



## Índice

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada .....	2
2. Descripción de la enfermedad.....	3
3. Tratamiento de referencia de la patología.....	4
4. Evaluación de la eficacia y seguridad .....	5
5. Puntos clave.....	12
6. Referencias .....	13
7. Anexos .....	15

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de evidencias sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo, servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéuticos de estos fármacos.

## 1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

En Julio de 2012, decitabina (Dacogen®) recibió la opinión positiva de la EMA<sup>1</sup> para el tratamiento de pacientes ≥ 65 años con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) no candidatos a quimioterapia de inducción convencional.

**Tabla 1. Características del medicamento evaluado.**

<b>Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC</b>	Decitabina (Dacogen®). L01BC08.
<b>Mecanismo de acción</b>	Análogo de la citidina desoxinucleósida que inhibe de forma selectiva las metiltransferasas del ADN en dosis bajas, lo que produce 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.
<b>Indicación aprobada</b> (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento de pacientes adultos ≥ 65 años con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda <i>de novo</i> o secundaria, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que no son candidatos a quimioterapia de inducción convencional <sup>2, a</sup> .  ( <i>European Medicine Agency (EMA), 19/07/2012</i> )
<b>Posología recomendada</b>	<u>Ciclo de tratamiento</u> <sup>2</sup> : 20 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal /día, durante 1 hora, durante 5 días consecutivos <sup>b</sup> (un total de 5 dosis por ciclo de tratamiento). 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 <sup>c</sup> .
<b>Vía de administración</b>	Perfusión intravenosa.
<b>Presentación</b>	Vial, 50 mg (polvo para concentrado para solución para perfusión).
<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	Janssen Cilag International NV.

<sup>a</sup> Este fármaco obtuvo la consideración de medicamento huérfano en junio de 2006<sup>3</sup>.

<sup>b</sup> La dosis diaria total no debe superar los 20 mg/m<sup>2</sup> y la dosis total por ciclo de tratamiento no podrá ser mayor de 100 mg/m<sup>2</sup>.

<sup>c</sup> Se puede tardar más de 4 ciclos en conseguir una remisión parcial o completa. El tratamiento puede ser continuado mientras el paciente muestre respuesta, siga beneficiándose o presente enfermedad estable, es decir, en ausencia de progresión aparente. Si después de 4 ciclos, los valores hematológicos del paciente no han regresado a los valores previos al primer tratamiento o si aparece progresión de la enfermedad, se considerará que el paciente no ha respondido y se deberán considerar opciones terapéuticas alternativas.

## 2. Descripción de la enfermedad

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad caracterizada por la proliferación clonal de precursores mieloides, incapaces de diferenciarse en células maduras. Estos mieloblastos se acumulan en médula ósea, sangre periférica y otros tejidos. Como consecuencia del excesivo crecimiento y acumulación de células inmaduras, se produce anemia, trombocitopenia y neutropenia. La presentación clínica de la enfermedad está relacionada con esta hematopoyesis inefectiva, caracterizándose por la aparición de signos y síntomas de fatiga, hemorragia, infecciones y fiebre<sup>4</sup>.

La LMA es la leucemia aguda más frecuente en el adulto. Su incidencia anual en adultos europeos es de 5-8 casos por 100.000 individuos, aunque ésta experimenta un fuerte incremento en la población mayor de 70 años, donde alcanza los 15-25 casos por 100.000 individuos y año. La cifra de mortalidad anual se sitúa en 4-6 casos por 100.000 individuos<sup>4</sup>. La supervivencia a 5 años en pacientes < 65 años es del 42% mientras que en los > 65 es del 5%.

Entre los factores pronósticos de la enfermedad se distinguen aquellos relacionados con las características del paciente (edad, estado funcional y presencia de comorbilidades) y aquellos relacionados con las características de la leucemia (recuento de leucocitos, síndrome mielodisplásico previo, tratamiento citotóxico previo, y cariotipo o características moleculares específicas de las células leucémicas en el momento del diagnóstico). Los primeros predicen la mortalidad asociada al tratamiento, mientras que los segundos predicen la resistencia al mismo<sup>5</sup>.

