

DECITABINA

Leucemia Mieloide Aguda

(Informe para el Comité de Evaluación de Medicamentos de Alto Impacto
Servicio de Salud del Principado de Asturias)
Febrero 2015

ÍNDICE:

- 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME
- 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN
- 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD
- 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.
- 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.
- 6.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.
- 7.- AREA ECONÓMICA
- 8.- AREA DE CONCLUSIONES.
- 9.- BIBLIOGRAFÍA

Glosario:

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EMA: European Medicines Agency

EPAR: European Public Assessment Report

FDA: Food and Drug Administration

IT: Intención de Tratar

LAM: Leucemia Mieloide Aguda

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

ODAC: Comité Asesor sobre Fármacos Oncológicos de la FDA

OMS: Organización Mundial de la Salud

P-gp: Glicoproteína P

RC: Remisión Completa

RCi: Remisión Completa Incierta

RCp: Remisión completa con recuperación incompleta plaquetaria

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results Program

SG: Supervivencia Global

SLP: Supervivencia Libre de Progresión

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad

SLR: Supervivencia Libre de Recaída

SMD: Síndrome Mielodisplásico

SNC: Sistema Nervioso Central

TE: Tratamiento de Elección

TRC: Tasa de Remisión Completa

TRCp: Tasa de Remisión Completa con recuperación incompleta plaquetaria

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Decitabina (Dacogen®)

Indicación: tratamiento de pacientes adultos de 65 o más años de edad con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda (LAM) de novo o secundaria, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que no son candidatos a quimioterapia de inducción convencional.

Autor: Miguel Al Kassam Martínez (Farmacéutico Hospital Carmen y Severo Ochoa).

Revisor: María Luisa Nicieza García (Farmacéutica Área Sanitaria II).

Tipo de informe: adaptado, basado en el Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-DECITABINA/V1/22.07.2014.

Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>

Declaración Conflicto de Intereses del autor: No existe conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Informe de evaluación solicitado por el Comité de Evaluación de Medicamentos de Alto Impacto (CEMAI). Servicio de Salud del Principado de Asturias.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Decitabina

Nombre comercial: Dacogen® Vial; 50 mg. (autorización Sep 2012)

Laboratorio: Janssen-Cilag International NV

Grupo terapéutico. Denominación: Antimetabolitos, análogos de las pirimidinas

Código ATC: L01BC08

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Información de registro: Centralizado EMA

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL	Coste por unidad PVL(-4%) + IVA
Dacogen 50 mg vial	1	694510	1.397,76 ¢	1.397,76 ¢

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

La leucemia mieloblástica aguda (LAM) es la leucemia aguda más frecuente del adulto. Cada año se diagnostican en Europa unos 18.000 nuevos casos¹. La mediana de edad al diagnóstico es de 64-67 años y su incidencia aumenta con la edad. Según los datos del SEER² 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.

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

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 meses³. 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. 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 cancerosas⁵. 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.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

Características comparadas con otras alternativas	Medicamento		
	Decitabina	Azacitidina	Citarabina
Nombre	Decitabina	Azacitidina	Citarabina
Presentación	Vial	Vial	Vial
Posología habitual LMA	20 mg/m ² /24h -5 días (cada 4 semanas)	75 mg/m ² /24h - 7 días (cada 4 semanas)	*20 mg/12h - 10 días (cada 4-6 semanas)
Vía Administración	IV	SC	SC
Indicación aprobada FT	Tratamiento en pacientes adultos > 65 años, diagnosticados de LAM de novo o secundaria, según la clasificación de la OMS, que no son candidatos a quimioterapia de inducción convencional.	Tratamiento en pacientes adultos diagnosticados de LAM con un 20-30% de blastos y displasia multilineal, según la clasificación de la OMS y que no se consideran aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.	LAM en varios regímenes asociada a otros quimioterápicos para la inducción de la remisión.

LAM: Leucemia Mieloide Aguda

IV: Intravenosa

SC: Subcutánea

FT: Ficha Técnica

OMS: Organización Mundial de la Salud

* Posología recomendada de citarabina en el tratamiento no intensivo de LAM y no incluida en ficha técnica.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA^{6,7}.

