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: comparison with historical experience. *Cancer.* 2007 Mar 15;109(6):1133-7.
- Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J, Aribi A, Garcia-Manero G, Jabbour E, Ravandi F, Cortes J, Davisson J, Issa JP.** Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome. *Cancer.* 2007 Jan 15;109(2):265-73.
- Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, Huang X, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Bueso-Ramos C, Ravandi F, Estrov Z, Ferrajoli A, Wierda W, Shan J, Davis J, Giles F, Saba HI, Issa JP.** Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood.* 2007 Jan 1;109(1):52-7.
- Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, Klimek V, Slack J, de Castro C, Ravandi F, Helmer R 3rd, Shen L, Nimer SD, Leavitt R, Raza A, Saba H.** Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer.* 2006 Apr 15;106(8):1794-803.
- Kumar A, List AF, Hozo I, Komrokji R, Djulbegovic B.** Decitabine versus 5-azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: adjusted indirect meta-analysis. *Haematologica.* 2010 Feb;95(2):340-2; author reply 343-4.
- Lee ST, Jang JH, Suh HC, Hahn JS, Ko YW, Min YH.** *Am J Hematol* 2001 Dec;68(4):237-45
- Lübbert M, Suciú S, Baila L, Rüter BH, Platzbecker U, Giagounidis A, Selleslag D, Labar B, Germing U, Salih HR, Beeldens F, Muus P, Pflüger KH, Coens C, Hagemeijer A, Eckart Schaefer H, Ganser A, Aul C, de Witte T, Wijermans PW.** Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol.* 2011 May 20;29(15):1987-96.
- Ma X, Does M, Raza A, et al.:** Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 109 (8): 1536-42, 2007

ANEXO

Tabla 2. Comparación de los estudios de Decitabina versus mejor tratamiento de soporte, quimioterapia intensiva y comparación indirecta con 5-azacitidina

Referencia	Estudio	Comparación	Medidas evaluadas	Resultado
Decitabina comparado con mejor tratamiento de soporte o quimioterapia intensiva				
J ClinOncol. 2011 May 20; 29(15): 1987-96.Epub 2011 Apr 11. PMID:21483003	ECA 233 pacientes (mediana 70 años, 60-90 años)	Rama de Decitabina: 15mg/ m ² ,i.v. durante 4 horas, 3 veces por día, durante 3 días in ciclos de 6 semanas	Sobrevida total Sobrevida libre de progresión Sobrevida libre de leucemia mieloide aguda	Sobrevida total con Decitabina no fue estadísticamente significativo comparado a mejor terapia de apoyo [Mediana 10.1 en Decitabina versus 8.5 meses en MTS; HR 0.88 (IC95% 0.66-1.17, p=0.38)]
Lübbert M, Suciú S, Baila L, Rüter BH, Platzbecker U, Giagounidis A, Selleslag D, Labar B, Germing U, Salih HR, Beeldens F, Muus P, Pflüger KH, Coens C, Hagemeyer A, Eckart Schaefer H, Ganser A, Aul C, de Witte T, Wijermans PW.	La mediana de tiempo entre diagnóstico de enfermedad y adjudicación de tratamiento en ECA: 3 meses	Rama comparativa: mejor tratamiento de soporte (MTS)	Transformación al año en leucemia mieloide aguda Respuesta completa al tratamiento Respuesta parcial al tratamiento Porcentaje de enfermedad estable Porcentaje de enfermedad progresiva Eventos adversos	Sobrevida libre de progresión estadísticamente más prolongada en Decitabina [Mediana 6.6 en Decitabina versus 3.0 meses en MTS; HR 0.68 (IC95% 0.52-0.88, p=0.004)] Sobrevida libre de leucemia mieloide aguda [Mediana 8.8 en Decitabina versus 6.1 meses en MTS; HR 0.85 (0.64-1.12; p=0.24)] Transformación al año en leucemia mieloide aguda fue significativamente menor en Decitabina (22% versus 33% en MTS p=0.36) Respuesta completa al tratamiento: 13% en Decitabina versus 0% en MTS Respuesta parcial: 6% en Decitabina versus 0% en MTS Enfermedad estable: 14% en Decitabina versus 22% en MTS Enfermedad progresiva: 29% en Decitabina versus 68% en MTS Respuesta que no se pudo evaluar igual en ambos grupos (8%) Eventos adversos: Hipoplasia: 14% en