En los pacientes mayores la prevalencia de cariotipos desfavorables y antecedentes de trastornos mielodisplásicos/mieloproliferativos es más alta, así como la incidencia de resistencia a múltiples fármacos, siendo también más frecuente la presencia de comorbilidades que pueden condicionar la tolerabilidad al tratamiento intensivo. El cariotipo representa el factor pronóstico más importante para predecir la tasa de remisión, la recaída y la supervivencia global. Los pacientes mayores tienen una mayor prevalencia de citogenética desfavorable. La tasa de supervivencia a los 5 años para estos pacientes es del 5%<sup>6</sup>.

Existe una relación inversa entre la edad y la probabilidad de recibir quimioterapia de inducción, ya que las personas mayores tienen una baja supervivencia en gran medida debido a la alta tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento, que es de un 25%<sup>7</sup>.

### 3. Tratamiento de referencia de la patología

Según las guías de práctica clínica (GPCs) internacionales<sup>4-8</sup> más recientes el tratamiento intensivo de inducción de la LMA más consensuado es el régimen 7+3, con una dosis estándar de citarabina (100-200 mg/m<sup>2</sup>) en infusión continua durante 7 días, seguido de antraciclinas (Idarubicina 12 mg/m<sup>2</sup> ó daunorubicina 90 mg/m<sup>2</sup>) durante 3 días, o viceversa, antraciclinas seguido de citarabina (régimen 3+7).

Otro esquema de tratamiento empleado es el régimen HIDAC, consistente en altas dosis de citarabina (2 g/m<sup>2</sup> durante 6 días consecutivos ó 3 g/m<sup>2</sup> durante 4 días alternos) seguido de antraciclinas (Idarubicina 12 mg/m<sup>2</sup> ó daunorubicina 60 mg/m<sup>2</sup>) durante 3 días.

Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con comorbilidad significativa, con frecuencia no toleran un tratamiento intensivo. El tratamiento de elección en estos pacientes es la terapia de soporte (TS) (hidroxiurea, transfusiones) o tratamiento paliativo sistémico, con citarabina a dosis bajas o azacitidina.

Se realizó una búsqueda (17 de noviembre de 2014) de GPCs de los últimos cinco años en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines International Network (GIN)* y en las páginas webs de las sociedades científicas correspondientes (sociedades científicas americana, británica y española). Se utilizaron términos libres. A continuación, se detalla el tratamiento de elección para la LMA en pacientes adultos  $\geq 65$  años con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda *de novo* o secundaria, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, que no son candidatos a quimioterapia de inducción convencional.

- **Acute myeloblastic leukaemias in adult patients. ESMO (2013)<sup>4</sup>:** las opciones de tratamiento que plantea la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) son administrar al paciente TS o quimioterapia paliativa con azacitidina, citarabina a dosis bajas o decitabina (Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B).
- **National Comprehensive Cancer Network. NCCN v1. 2015. Acute myeloid leukemia (2014)<sup>8</sup>:** las opciones de tratamiento para pacientes no candidatos a un régimen de inducción convencional son entrada en un ensayo clínico, quimioterapia con azacitidina, citarabina a dosis bajas o decitabina o TS (Nivel de evidencia 2, grado de recomendación A).

## 4. Evaluación de la eficacia y seguridad

### Metodología

Para identificar la evidencia disponible en los últimos tres años sobre eficacia y seguridad de decitabina, se realizó una búsqueda bibliográfica, con fecha de 18 de noviembre de 2014, en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* y *MEDLINE* (a través de *Pubmed*). Se utilizaron términos libres.

Además, se realizó una búsqueda manual en agencias reguladoras como la *European Medicines Agency (EMA)* (para localización del EPAR) y *Food and Drug Administration (FDA)* (en su defecto) y de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) como el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, y *National Horizon Scanning Centre (NHSC)*.

De forma general, los diseños de los estudios a seleccionar fueron los que se indican a continuación, en el siguiente orden: informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos pivotaes (ECAs en fase III).