4.1 Mecanismo de acción.

La decitabina (5-aza-2'-desoxicitidina) es un 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.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS, EMA: tratamiento de pacientes adultos de 65 o más años de edad con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda (LMA) de novo o secundaria, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que no son candidatos a quimioterapia de inducción convencional. [Fecha de aprobación EMA]: 20/09/2012

FDA: tratamiento de síndromes mielodisplásicos de novo, y secundarios a: anemia refractaria, anemia refractaria con sideroblastos anillados, anemia refractaria con exceso de blastos, anemia refractaria con exceso de blastos en transformación y leucemia mielomonocítica crónica, con riesgo intermedio-1, intermedio-2 y alto riesgo según la International Prognostic Scoring System. [Fecha de aprobación FDA]: 02/05/2006

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La posología es de 20 mg/m² una vez al día durante 5 días consecutivos por ciclo. 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, se puede tardar más de 4 ciclos en conseguir una remisión parcial o completa.

Normas para la correcta administración: se reconstituye el vial de 50 mg con 10 mL de agua para inyección, tras ello, la solución debe ser diluida con solución inyectable de cloruro sódico 0,9 %, solución inyectable de glucosa al 5 % o solución inyectable de Lactato de Ringer hasta lograr una concentración final de 0,1 a 1,0 mg/ml. Administrar en perfusión intravenosa durante 1 hora.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Uso en niños y menores de 18 años: No se han establecido la seguridad y eficacia.
Insuficiencia renal: No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. No se ha evaluado la necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha evaluado la necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Si se produce un empeoramiento de la función hepática, los pacientes deben ser estrechamente vigilados.

Embarazo y lactancia: No hay suficientes datos sobre su uso en embarazadas. Los estudios han revelado que la decitabina es teratógena en ratas y ratones por lo que no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no empleen métodos anticonceptivos eficaces. La decitabina está contraindicada durante la lactancia.

4.5 Farmacocinética.

Distribución: presenta una farmacocinética lineal, con una insignificante unión a proteínas plasmáticas (<1 %). y un amplio volumen de distribución.

Metabolismo: Hepático, renal, intestinal y sanguíneo. Los metabolitos son inactivos.

Eliminación: Fundamentalmente en orina (90%) en forma de metabolitos.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

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/m² una vez al día en infusión de 1 hora durante 5 días por ciclo cada 4 semanas.

Estudio DACO-016 (fase III)^{6,8,9}

Ensayo de Fase III abierto, aleatorizado y multicéntrico en sujetos con diagnóstico reciente de LMA de novo o secundaria según la clasificación de la OMS. La 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 de apoyo solo (n = 28, 11,5 %) o 20 mg/m² de citarabina por vía subcutánea una vez al día durante 10 días consecutivos, repetido cada 4 semanas (n = 215; 88,5 %).

No se incluyeron en el estudio sujetos que se consideraban candidatos a la quimioterapia de inducción convencional. La mediana de edad de la población por intención de tratar (IT) era de 73 años (intervalo de 64 a 91 años). El 36 % de los sujetos presentaban características citogenéticas de alto riesgo en el momento basal. El resto de los sujetos tenían características citogenéticas de riesgo intermedio. No se incluyó en el estudio a pacientes con citogenética favorable. El 25 % de los sujetos presentaban un estado funcional del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ⁻ 2. El 81 % de los sujetos padecían enfermedades concomitantes importantes (por ejemplo, infección, insuficiencia cardíaca, insuficiencia pulmonar). El número de pacientes tratados con decitabina por grupo étnico fue de 209 blancos (86,4 %) y 33 asiáticos (13,6 %).

La variable principal del estudio fue la supervivencia global (SG), mientras que la variable secundaria fue la tasa de remisiones completas (TRC), que se evaluó mediante una revisión de

expertos independientes. La supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fueron criterios de valoración terciarios. Los pacientes fueron estratificados por edad (<70 - 70), riesgo citogenético (intermedio-bajo) y estado funcional (ECOG 0,1- 2).

