

Nº referencia IIS La Fe:

Fecha entrada:

*Una vez aprobado este proyecto, la duración máxima de ejecución no superará los 5 años. Transcurrido dicho periodo, si considera que el presente proyecto no ha finalizado, deberá solicitar la ampliación del plazo de ejecución. La ampliación del proyecto propio será como máximo de 1 año.*

**Título del proyecto<sup>1</sup>:** "Registro español de síndromes mielodisplásicos (RESMD)"

**Datos del Investigador principal:**

Nombre y apellidos: Guillermo Sanz Santillana

Grupo de investigación: Hematología

Valencia a 18 de julio de 2018



Firma Investigador Principal

<sup>1</sup>Modelo para presentar proyectos de Investigación básica-clínica (no equiparables a ensayos clínicos), por iniciativa de los grupos de investigación del IIS La Fe

 <p>Instituto de Investigación Sanitaria La Fe</p>	<b>Memoria de Proyecto de investigación propio</b>	IIS-F-PG-22-02 Edición: 01 Página 3 de 10
---	--	---

## RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO

(máximo 1 página, antecedentes / justificación, hipótesis/objetivos y metodología):

### a) Antecedentes/justificación

El Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) es un grupo de trabajo de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia que está implicado en el estudio de los síndromes mielodisplásicos (SMD) y la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) (de forma simplificada, ambas entidades se consideran globalmente SMD). La incidencia de estas enfermedades es baja y su presentación clínica es variable y heterogénea. El proceso diagnóstico es complejo y laborioso, y define distintas entidades y grupos pronósticos dentro de los SMD, que en definitiva determinan el pronóstico y el tratamiento a seguir.

Debido a la escasa prevalencia de este grupo de enfermedades, la disponibilidad de datos acumulados en registros de pacientes es imprescindible para avanzar en el conocimiento de las características de la enfermedad, las diferencias entre los distintos subtipos y grupos de riesgo, y las variables que más afectan a su pronóstico y a la respuesta terapéutica.

### b) Hipótesis/objetivos

**Hipótesis:** la creación de un registro de pacientes con SMD, por tratarse de enfermedades infrecuentes y heterogéneas, permitirá un mayor conocimiento de las mismas y como resultado, una mejora en la calidad en la asistencia.

El **objetivo principal** es la creación del Registro Español de SMD (RESMD) con el fin de contribuir al avance en el conocimiento de estas enfermedades y la mejora de la asistencia médica derivada de ello. Los objetivos específicos son:

- Valorar la incidencia y prevalencia en la población general.
- Describir las características clínico-biológicas al diagnóstico, las complicaciones evolutivas y los indicadores pronósticos y de supervivencia de estos pacientes.
- Servir de fuente para la realización de estudios de investigación relacionados con los SMD, tanto dentro del GESMD, como en colaboración con otras entidades científicas nacionales o extranjeras.
- Aglutinar a los grupos asistenciales y de investigación españoles en SMD en una comunidad de intereses comunes.

### c) Metodología

El RESMD es un registro multicéntrico, abierto, continuado y anonimizado de pacientes con SMD en España. El registro se realizará a través de un acceso electrónico a una base de datos anonimizada y custodiada por el GESMD en un servidor seguro, cumpliendo los requisitos de la Ley General de Protección de Datos, y tras el otorgamiento del consentimiento informado de los pacientes.

Se registrarán los pacientes con diagnóstico de SMD o LMMC de los centros participantes en el GESMD empleando los criterios diagnóstico de la FAB y/o de la OMS. Se incluirán datos demográficos, clínicos y biológicos al diagnóstico y durante la evolución, así como la información terapéutica. Al ser un estudio observacional, no se analizarán datos de intervención farmacológica.

Se trata de un proyecto abierto y continuado, sin una fecha definida de finalización. La inclusión de datos se realizará de forma periódica y ocasionalmente será revisada, sin estar programadas visitas de monitorización a los centros.



#### ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

(Incluyendo bibliografía, máximo 2 páginas):

El Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESDM) constituye una entidad perteneciente a los grupos de trabajo de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. El GESMD es una Asociación Científica sin ánimo de lucro, constituida en octubre de 2009 e inscrita en el Registro Nacional de Asociaciones con el número 594003. El GESMD está compuesto por más de 130 centros hospitalarios españoles, de los cuales, 117 participan de forma activa en el momento de la elaboración de este protocolo.