Un único evaluador realizó la selección de los artículos, y dos evaluadores llevaron a cabo la lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

Para evaluar la calidad metodológica de los ECA seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane<sup>9</sup>.

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, el comparador/es óptimos, las variables de resultados y los diseños a considerar.

**Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D)**

(*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

<b>Población</b>	Pacientes con edad $\geq 65$ años, con leucemia mieloide aguda, no candidatos a quimioterapia de inducción convencional.
<b>Intervención</b>	Decitabina.
<b>Comparador (es) más apropiado (s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citarabina a dosis bajas.</li> <li>• Azacitidina.</li> </ul>
<b>Resultados de eficacia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia global.</li> <li>• Supervivencia libre de evento.</li> <li>• Supervivencia libre de recaída.</li> <li>• Tasa de respuesta.</li> <li>• Duración de la remisión completa.</li> <li>• Supervivencia libre de progresión.</li> </ul>
<b>Resultados de seguridad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos.</li> <li>• Eventos adversos graves.</li> </ul>
<b>Diseño</b>	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos pivotaes (ECAs en fase III).

## Comentarios:

- **Comparadores:**

El tratamiento estándar más aceptado por las GPCs más recientes (NCCN y ESMO) para el tratamiento de la LMA en pacientes no candidatos a quimioterapia de inducción convencional por presentar comorbilidades o edad avanzada, es citarabina a dosis bajas por vía subcutánea, por lo que se considera el comparador activo más adecuado.

Otro comparador activo adecuado, que también está autorizado en LMA, y que se refleja en las guías antes citadas, es azacitidina, si bien no existe ningún ensayo hasta la fecha que compare directamente decitabina con azacitidina.

Otra alternativa de tratamiento sería hidroxiurea, aunque no tiene indicación en LMA. Las GPCs citan este fármaco dentro de la TS debido a que se utiliza de forma concomitante a los fármacos anteriores al inicio del tratamiento en los casos en que es necesario obtener un rápido descenso de la leucocitosis. En el ensayo pivotal de decitabina se permite administrar a los pacientes hidroxiurea durante los 15 primeros días del primer ciclo, de forma concomitante al tratamiento activo.

La TS, enfocada a paliar síntomas de la enfermedad como la neutropenia, anemia y trombocitopenia, así como reacciones adversas derivadas del tratamiento activo (infecciones, etc), es uno de los comparadores del ensayo pivotal de decitabina, y también es recogido por la mayoría de GPCs.

La TS (donde se incluye hidroxiurea) no se debe considerar un comparador activo adecuado, al ser, en la mayoría de los casos, utilizada como terapia concomitante a los fármacos activos (decitabina, citarabina, azacitidina) contra la enfermedad.

- **Variables:**

El informe del *National Horizon Scanning Centre*<sup>10</sup> sobre decitabina en LMA indica que la variable principal que se debe medir es la supervivencia global, y como variables secundarias destaca la tasa de respuesta, la duración de la remisión completa, la supervivencia libre de evento, la supervivencia libre de recaída y la supervivencia libre de progresión.

## Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron un total de 219 artículos (11 en Cochrane Library, 0 en CRD y 208 en MEDLINE).

No se han localizado informes de evaluación de otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas o metaanálisis que evalúen decitabina en las indicaciones señaladas anteriormente. Sólo el estudio DACO-01611 responde a nuestra pregunta de investigación, por tanto, para el análisis de la eficacia y seguridad se exponen a continuación los datos del ECA pivotal DACO-016 (Kantarjian et al. 2012)<sup>11</sup> en 3 tablas, la primera con las características del estudio (tabla 3), la segunda con los resultados para las variables de eficacia consideradas (tabla 4), y la tercera con los resultados de seguridad (tabla 5). Asimismo, se incluye la Figura 1 que recoge un análisis de subgrupos. Por otra parte se incluye información adicional extraída del informe EPAR<sup>12</sup>.

La evaluación de la calidad metodológica del estudio incluido se detallará en el Anexo I.