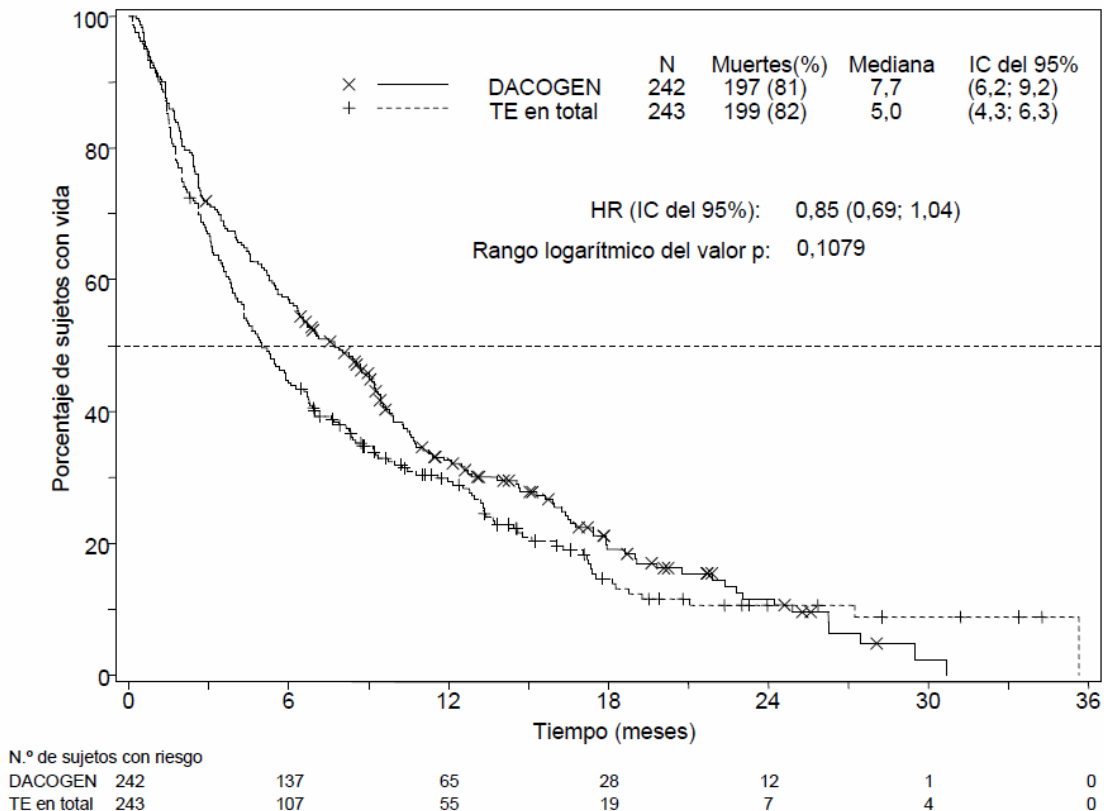
Estudio DACO-017 (Fase II)⁹

Estudio abierto en 55 sujetos de más de 60 años con LMA según la clasificación de la OMS (blastos en médula > 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.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Estudio DACO-016 (fase III)^{6,8,9}: La mediana de la supervivencia global en la población por intención de tratar 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 del 95 %: 0,69; 1,04; p = 0,1079). La diferencia no alcanzó significación estadística; sin embargo, se observó una tendencia a la mejoría de la supervivencia, con una reducción del riesgo de muerte del 15 %, en los sujetos del grupo de decitabina (Figura 1).

Figura 1. Supervivencia global (Población por intención de tratar).