				Decitabinaversus 0% en MTS Neutropenia febril grado 3/4: 25% en Decitabina versus 7% en MTS Infecciones grado 3/4: 57% en Decitabina versus 52% en MTS
Cancer. 2006 Apr 15;106(8):1794-803. PMID:16532500	ECA 170 pacientes	Rama de Decitabina: 15mg/ m2, i.v. durante más de 3 horas, 3 veces por día, durante 3 días in ciclos de 6 semanas (135mg/ m2 por ciclo)	Tasa de respuesta total Tiempo para progresión a leucemia mieloide aguda	Tasa de respuesta total: 17% en Decitabina versus 0% en MTS (p<0.001) Tiempo para progresión a leucemia mieloide aguda: En pacientes con riesgo intermedio (PrognosticScoringSystem 2): 12 meses en Decitabina versus 8 meses en MTS (p=0.03); En pacientes recién diagnosticados: 12.6 meses en Decitabina versus 9.4 meses en MTS (p=0.04)
Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, Klimek V, Slack J, de Castro C, Ravandi F, Helmer R 3rd, Shen L, Nimer SD, Leavitt R, Raza A, Saba H.		Rama comparativa: mejor tratamiento de soporte (MTS)		
Haematologica. 2010 Feb;95(2):303-10. Epub 2009 Sep 22. PMID: 19773261	Meta-analisis y revisión sistematica de tratamiento con Decitabina y con 5-azacitidina versus mejor tratamiento de soporte (MTS)	271 ECA, de los cuales solo 20 eran relevante a esta revisión + 1 resumen de una conferencia Finalmente sólo 4 estudios cumplieron los requisitos y fueron incluidos en el meta-análisis (952 pacientes estudiados entre 2002 y 2008) 2 estudios fueron de Decitabina y 2 estudios de 5-azacitidina	Sobrevida total al final del periodo estudiado Mortalidad a los 3 meses Tiempo de transformación en leucemia mieloide aguda o muerte Respuesta hematológica (total, completa, parcial o mejoría) definida según criterio de respuesta de International WorkingGroup Libre de transfusiones de células rojas Eventos adversos	Sobrevida total con Decitabina o 5-azacitidina (resultado de 3 ECA:782 pacientes: HR= 0.72, IC95% 0.60-0.85 Sobrevida total con Decitabina o 5-azacitidina versus MTS (3 ECA, 646 pacientes): HR=0.77, IC95% 0.64-0.92 Sobrevida total con Decitabina o 5-azacitidina versus baja dosis de citarabina (1 ECA, 94 pacientes): HR=0.38, IC95% 0.22-0.66 con Decitabina o 5-azacitidina versus quimioterapia intensiva (1 ECA, 42 pacientes): HR=0.76, IC95% 0.34-1.71 Sobrevida total con 5-azacitidina (resultado de 2 ECA:549 pacientes):HR= 0.67, IC95% 0.54-0.83 Sobrevida total con Decitabina (resultado de 1 ECA:233 pacientes):HR= 0.88, IC95% 0.66-1.17 Mortalidad a 3 meses (4
Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P, Shpilberg O.				

ECA): RR=0.99, IC95% 0.72-1.37; no significativa

Mortalidad relacionada al tratamiento (3 ECA):
Decitabina o 5-azacitidina versus MTS RR=7.27, IC95% 1.67-31.64

Tiempo a leucemia mieloide aguda o muerte con Decitabina o 5-azacitidina versus MTS (4 ECA): HR 0.69; IC95% 0.58-0.82

Tiempo a leucemia mieloide aguda o muerte con 5-azacitidina versus MTS (2 ECA): HR 0.54; IC95% 0.42-0.70

Tiempo a leucemia mieloide aguda o muerte con Decitabina versus MTS (2 ECA): HR 0.85; IC95% 0.66-1.07

Tasa de respuesta completa con Decitabina o 5-azacitidina versus MTS (4 ECA): RR 7.63; IC95% 1.41-41.17

Tasa de respuesta parcial con Decitabina o 5-azacitidina versus MTS (4 ECA): RR 6.01; IC95% 2.93-12.32

Mejoría hematológica con Decitabina o 5-azacitidina versus MTS (4 ECA): RR 3.06; IC95% 1.09-8.6

Respuesta total (incluyendo los resultados anteriores) con Decitabina o 5-azacitidina versus MTS (4 ECA): RR 5.72; IC95% 1.60-20.39.

Las tasas de respuesta no fueron diferentes cuando se consideraron las dos drogas por separado.

No hubo diferencia significativa en transfusiones de glóbulos rojos entre tratamiento con Decitabina o 5-azacitidina y MTS (4 ECA): RR 10.65; IC95% 0.29-388.82

Eventos adversos:
Frecuencia de eventos adversos grado 3/ 4 con Decitabina o 5-azacitidina

			versus MTS (3 ECA): RR 1.21; IC95% 1.10-1.33 No hubo diferencia significativa en eventos adversos entre ambas drogas Tasa de neutropenia febril con Decitabina o 5-azacitidina versus MTS (2 ECA): RR 8.93; IC95% 1.29-62.07
Haematologica. 2010 Feb;95(2):340-2; author reply 343-4. Epub 2009 Oct 22. No abstract available. PMID:19850902 Kumar A, List AF, Hozo I, Komrokji R, Djulbegovic B.	Crítica de meta-análisis de Gurionet al (2010)	La columna a la derecha muestra las diferencias que se critican del meta-análisis de Gurionet al.	Sobrevida total corregida (4 ECA, 952 pacientes): HR=082; IC95% 0.64-1.06 Sobrevida total Decitabina versus MTS (2MTS, 403 pacientes): HR= 0.98; IC95% 0.81-1.18 Mortalidad relacionada al tratamiento (4 ECA, 952 pacientes): Decitabina o 5-azacitidina versus MTS RR=2.47, IC95% 0.48-12.73
Comparación indirecta entre 5-azacitidina y Decitabina			
Haematologica. 2010 Feb;95(2):340-2; author reply 343-4. Epub 2009 Oct 22. No abstract available. PMID:19850902 Kumar A, List AF, Hozo I, Komrokji R, Djulbegovic B.	Meta-análisis: comparación indirecta de Decitabina y 5-azacitidina		Sobrevida total de 5-azacitidina versus Decitabina: 0.63; IC95% 0.46-0.85 No encontraron diferencia significativa entre ambas drogas en tiempo a transformación en leucemia mieloide aguda o muerte: HR 0.85; IC95% 0.59-1.23 Tasa de respuesta: RR 0.716; IC95% 0.372-1.375 (al incluir el número de los pacientes que no respondieron) Mortalidad relacionada al tratamiento entre las dos drogas: RR 1.026; IC95% 0.01-102.118