**ECA pivotal: Kantarjian et al. 2012<sup>11</sup>**

**Tabla 3. Características del ECA pivotal.**

<b>Estudio</b>	Decitabina para Leucemia Mieloide Aguda en pacientes mayores de 65 años de nuevo diagnóstico o secundaria según la clasificación de la OMS, con citogenéticas de riesgo intermedio o alto. (DACO-016)
<b>Diseño</b>	Fase III, abierto, multicéntrico, aleatorizado, controlado frente a tratamiento activo o TS. Los pacientes se estratificaron según edad, riesgo citogenética y ECOG <i>Performance Status</i> (PS).
<b>Duración</b>	Reclutamiento de pacientes: Enero 2006-Octubre 2009. Fecha del último análisis: Octubre 2010.
<b>Hipótesis</b>	Superioridad. Los pacientes tratados con decitabina obtendrán un aumento del 25 % en la supervivencia global con respecto al brazo control (8 meses en el grupo de tratamiento vs 6 meses en el grupo control).
<b>Grupo tratamiento</b>	Decitabina 20 mg/m <sup>2</sup> por infusión intravenosa durante 1 hora una vez al día durante 5 días consecutivos cada 4 semanas.
<b>Grupo control</b>	TS o citarabina 20 mg/m <sup>2</sup> por inyección subcutánea cada 24 h durante 10 días consecutivos repetidos cada 4 semanas.
<b>VARIABLES EVALUADAS</b>	Supervivencia Global (SG) (variable principal). Tasa de remisión completa*(RC). Duración de la respuesta. Supervivencia libre de progresión. Supervivencia libre de eventos (SLE). Supervivencia libre de recaída (SLR).
<b>Descripción del análisis</b>	La muestra calculada daba un poder de más del 80% con un error alfa de 0,05 para detectar un aumento en la supervivencia global del 25 % en el grupo de tratamiento con respecto al grupo control. La supervivencia global fue calculada con el método de Kaplan-Meier y se compararon los datos usando el test de <i>log-rank</i> estratificado. El <i>hazard ratio</i> fue obtenido mediante un modelo de regresión de Cox ajustado para estratificación. Las tasas de remisión completa fueron comparadas con el test exacto de Fisher. Análisis según ITT.
<b>Criterios de Inclusión</b>	≥ 65 años, LMA de novo o secundaria (≥ 20 % de blastos) con riesgo citogenético alto o intermedio, ECOG PS leucocitos ≤ 40.000/mm <sup>3</sup> , función hepática y renal conservada y esperanza de vida ≥ 12 semanas.
<b>Criterios de Exclusión</b>	Leucemia aguda promielocítica, anormalidades genéticas t(8:21) o inv (16), afectación del SNC, enfermedad maligna activa, angina inestable o insuficiencia cardíaca congestiva grado 3/4 de la <i>New York Heart Association</i> , comorbilidades o disfunción orgánica, médula ósea no aspirable, infección no controlada, VIH, no ser candidatos a trasplante de médula ósea o de células madres en las 12 semanas previas a la randomización, no haber recibido quimioterapia (excepto hidroxiurea) en las 4 semanas previas o radioterapia en las 2 semanas previas.
<b>Características basales (grupo tratamiento vs grupo control)</b>	Edad (mediana) (años): 73 vs 73 Sexo (masculino) (%): 56,6 vs 62,1 ECOG PS (%): 0-1: 76% vs 75,3 2: 24 vs 24,7 Tipo de LMA (%): De novo: 64 vs 64,6 Secundaria: 36 vs 34,6 Riesgo citogenético (%): Intermedio: 63,1 vs 63,6