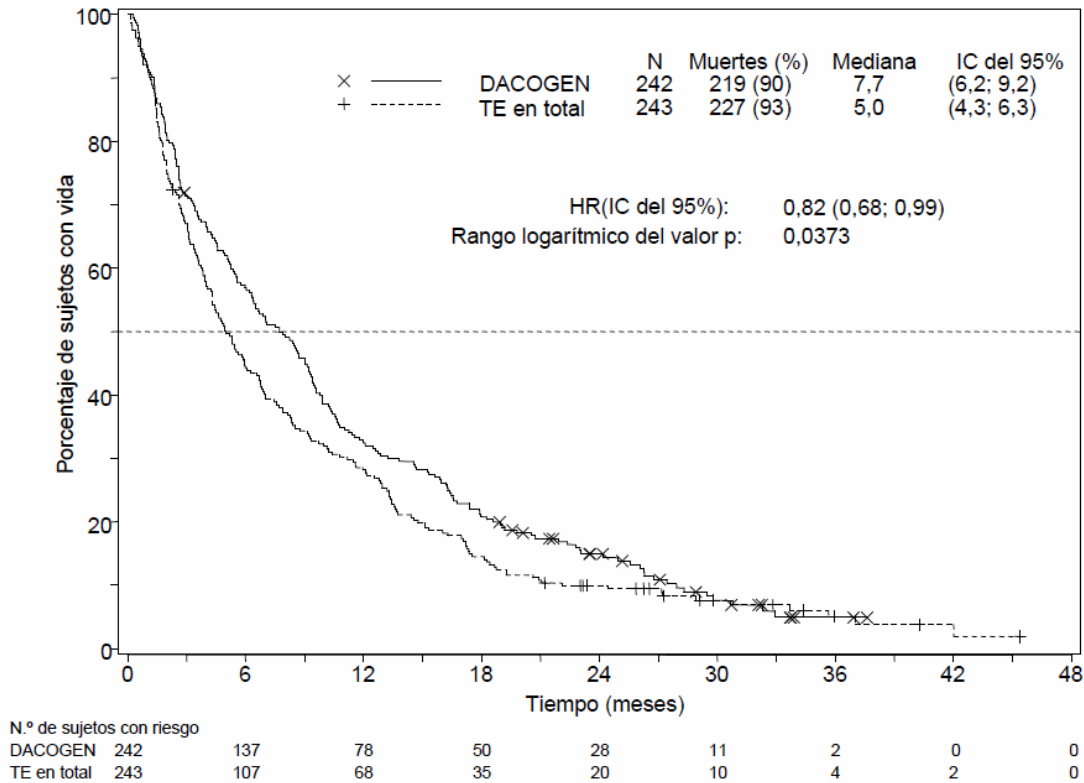


Dos análisis de sensibilidad realizados, censurando a los pacientes que recibieron posteriormente terapias modificadoras de la enfermedad (es decir, quimioterapia de inducción o hipometilantes), mostraron una reducción significativa del riesgo de muerte del 20 % en los sujetos del grupo de decitabina [HR = 0,80; (IC del 95 %: 0,64; 0,99), valor p = 0,0437].

En un análisis post-hoc que incluyó los datos de supervivencia maduros de 1 año posterior al análisis principal, el efecto de la decitabina en la supervivencia global demostró una mejoría

clínica en comparación con el grupo de TE (7,7 meses frente a 5,0 meses, respectivamente; hazard ratio= 0,82; IC del 95 %: 0,68; 0,99, valor nominal de $p = 0,0373$, Figura 2).

Figura 2. Análisis de los datos maduros de supervivencia global (Población por intención de tratar).



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 y terciarias, basándose en el análisis inicial realizado en la población por intención de tratar, se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de remisión completa (TRC): Remisión Completa (RC) + Remisión completa con recuperación incompleta plaquetaria (RCp), 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 del 95 %: 4,07; 15,83), $p = 0,0011$. 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, respectivamente. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente más prolongada en los sujetos del grupo de decitabina, 3,7 meses (IC del 95 %: 2,7; 4,6) en comparación con los sujetos del grupo de TE, 2,1 meses (IC del 95 %: 1,9; 3,1); hazard ratio 0,75 (IC del 95 %: 0,62; 0,91), $p = 0,0031$. Estos resultados, así como otros criterios de valoración, se recogen en la tabla 1.