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) y la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) son un conjunto muy heterogéneo de enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas caracterizados por la presencia de hematopoyesis ineficaz, lo que se traduce en una médula ósea normo o hipercelular, citopenias y rasgos morfológicos de dishemopoyesis. De forma simplificada, los SMD y la LMMC se suelen considerar globalmente como SMD a efectos prácticos. La incidencia anual de los SMD es baja, en torno a  $2-4/10^5$  habitantes/año y la principal expresión clínica de la enfermedad es la presencia de anemia, la dependencia de transfusiones y la evolución a leucemia aguda. El diagnóstico de los SMD requiere un procedimiento amplio que incluye estudio de médula ósea mediante distintas técnicas y actualmente es imprescindible realizar también análisis genéticos, que se encuentran sólo al alcance de laboratorios especializados. El tratamiento de los SMD depende directamente de la expresión clínica de la enfermedad y su pronóstico y se realiza tanto con medidas de soporte, principalmente transfusional, como con distintos tipos de fármacos, incluyendo en determinados casos la realización de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Debido a la escasa prevalencia de esta enfermedad, la disponibilidad de datos acumulados en registros de pacientes es absolutamente imprescindible para avanzar en el conocimiento de la enfermedad, sus características, las diferencias entre los distintos tipos y grupos de riesgo, y las variables que más afectan a su pronóstico y la respuesta al tratamiento.

En este proyecto se presenta la puesta en marcha del Registro Español de SMD (RESMD) por parte del GESMD como un registro de pacientes diagnosticados de SMD o LMMC, que incluye datos demográficos y clínico-biológicos, sin restricciones ni análisis de datos de intervención farmacológica.



## HIPÓTESIS DE TRABAJO

La **hipótesis** del estudio es que la creación de un registro de pacientes con SMD, por tratarse de enfermedades infrecuentes y heterogéneas, permitirá un mayor conocimiento de las mismas y como resultado, una mejora en la calidad en la asistencia.

## OBJETIVOS CONCRETOS DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA

El **objetivo principal** es la creación del Registro Español de SMD (RESMD) con el fin de contribuir al avance en el conocimiento de estas enfermedades y la mejora de la asistencia médica derivada de ello. Además, de forma específica la realización del registro permitirá:

- Valorar la incidencia y prevalencia en la población general.
- Describir las características al diagnóstico, presentación clínica, datos biológicos, complicaciones evolutivas e indicadores pronósticos de la enfermedad.
- Conocer los factores que influyen en la evolución a leucemia aguda y supervivencia de los pacientes.
- Servir de fuente para la realización de estudios de investigación relacionados con los SMD, tanto dentro del GESMD como en colaboración con otras entidades científicas nacionales o extranjeras.
- Aglutinar a los grupos asistenciales y de investigación españoles en SMD en una comunidad con intereses comunes.
- Y en definitiva, contribuir al avance en el conocimiento de estas enfermedades y la mejora de la asistencia médica derivada de ello.



**JUSTIFICACION DEL INTERES DE LA INVESTIGACION PROPUESTA** (máximo 1 página):

Los SMD son enfermedades de baja prevalencia lo que dificulta la obtención de información clínico-biológica, así como terapéutica y pronóstica debido al escaso número de pacientes incluidos en los estudios. Esto supone una limitación importante para el conocimiento de este grupo de enfermedades hematológicas. Además, a la hora de analizar las distintas entidades y grupos de riesgo incluidos bajo el término SMD, los datos son aún más limitados.

Todos estos problemas pueden superarse mediante la creación de registros multicéntricos y abiertos, como el proyecto propuesto RESMD, aumentando de forma notable el número de pacientes a analizar y, por tanto, incrementando de forma exponencial la información obtenida. En adición, la colaboración entre los distintos centros favorece la participación de los investigadores en este tipo de estudios en contraste con las iniciativas unicéntricas, aumentando el interés científico, facilitando el trabajo investigacional y, en último lugar, aumentando la inclusión de pacientes e información médica.

## METODOLOGÍA:

Por favor, indicar uno por uno todos los puntos que procedan según el tipo de proyecto.

a) **Diseño del estudio:** (Elementos clave del diseño del estudio que permitan entender el fundamento del mismo)

**Diseño general:** se trata de un registro multicéntrico, abierto, retrospectivo, continuado y anonimizado, de pacientes con SMD y LMMC en España. El registro se realizará a través de un acceso electrónico a una base de datos anonimizada y custodiada por el GESMD en un servidor seguro, cumpliendo los requisitos de la Ley General de Protección de Datos, y tras el otorgamiento del consentimiento informado por los pacientes. El RESMD es un estudio observacional que no analiza datos de intervención farmacológica.

No se establecen plazos para registrar a los pacientes desde que se detecta la enfermedad; es posible incluir todos los pacientes diagnosticados en cada centro, siempre que se disponga de los datos suficientes para justificar el diagnóstico.

**Enfermedad a estudio:** se registrarán los pacientes con diagnóstico de SMD y LMMC, empleando los criterios del grupo Franco Américo Británico (FAB) y los de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los años 2001, 2008 y 2016. El promotor del estudio podrá modificar estos criterios a medida que las evidencias científicas se actualicen.

**Población a estudio:** se compondrá de enfermos con diagnóstico de SMD y LMMC diagnosticados en cualquier momento en los hospitales participantes en el registro, según los criterios FAB y/o OMS. Los casos introducidos en el RESMD serán validados individualmente antes de ser considerados como útiles por un comité de valoración central.