	Alto: 36,1 vs 36
<b>Tratamiento</b>	<p>242 pacientes en el grupo de decitabina y 243 en el grupo control recibieron, atendiendo a las preferencias de los pacientes con asesoramiento médico, TS o citarabina (el 11,5 %, 28 pacientes recibieron TS y el 88,5 %, 215 pacientes recibieron citarabina).</p> <p>En el primer corte de datos (octubre de 2009) 31 pacientes (12,8%) en el grupo de decitabina y 15 pacientes (6,2%) en el grupo control aún estaban recibiendo la medicación de estudio. El 87,2 % de los pacientes había suspendido el tratamiento en el grupo de decitabina y el 93,8 % en el grupo control, siendo la progresión de la enfermedad la causa más común. En el segundo corte de datos (octubre 2010) permanecía en el estudio el 2,9 % en el grupo de decitabina y el 1,2 % en el grupo control, siendo de nuevo la causa más común de suspensión del tratamiento, la progresión de la enfermedad (36 %) seguida por los eventos adversos (33 %). Los pacientes recibieron la medicación durante más tiempo en el grupo de decitabina (4,4 vs 2,4 meses).</p>
*: Tasa de remisión completa: remisión completa morfológica + remisión completa morfológica con recuperación incompleta del recuento plaquetario.	

**Tabla 4. Resultados de eficacia del ECA pivotal.**

Variable	Decitabina (n=242) Mediana (IC 95%)	Control (n=243) Mediana (IC 95%)	RR, OR o HR (IC95%; p)
<b>SG (meses) (corte de 2009, 81% eventos)</b>	7,7 (6,2-9,2)	5 (4,3-6,3)	HR: 0,85 (0,69-1,04; p:0,1079)
<b>SG (meses) (corte de 2010, 92% eventos)</b>	7,7 (6,2-9,2)	5(4,3-6,3)	HR: 0,82 (0,68-0,99; p: 0,0373)
<b>SG análisis de sensibilidad preespecificado</b>	8,5 (6,5-9,5)	5,3 (4,3-6,7)	0,8 (0,64-0,99; p:0,044)
<b>Tasa de RC (%)</b>	43 (17,8 %)*	19 (7,8%)*	OR: 2,5 (1,4-4,78; p:0,001)
<b>Duración de la respuesta (meses)</b>	12,9 (4,2-NA)	8,3 (6,2-11,4)	ND
<b>SLE (meses)</b>	3,5 (2,57-4,1)	2,1 (1,9-2,8)	HR: 0,75 (0,62-0,90; p: 0,0025)
<b>SLP (meses)</b>	3,7 (2,7-4,6)	2,1 (1,9-3,1)	HR: 0,75 (0,32-0,91; p: 0,0031)
<b>SLR en pacientes con RC con recuperación del recuento plaquetario (meses)</b>	8,3 (4,6-11,4)	6,7 (2,9-13,4)	ND

SG: Supervivencia global, RC: Respuesta completa, SLE: Supervivencia libre de eventos, SLP: Supervivencia Libre de Progresión, SLR: Supervivencia libre de recaídas, RR: riesgo relativo, OR: *odds ratio*, HR: *hazard ratio*. IC: intervalo de confianza. NA: No alcanzado. ND: No disponible.  
\*: n (%)