Tabla 1: Otros criterios de valoración de la eficacia del estudio DACO-016 (población IT)

Resultados	Dacogen n = 242	TE (grupo combinado) n = 243	Valor p
RC + RCp	43 (17,8 %)	19 (7,8 %)	0,0011
	RP = 2,5 (1,40; 4,78) ^b		
RC	38 (15,7 %)	18 (7,4 %)	-
SLE ^a	3,5 (2,5; 4,1) ^b	2,1 (1,9; 2,8) ^b	0,0025
	HR = 0,75 (0,62; 0,90) ^b		
SLP ^a	3,7 (2,7; 4,6) ^b	2,1 (1,9; 3,1) ^b	0,0031
	HR = 0,75 (0,62; 0,91) ^b		

RC = remisión completa; RCp = remisión completa con recuperación plaquetaria incompleta, SLE = supervivencia libre de enfermedad, SLP = supervivencia libre de progresión, RP = razón de probabilidades, HR = hazard ratio

- = No evaluable

^a Indicado como mediana en meses

^b Intervalos de confianza del 95 %

Las TSG y las TRC en los subgrupos preespecificados relacionados con la enfermedad (es decir, riesgo citogenético, puntuación del ECOG, edad, tipo de LMA y recuento basal de blastocitos en médula ósea) coincidieron con los resultados obtenidos en la población total del estudio.

Estudio DACO-017 (Fase II)⁹

En el análisis por intención de tratar, se observó una tasa de RC 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 supervivencia global en la población por intención de tratar 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.

No se han evaluado la eficacia y la seguridad de decitabina en pacientes con leucemia promielocítica aguda o leucemia del SNC.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

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 hidroxurea en la supervivencia global, la tasa de remisiones y la duración de la respuesta⁴.

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%, en aquellos con LMA de novo^{8,9,10}. 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 la naturaleza exploratoria de los mismos.

La dosis y frecuencia de administración de decitabina son aspectos importantes a la hora de obtener la respuesta¹¹. 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 retrospectivas), 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^{12,13,14}. 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 actuación¹⁵. Un 20-40% de la azacitidina se convierte intracelularmente en decitabina. No obstante la farmacología de la decitabina y azacitidina es distinta¹¹. 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^{16,17}, si bien no hay datos al respecto en pacientes con LMA de novo.

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^{11,12, 18,19,20}. 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 vida¹⁵. 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)²⁰. 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 supervivencia²¹.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en su informe de posicionamiento terapéutico del año 2014 concluye que, en base a la evidencia disponible, la elección del tratamiento (decitabina, azacitidina y citarabina) en pacientes adultos de 65 o más años de edad con diagnóstico reciente de LAM de novo o secundaria, que no son candidatos a quimioterapia de inducción convencional, debería llevarse a cabo de forma individualizada en función de las características de cada paciente y otros factores relevantes.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

Hay varias publicaciones que analizan el tratamiento de la LAM con azacitidina, siendo tres las más interesantes^{19,21,22}. De estos estudios solo el estudio francés incluyó LAM con >30%²². 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)¹⁹. Obtuvieron respuesta el 10% (8% RP, 2% RC).

Del estudio original AZA-001²¹, se realizó un análisis separado de aquellos que cumplían los criterios de LAM de la OMS²². 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 ó 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 Fenau et al,²¹ 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 decitabina⁶. 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 intensivo²². 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 ensayo clínico DACO-016 de decitabina. La tasa de respuesta fue del 27,5% (15,5% RC/7% RCi/5% RP) con una mediana de supervivencia de 9,4 meses. La SG 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

GENESIS-SEFH	Programa MADRE versión 4.0 Informe Base	Versión:	4.0
		Fecha:	10-12-2012
		Página:	10

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 plazo²³, 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. Este sesgo podría minimizarse, en parte, cuando se publiquen, a lo largo del año 2015, los resultados del ensayo fase III AZA-AML-001, en el que se compara la eficacia del tratamiento con azacitidina 75 mg/m² durante 7 días frente a un régimen de tratamiento convencional, en el que está incluida la terapia con citarabina a dosis de 20 mg/m² dos veces al día, durante 10 días, en pacientes de 65 o más años de edad diagnosticados de LAM, de novo, ó secundaria a un síndrome mielodisplásico, con un porcentaje de blastos > 30%.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

No existe un estándar para el tratamiento de pacientes mayores diagnosticados recientemente de LAM que no son candidatos a terapia intensiva²⁴. Las guías internacionales recomiendan tratamiento de soporte con transfusiones e hidroxiurea, o tratamiento activo sistémico con citarabina a dosis bajas, o agentes hipometilantes (azacitidina, incluyendo ya decitabina)^{25,26}