**Datos a recoger:** se recogerán datos clínico-biológicos, terapéuticos y pronósticos de los pacientes. Los datos de tratamiento no serán utilizados para el análisis o explotación sin solicitar la aprobación de estudios específicos para ello a las autoridades sanitarias. Los datos en el RESMD se actualizarán de forma periódica, así mismo, también se realizará ocasionalmente análisis de confirmación de los datos incluidos. La propiedad y la custodia de los datos registrados, siempre de forma anónima, es competencia del GESMD, que únicamente compartirá estos datos de forma controlada y agregada con otros grupos de investigación tanto nacionales como internacionales. Los miembros del GESMD no tendrán acceso al conjunto de datos, pero pueden recibir copias de sus propias series.

Se obtendrá la siguiente información:

- Datos al diagnóstico:
  - Fecha de nacimiento, sexo, fecha diagnóstico.
  - Diagnóstico según criterios FAB y OMS.
  - Sintomatología al diagnóstico, hallazgos en la exploración física.
  - Antecedentes personales y familiares.
  - Evaluación del estado general previo (comorbilidad y evaluación geriátrica).
  - Evaluación del estado general en el momento del diagnóstico (*performance status* según ECOG).
  - Especificar si es un SMD secundario.
  - Datos de hemograma: hemoglobina, volumen corpuscular medio, plaquetas,

leucocitos, porcentaje de neutrófilos, linfocitos, monocitos y blastos en sangre periférica.

- Datos bioquímico: LDH, niveles de eritropoyetina, ferritina, beta-2-microglobulina.
- Datos del aspirado de médula ósea: celularidad, recuento de serie roja, blastos, sideroblastos en anillo, diseritropoyesis, disgranulopoyesis, distrombopoyesis, presencia de bastones de Auer, micromegacariocitos, formas pseudo-Pelger con degranulación.
- Datos de la biopsia de médula ósea: celularidad, fibrosis, elementos inmaduros de localización anómala.
- Estudios de citometría de flujo, citogenética, FISH y biología molecular.
- Datos de evolución: se recogerán datos de la evolución del paciente y la situación actualizada de forma periódica y retrospectiva. No se establecen tiempos de actualización, que se realizará a criterio de cada centro o se solicitarán en caso necesario. Las tres categorías del estado final del paciente serán “vivo”, “muerto” o “perdido para seguimiento”, junto con la fecha de dicho estado.

En caso de evolución a otro SMD, se solicitará la identificación del nuevo diagnóstico y datos complementarios de citogenética/FISH.

**b) Contexto:** (descripción del marco, los lugares y las fechas relevantes, incluyendo fechas de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos)

**Centros en los que se realizará el estudio:** todos los Servicios de Hematología de los hospitales españoles que realicen el diagnóstico, tratamiento o seguimiento clínico de pacientes con diagnóstico de SMD o LMMC y que deseen participar en el proyecto.

**Duración:** el RESMD es un proyecto abierto y continuado, no se ha definido una fecha de finalización.

**c) Participantes** (proporcionando siempre criterios de elegibilidad, método de selección de los participantes y métodos de seguimiento)

- *Criterios de inclusión:* pacientes con diagnóstico de SMD o LMMC, siempre que se disponga de los datos mínimos para justificar el diagnóstico.
- *Criterios de exclusión:* no procede.
- *Edad de la población:* cualquier edad.

**d) Variables** (definir todas las variables, de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras de efecto y si procede proporcionar los criterios diagnósticos)

No procede.

**e) Sesgos derivados de variables**

No procede.



f) **Otros Sesgos** (*considerar las posibles fuentes de sesgo y si es posible estimarlo*)

No procede.

g) **Fuentes de datos/medidas** (*para cada variable indicar fuente de datos y detalles de los métodos de medida. En el caso de más de un grupo especificar la comparabilidad de los procesos de medida*)

No procede.

h) **Tamaño muestral** (*explicar además cómo se determinó*)

Tratándose de un registro, no existe un cálculo formal del tamaño de la muestra. El objetivo será registrar todos los pacientes con dichos diagnósticos en España.

i) **Métodos estadísticos** (*en el protocolo de investigación los investigadores deben determinar por anticipado al menos los análisis para los objetivos primarios del estudio*)

No procede.

j) **Calendario y plan de trabajo** (*con fecha de inicio y fin de proyecto*)

El RESMD es un proyecto abierto y continuado, no se ha definido una fecha de finalización.

**TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

"Registro español de síndromes mielodisplásicos (RESMD)"

**MEMORIA ECONÓMICA**

1. Coste que la realización del proyecto puede suponer (*detallar*):

Sin coste. Se trata de un proyecto colaborativo sin compensación económica.

2. Tipo de Financiación: **No procede.**

Fondos Propios: (*Cantidades preexistentes en otros Proyectos – Fondos activos en La Fundación, donaciones y convenios*).

- Cantidad a asignar a este Proyecto

Otras fuentes de financiación (*pendientes de formalizar*)

-Especificar:



Firma del Investigador Principal.