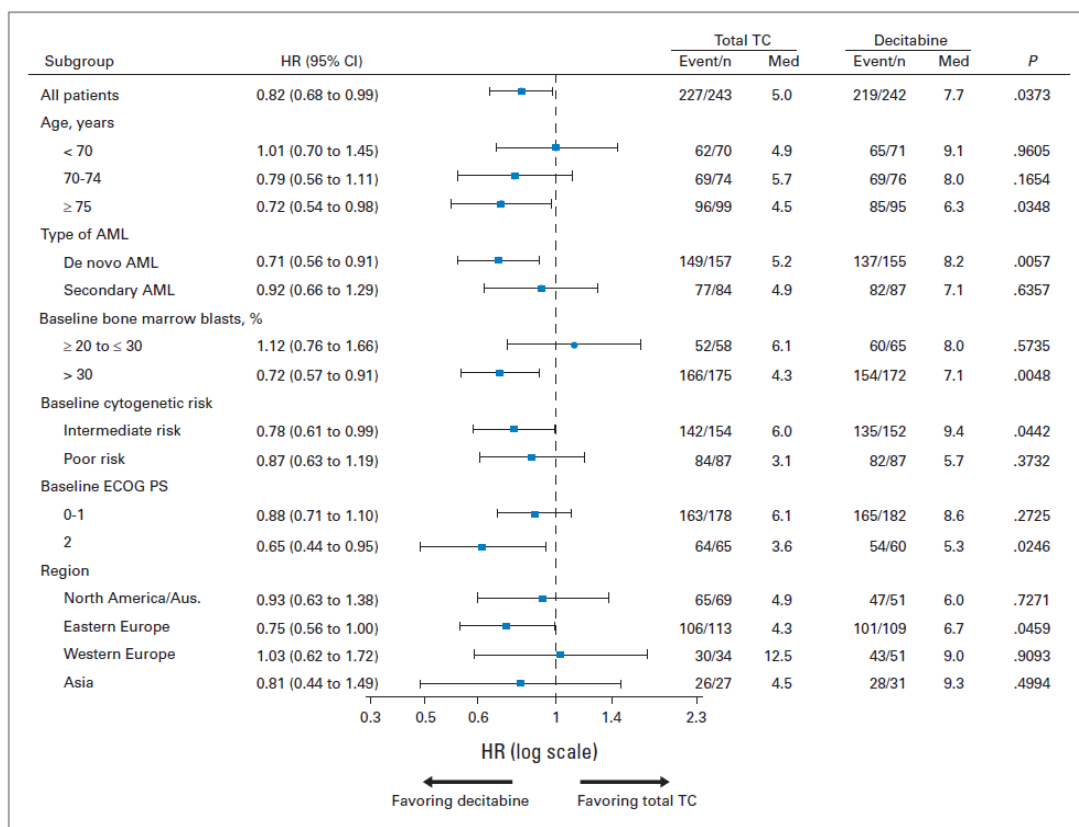
**Análisis de subgrupos:** Decitabina parece aportar más beneficios en aquellos pacientes más mayores ( $\geq 75$  años) con peor estado basal (ECOG=2) con LMA de novo, y con  $> 30$  % de blastos en médula ósea al diagnóstico. En la figura 1 podemos ver el resultado de la variable principal de eficacia, SG, en los diferentes subgrupos.

Tabla 5. Resultados de seguridad del ECA pivotal.

	Evento adverso grado 3-4				Evento adverso severo			
	Decitabina (n: 238)		Grupo control* (n:237)		Decitabina (n:238)		Grupo control* (n:237)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Cualquier efecto adverso</b>	221	93	204	86	190	80	162	68
Trombocitopenia	95	40	77	32	21	9	11	5
Anemia	80	34	60	25	15	6	12	5
Neutropenia febril	76	32	51	22	57	24	33	14
Neutropenia	76	32	42	18	15	6	12	5
Leucopenia	47	20	20	8	ND	ND	ND	ND
Neumonía	51	21	43	18	48	20	36	15
Bronconeumonía	10	4	12	5	9	4	12	5
Progresión de la enfermedad	43	18	48	20	27	11	31	13
Deterioro físico general	30	13	38	16	15	6	14	6
Pirexia	24	10	20	8	23	10	20	8
Hipotasemia	27	11	24	10	ND	ND	ND	ND
Disnea	16	7	14	6	ND	ND	ND	ND
Sepsis	ND	ND	ND	ND	15	6	10	4
Shock séptico	ND	ND	ND	ND	15	6	8	3

\*: Se dan los resultados del total de pacientes del grupo control: tratados con citarabina + tratados con TS.  
ND: No disponible.

Figura 1. Resultados de supervivencia global en subgrupos.



La mayoría de los pacientes ( $\geq 97\%$ ) sufrieron al menos un evento adverso. El 74 % de los pacientes asignados al grupo de decitabina sufrieron eventos adversos relacionados con la medicación de estudio (59 % grado 3-4) frente al 73 % (55 % grado 3-4) de los pacientes tratados con citarabina. El 6 % de los pacientes tuvieron que suspender la administración del fármaco en el grupo de decitabina debido a los eventos adversos frente al 8 % de los pacientes tratados con citarabina. La tasa anual global de defunciones (muertes por paciente y año) fue más baja para decitabina 0,57 que para citarabina 0,73, sin embargo las tasas anuales de defunciones debidas a eventos adversos fueron similares entre ambos grupos (0,43 y 0,48 para decitabina y citarabina, respectivamente).

#### Calidad del ensayo:

En base a la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane<sup>9</sup>, el ECA pivotal presenta una calidad elevada. Ver Anexo I.

#### **EPAR**<sup>12</sup>

El informe EPAR incluye además los datos del estudio DACO-017 que fue un ensayo clínico fase 2 no comparativo, en el que se incluyó a 55 pacientes con unas características basales similares a las de los incluidos en el DACO-016, excepto en que eran algo más jóvenes ( $\geq 60$  años), y a los que se les administró las mismas dosis de decitabina (20 mg/m<sup>2</sup> días 1-5/28 días). Los resultados observados son concordantes con los vistos en el DACO-016. La variable principal de eficacia fue la tasa de RC, alcanzada por el 23,7 % de los pacientes. Entre las variables secundarias se midieron las medianas de SG (7,6 meses), el tiempo hasta la remisión completa (4,1 meses) y la duración de la respuesta (18,1 meses).

#### ***Fortalezas y limitaciones de la evidencia***

En el primer análisis de SG del estudio DACO-016 no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre decitabina y el grupo comparador. Se realizó un segundo análisis post-hoc, no preespecificado en el protocolo del estudio con mayor número de eventos (92 %), en el que sí se observaron diferencias en la SG, aunque éstas fueron marginales. Además se realizó un análisis, en este caso sí preespecificado, de sensibilidad en el que se excluyó a los pacientes que recibieron terapia antileucémica tras la salida del estudio (aproximadamente un tercio de los pacientes). En dicho análisis la diferencia en la SG entre ambos grupos también es marginal a favor de decitabina. La validez de la diferencia obtenida en estos dos análisis es cuestionable debido a las carencias metodológicas con las que se realizaron.

La dosis de citarabina empleada como comparador es la mitad de la que se suele utilizar en este tipo de pacientes. La dosis recomendada de citarabina, basada en el estudio de Burnett, et al.<sup>13</sup>, es 20 mg/m<sup>2</sup> 2 veces al día durante 10 días. Esta dosis de citarabina demostró en dicho estudio superioridad frente a hidroxiurea y TS, y es el que avaló la introducción de esta alternativa en las actuales GPCs. La disminución de la dosis ha podido sesgar los resultados obtenidos por el grupo comparador, aunque también es cierto que en algunos estudios<sup>14-16</sup> decitabina durante 10 días parece obtener mejores resultados que la pauta empleada en el estudio DACO-016 (Decitabina 20 mg/m<sup>2</sup> durante 5 días).

Con respecto al análisis de subgrupos se vio que decitabina podría resultar más beneficiosa en pacientes con LMA de novo y en pacientes con > 30% de blastos. En el caso del primer subgrupo el análisis sí estaba preespecificado en el protocolo del estudio, mientras que en el caso del segundo subgrupo no lo estaba, lo que resta validez al resultado. En pacientes  $\geq$

75 años y ECOG = 2 también se observó un beneficio en la SG de decitabina pero solo en el análisis post-hoc.

**Tabla 6. Aplicabilidad de la evidencia.**

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
<b>Población</b>	Pacientes con edad $\geq$ 65 años, con leucemia mieloide aguda, no candidatos a quimioterapia de inducción convencional, coincidiendo con la indicación autorizada en ficha técnica.
<b>Intervención</b>	La dosis y la posología empleada (Decitabina 20 mg/m <sup>2</sup> durante 5 días consecutivos cada 4 semanas) es la autorizada y aprobada en ficha técnica.
<b>Comparadores</b>	Como comparador utilizó la citarabina y tratamiento de soporte. No obstante, la dosis de citarabina empleada fue inferior a la utilizada en el estudio donde demostró su eficacia.
<b>Resultados</b>	Los resultados medidos y los tiempos reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes.
<b>Entorno</b>	El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

## 5. Puntos clave

Decitabina no mejoró la supervivencia global con respecto al grupo control en el primer análisis realizado, solo lo hizo y de forma modesta, en un análisis *post-hoc* no preespecificado en el protocolo y en un análisis de sensibilidad en el que se excluía aproximadamente a un tercio de la población. Además en el grupo comparador no se empleó la dosis más adecuada de citarabina. Por todo esto existe cierta incertidumbre sobre la superioridad de decitabina en cuanto a la supervivencia global. (Nivel de evidencia 1+).