Las Guías Up To Date²⁷ reflejan, a raíz de los estudios prospectivos publicados, el potencial beneficio del uso tanto de la azacitidina como de la decitabina, en la terapia no intensiva de la LAM. Sin embargo afirma que hasta que no se realice un ensayo ramdomizado en el que se comparen estos dos fármacos, podrán ser usados indistintamente.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)²⁸:

Recomienda la azacitidina como opción de tratamiento en pacientes con LAM no candidatos a trasplante con un 20-30% de blastos y displasia multilinea, según la clasificación de la OMS y con los descuentos acordados en el marco del régimen de acceso de los pacientes.

Por falta de evidencia, se muestra incapaz de hacer una recomendación sobre decitabina en la leucemia mieloide aguda²⁹

Comité Asesor sobre Fármacos Oncológicos de la FDA (ODAC)³⁰:

Emitió una opinión negativa sobre el tratamiento con decitabina en pacientes con LMA mayores de 65 años no candidatos a terapia convencional, debido a la falta de significación estadística encontrada en relación a la supervivencia global, entre los dos brazos estudiados y que llevo, a que la FDA no aprobara su uso en estos pacientes, aunque continúa usándose fuera de indicación. La investigación se centra ahora en la selección de la población adulta con LAM que más se puede beneficiar de la decitabina y la combinación de ésta con otras terapias de baja intensidad y que son activas en LAM.

Scottish Medicines Consortium³¹:

No recomiendan el uso de decitabina, en el Sistema de Salud Escocés, en pacientes con 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. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD^{6,7}.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

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).

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

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), y citopenias (neutropenia febril, trombopenia, pancitopenia). Las reacciones adversas más frecuentes (\approx 35%) notificadas durante el tratamiento con decitabina son pirexia (48%), anemia (38%) y trombocitopenia (41%). La neutropenia febril fue muy frecuente (34%). El 11% de los sujetos tratados con decitabina experimentaron un empeoramiento de la hiperglucemia en comparación con los sujetos del grupo de TE (6%).

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.

Las reacciones adversas notificadas en 293 pacientes con LAM tratados con decitabina se resumen en la Tabla 2. En ella, se recogen los datos de los estudios clínicos en pacientes con LAM y de la experiencia postcomercialización. Las reacciones adversas se enumeran por orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la manera siguiente: Muy frecuentes (\approx 1/10), frecuentes (\approx 1/100 a $<$ 1/10), poco frecuentes (\approx 1/1.000 a $<$ 1/100), raras (\approx 1/10.000 a $<$ 1/1.000), muy raras ($<$ 1/10.000), no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 2: Reacciones adversas identificadas con decitabina

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacción adversa al fármaco	Frecuencia	
			Todos los grados ^a (%)	Grados 3-4 ^a (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	neumonía*	24	20
		infección urinaria*	15	7
		Todas las infecciones restantes (vírica, bacteriana, micótica) ^{*,b,c,d}	63	39
	Frecuentes	shock séptico*	6	4
		sepsis*	9	8
sinusitis		3	1	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	neutropenia febril*	34	32
		neutropenia*	32	30
		trombocitopenia ^{*,e}	41	38
		anemia	38	31
	Poco frecuentes	leucopenia	20	18
	pancitopenia*	<1	<1	
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	hipersensibilidad, incluida reacción anafiláctica ^f	1	<1
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	cefalea	16	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	epistaxis	14	2
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	diarrea	31	2
		vómitos	18	1
		náuseas	33	<1
	Frecuentes	estomatitis	7	1
	No conocida	enterocolitis, incluyendo colitis neutropénica, tiflitis*	No conocida	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	dermatosis neutrofilica febril aguda (síndrome de Sweet)	<1	NP
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	fiebre	48	9

^a Peor Grado según los Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute.

^b Se excluye neumonía, infección urinaria, sepsis, shock séptico y sinusitis.

^c Las "infecciones restantes" notificadas con más frecuencia en el ensayo DACO-016 fueron: herpes oral, candidiasis oral, faringitis, infección de vías respiratorias altas, celulitis, bronquitis, nasofaringitis.

^d Se incluye enterocolitis infecciosa

^e Se incluye hemorragia asociada a trombocitopenia, incluidos casos mortales

^f Se incluyen los términos preferentes hipersensibilidad, hipersensibilidad al fármaco, reacción anafiláctica, shock anafiláctico, reacción anafilactoide, shock anafilactoide.

* Incluye los acontecimientos con desenlace mortal

NP = No procede

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

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% citarabina vs 32% decitabina), la neumonía (19% citarabina 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.

6.2 Precauciones de empleo en casos especiales⁶

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.
Lactancia.

Precauciones especiales de uso:

Mielosupresión: la mielosupresión y sus complicaciones, incluidas las infecciones y las hemorragias que se producen en los pacientes con LAM, pueden empeorar con el tratamiento con decitabina. Por consiguiente, los pacientes tienen un elevado riesgo de infecciones graves debidas a cualquier patógeno, con un desenlace potencialmente mortal. Se debe vigilar a los pacientes en los signos y síntomas de infección y se deben tratar rápidamente.

Enfermedad cardíaca: 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 decitabina en estos pacientes.

Interacciones:

No se han realizado estudios clínicos formales de interacciones farmacológicas con decitabina. No se espera que se produzcan interacciones metabólicas mediadas por el citocromo P450 dado que el metabolismo de la decitabina no está mediado por este sistema, ni con aquellos medicamentos cuyo transporte está mediado por la glicoproteína P (P-gp) ya que la decitabina es un inhibidor débil de éste.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Las dosis se han calculado para 1,65 m² de superficie corporal, y los costes se estiman suponiendo un máximo aprovechamiento de los viales. Para el precio se ha tomado el coste oficial de la presentación más económica hasta la fecha.

Para el estudio económico se han utilizado los datos del ensayo clínico pivotal DACO-016 así como los del estudio de Thepot sobre azacitidina en LAM, ya que es el único estudio que incluye pacientes con un porcentaje de blastos en médula ósea superior al 30%.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s disponibles en GFT

	Alternativas		
	Medicamento	Azacitidina (Vidaza®) (Vial 100 mg)	Citarabina EFG (Vial 100 mg)
	Decitabina (Dacogen®) (Vial 50 mg)	Azacitidina (Vidaza®) (Vial 100 mg)	Citarabina EFG (Vial 100 mg)
Precio unitario (PVL - 4% + IVA 4%) *	1.397,76 ¢	319 ¢	1,73 ¢
Posología (ciclos de 4 semanas)	20 mg/m ² /24h 5 días	75 mg/m ² /24h 7 días	20 mg/m ² /24h 10 días
Coste tratamiento/ciclo	6.988,8 ¢	2.871 ¢	6,92 ¢
Mediana SLP**	3,7 meses	-	2,1 meses
Mediana SLR***	8,3 meses	7,7 meses	6,7 meses
Coste tratamiento hasta progresión	20.966,4 ¢	-	13,84 ¢
Coste tratamiento hasta recaída	55.910,4 ¢	20.097 ¢	41,52 ¢
Coste incremental hasta progresión frente citarabina ¢/pac	+20.952,56 ¢	-	Referencia
Coste incremental hasta recaída frente citarabina ¢/pac	+55.868,88 ¢	+20.055,48 ¢	Referencia

SLP: Supervivencia Libre de Progresión.

SLR: Supervivencia Libre de Recaída.

* Descuento sólo aplicable a la especialidades Dacogen® y Vidaza®.

** Supervivencia libre de progresión: dato no disponible en el estudio de Thepot sobre azacitidina en LAM.

*** Para poder estimar los costes de una manera más aproximada y debido a la ausencia del dato de supervivencia libre de progresión en el estudio de Thepot sobre azacitidina en LAM, se ha decidido utilizar también la supervivencia libre de recaída (SLR) del estudio DACO-016 (decitabina y citarabina), y del estudio de Thepot (azacitidina).

Coste incremental respecto a la terapia de referencia teniendo en cuenta SLP: +20.952,56 ¢.

Coste incremental respecto a la terapia de referencia teniendo en cuenta SLR: +55.868,88 ¢.