En cuanto a las variables secundarias decitabina sí ha demostrado ser superior a citarabina o terapia de soporte, aunque la magnitud de las diferencias no es muy grande. Además decitabina parece tener un perfil de toxicidad aceptable teniendo en cuenta el deterioro de los pacientes tratados y la agresividad de la patología. No se observaron grandes diferencias en el perfil de toxicidad entre decitabina y el grupo control (citarabina o terapia de soporte), y aún menores entre decitabina y citarabina. (Nivel de evidencia 1+).

Los subgrupos de pacientes que más podrían beneficiarse del tratamiento con decitabina según la evidencia disponible (DACO-016), serían los pacientes con diagnóstico de LMA de novo, los mayores de 75 años, los que tienen un ECOG de 2, y los que presentan al menos un 30% de blastos en médula ósea al diagnóstico. (Nivel de evidencia 1+).

Por todo ello, el tratamiento de estos pacientes debe ser de forma individualizada atendiendo a las características y factores relevantes de cada paciente.

Se indica tras cada afirmación el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*<sup>17</sup> (Anexo II).

## 6. Referencias

1. European Medicine Agency (EMA). Summary of opinion. Dacogen® (decitabine) [Internet]. Londres: EMA; 2012 [citado 17 nov 2014]. 2 p. Procedure number: EMA/CHMP/461407/2012. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002221/WC500130136.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002221/WC500130136.pdf)
2. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Dacogen® (decitabine)[Internet]. Londres: EMA; 2012 [citado 5 nov 2014]. 32 p. EMA/CHMP/461407/2012. URL: [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).
3. European Medicine Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation Decitabine for the treatment of acute myeloid leukaemia [Internet]. Londres: EMA; 2013 [citado 17 nov 2014]. 4 p. EMA/COMP/137787/2006 Rev.1 URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006104.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006104.pdf)
4. Fey MF, Buske C. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi138-43.
5. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010;115:453-74.
6. Alberta Provincial Hematology Tumour Team. Acute myeloid leucemia [Internet]. Edmonton (Alberta): Alberta Health Services, Cancer Care; 2009 [citado 23 abr 2014]. 16 p. Clinical practice guideline; no. LYHE-006. URL: <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe006-aml.pdf>
7. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Oncologic Drugs Advisory Committee [Internet]. Silver Spring: FDA; 2012 [citado 23 abr 2014]. URL: <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/ucm290507.htm>
8. O'Donnell MR, Abboud CN, Altman J, Appelbaum FR, Coutre SE, Damon LE, et al. Acute myeloid leukemia: Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2011;9:280-317.
9. Higgins JPT, Green S (ed). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011] [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. URL: <http://www.cochrane-handbook.org>
10. National Horizon Scanning Centre. Decitabine (Dacogen) for myelodysplastic syndrome [Internet]. Birmingham: National Horizon Scanning Centre; 2008 [citado 17 nov 2014]. 5 p. URL: <http://goo.gl/Cr5mQm>
11. 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;30:2670-7.

12. European Medicine Agency (EMA). Assessment report. Dacogen® International non-proprietary name: decitabine [Internet]. Londres: EMA; 2012 [citado 17 Nov 2014]. 79p. Procedure number: EMEA/H/C/002221. URL: [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)
13. 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;109:1114-24.
14. 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;55:1533-7.
15. 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;54:2003-7.
16. 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;107:7473-8.
17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland; c2001-2013. Section 7: Forming guideline recommendations; 2011 [citado 20 ene 2014]; [2 p.]. URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section7.html>

## 7. Anexos

### Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane<sup>9</sup>

Dominios	Referencia: Kantarjian <i>et al.</i> 2012 <sup>11</sup> .
Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo alto
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo
Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones <sup>9</sup> .	

### Anexo II. Niveles de evidencia científica del SIGN<sup>20</sup>.

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.