7.2 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

Según los datos disponibles en el Registro de Tumores de la Consejería de Sanidad, las LAM suponen alrededor de 27 nuevos casos anuales de media en Asturias, con un 40.5% de los casos en personas de 65 y más años, lo que supone alrededor de 11 nuevos casos de LAM anuales en ese grupo de edad. Las tasas de leucemia en Asturias están estabilizadas. Si tenemos en cuenta que el 70% de estos pacientes no reciben tratamientos intensivos³, podemos estimar alrededor de 7-8 pacientes al año susceptibles de recibir la decitabina.

8. AREA DE CONCLUSIONES.**8.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas**

EFICACIA: 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. 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.

SEGURIDAD: las infecciones y las citopenias fueron las reacciones adversas más graves relacionadas con el uso de decitabina. Las reacciones cutáneas y las infecciones graves aparecieron más frecuentemente con decitabina que con citarabina a bajas dosis.

COMODIDAD: La decitabina debe infundirse por vía intravenosa mientras que las alternativas (citarabina y azacitidina) se administran por vía subcutánea. Por otro lado, la decitabina requiere de 5 administraciones por ciclo mensual mientras que azacitidina y citarabina requieren 7 y 10 días respectivamente.

COSTE: El coste es mucho más elevado que las alternativas.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Rodriguez-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 enero 2015.
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. Acceso enero 2015.
7. EPAR de Dacogen disponible en : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002221/WC500133571.pdf. Acceso enero 2015.
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, Shahjehani 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. Mayer J, Arthur C, Delaunay J, et al. Multivariate and subgroup analyses of a randomized, multinational, phase 3 trial of decitabine vs treatment choice of supportive care or cytarabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia and poor- or intermediate-risk cytogenetics. *BMC Cancer* 2014;14:69. doi:10.1186/1471-2407-14-69.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

GENESIS-SEFH	Programa MADRE versión 4.0 Informe Base	Versión:	4.0
		Fecha:	10-12-2012
		Página:	16

15. Griffiths EA, Gore SD. Epigenetic therapies in MDS and AML. *Adv Exp Med Biol.* 2013;754:253-83.
16. 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.
17. Zeidan AM, Kharfan-Dabaja MA, Komrokji RS. Beyond hypomethylating agents failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Hematol.* 2014;21(2):123-30.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Kadia TM, Jabbour E, Kantarjian H. Failure of hypomethylating agent-based therapy in myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol.* 2011;38(5):682-92.
24. Erba HP. Finding the optimal combination therapy for the treatment of newly diagnosed AML in older patients unfit for intensive therapy. *Leuk Res.* 2014 Dec 9. pii: S0145-2126(14)00379-8.
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical practice guidelines in oncology. Acute myeloid leukemia. Version 2. Available at: <http://www.nccn.org>. Acceso enero 2015.
26. Döhner, H., Estey, E.H., Amadori, S., Appelbaum, F.R., Büchner, T., Burnett, A.K. 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. 474
27. Larson, R. Treatment of acute myeloid leukemia in older adults. In: UpToDate, Bob Lowenberg, MD (Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2014. Disponible en: <http://uptodate.asturias.csinet.es/contents/treatment-of-acute-myeloid-leukemia-in-older-adults?source=machineLearning&search=decitabina&selectedTitle=4~23§ionRank=1&anchor=H24 - H24>.(Acceso enero 2015)
28. Azacitidine for people ineligible for stem cell transplants. TAG 218. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2011. Disponible en: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers/leukaemia#content=view-node%3Anodes-azacitidine-for-people-ineligible-for-stem-cell-transplants>. Acceso enero 2015.

29. Decitabine for the treatment of acute myeloid leukaemia. TA 270 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2012. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA270>. Acceso enero 2015.

30. Decitabine in the treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA. Cancer Manag Res. 2014; 6: 53. 61. Acceso enero 2015.

31. SMC briefing note. Decitabine. Scottish Medicines Consortium advice to NHS Scotland. N° 846. Enero 2013. Disponible en: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/846_12_decitabine_Dacogen/decitabine_Dacogen. Acceso enero 2015.

ANEXO I**APARTADO 1 del informe modelo completo****DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Los autores/revisores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento