

VI Reunión

GESMD

AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS EN SMD,
NUEVOS DATOS DE EFICACIA
EN REGISTROS POBLACIONALES:
LMMC y SPRESAS



Hematología
HOSPITAL UNIVERSITARIO
SALAMANCA

M. Díez Campelo
mdiezcampelo@usal.es

VI Reunión

GESMD



LMMC

Dra. B. Xicoy

VI Reunión

GESMD

AEE en LMMC: Justificación

No hay evidencia del impacto de los AEE en los pacientes con LMMC

pocos pacientes en series de SMD

no datos de factores con impacto en la respuesta específicos en estos pacientes

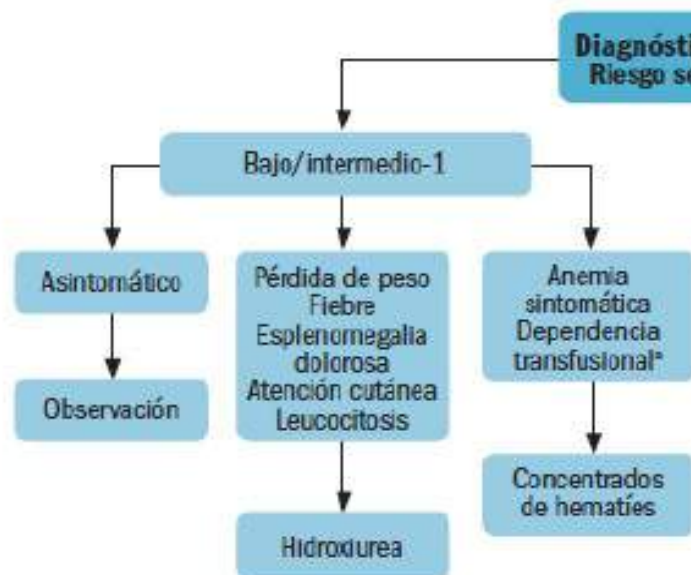
AEE en LMMC: Justificación

No hay evidencia del impacto de los AEE en los pacientes con LMMC

pocos pacientes en series de SMD

no datos de factores con impacto en la respuesta específicos en estos pacientes

1ª Línea en pacientes de bajo riesgo con anemia sintomática???



Recomendaciones del GESMD sobre el tratamiento de la LMMC

1. El algoritmo terapéutico de la LMMC está por definir. En la medida de lo posible los pacientes deben ser incluidos en ensayos clínicos.

2. Los AEE podrían usarse en pacientes con variante MD de la LMMC y anemia sintomática con los mismos criterios que se utilizan para su empleo en SMD.

VI Reunión

GESMD

AEE en LMMC: Objetivos, Material y Métodos

Determinar en pacientes con LMMC y anemia que reciben AEE

Respuesta Eritroide (IWG 2006)

Factores que determinan la Respuesta Eritroide

Cohorte **retrospectiva** de **94 pacientes**

RESMD y Düsseldorf-MDS Registry

Ene 1997-Mar 2013

AEE en LMMC: Resultados, descriptivo de la serie

	Whole series (<i>n</i> = 94) <i>n</i> (%)	Patients with CPSS Low/ intermediate-1 risk (<i>n</i> = 51), <i>n</i> (%)
Male gender	62/94 (66)	31/51 (61)
Age, in yr		
Median (range)	75 (52–93)	75 (53–93)
>60 yr	84/94 (89)	45/51 (88)
FAB morphological classification ¹ ,		
MD	52/92 (57)	35/50 (70)
MP	40/92 (43)	15/50 (30)
WHO morphological classification ¹		
CMML-1	70/84 (83)	48/50 (96)
CMML-2	14/84 (17)	2/50 (4)
CPSS ¹		
Low/intermediate-1 risk	51/79 (65)	
Intermediate-2/high risk	28/79 (35)	

AEE en LMMC: Resultados, descriptivo de la serie

	Whole series (n = 94) n (%)	Patients with CPSS Low/ intermediate-1 risk (n = 51), n (%)
RBC-TD ¹	26/89 (29)	11/50 (22)
Hemoglobin level, in g/dL ¹		
Median (range)	9.4 (6.5–12.2)	9.6 (6.7–12.2)
≤10	73/91 (80)	37/50 (74)
EPO level, in U/L ¹		
Median (range)	39.4 (6.3–1940)	33.5 (8–1940)
≤500	63/68 (93)	40/42 (95)
Ferritin level, in mg/dL ¹		
Median (range)	265.5 (17–4461)	231 (17–1427)
≤350	46/76 (61)	29/43 (67)
Nordic score ¹		
No factor present	43/66 (65)	32/40 (80)
1–2 factors present	23/66 (35)	8/40 (20)

VI Reunión

GESMID

AEE en LMMC: Resultados, tipos de AEE, dosis y tratamiento concomitante

	Whole series (n = 94) n (%)	Patients with CPSS Low/ intermediate-1 risk (n = 51), n (%)
ESA treatment		
Darbepoetin	53/91 (58)	28/50 (56)
EPO alpha	21/91 (23)	12/50 (24)
EPO beta	15/91 (17)	9/50 (18)
EPO theta	2/91 (2)	1/50 (2)
Median follow-up, years (range)	1.7 (0.18.1)	1.8 (0.1–8.1)

Forty-four patients received concomitant medication with ESA: iron 18 (38%), hydroxyurea 21 (45%), steroids 4 (9%), G-CSF 1 (2%), etoposide 2 (4%), romiplostim 1 (2%). Most patients received low dose of ESA (71 vs. 29).

AEE en LMMC: Resultados, respuesta eritroide similar a pacientes con SMD

	N (%)
Respuesta Eritroide*	56/87 (64%)
Independencia Transfusional	8/26 (31%)
Score nórdico 0 vs 1-2 puntos	79% vs 29% (OR 9.7, 95IC 2.8-33, p<0.001)
*CPSS low/int-1 vs int-2/high	86% vs 29%
CPSS low/int-1 vs int-2/high	74% vs 42% (OR 6.6, 95IC 1.4-31.1, p=0.017)

*no diferencias entre distintos tipos de AEE

VI Reunión

GESMD

AEE en LMMC: Resultados, respuesta menos duradera que en SMD

Mediana duración

Respuesta Eritroide

8 meses (0-88)

Score nórdico 0 vs 1-2 puntos

7 meses (0-64) vs 8 meses (1.6-24.3)

CPSS low-int1 vs int2-high

12 meses (0-87.8) vs 7 meses (1.4-24.3)

VI Reunión

GESMID

AEE en LMMC: Resultados, factores pronósticos de respuesta de serie global, similares a SMD, índice pronóstico y EPO

Variable	Favorable category	Whole series (<i>n</i> = 94)			
		Univariate analysis		Multivariate analysis	
		OR (95% CI)	<i>P</i> value	OR (95% CI)	<i>P</i> value
CPSS	Low/Intermediate-1	3.9 (1.4–10.7)	0.009	6.6 (1.4–31.1)	0.017
TD	Non-TD	10.6 (3.5–31.8)	<0.001		
EPO level		0.981 (0.969–0.994)	0.004	0.983 (0.973–0.994)	0.003
Nordic predictive model	No factor present	9.7 (2.8–33)	<0.001		

VI Reunión

GESMID

AEE en LMMC: Resultados, en bajo riesgo, único factor determinante de respuesta, niveles de EPO

Low/intermediate-1 risk group ($n = 51$)

Variable	Favorable category	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i> value
CPSS	Low/Intermediate-1	–	–	–	–
TD	Non-TD	12.4 (2.3–66.3)	0.003	–	–
EPO level		0.986 (0.975–0.996)	0.008	0.985 (0.971–0.998)	0.029
Nordic predictive model	No factor present	15 (2.1–105.6)	0.007		

VI Reunión

GESMD

AEE en LMMC: Resultados, peor supervivencia global y mayor riesgo de transformación a LMA, mal pronóstico cuando fracasan a EPO

Median **follow-up** from initiation of ESA treatment was **1.7 years** (range, 0.1–8.1), and the **median OS** was **1.7 years** (95% CI, 1.1–2.3 yr). The **median OS after loss of ER** was **5.4 months** (95% CI, 2.2–8.5). The incidence of progression to **AML** in the whole series was **32%** (95% CI, 19%–45%).

AEE en LMMC: Resultados, la respuesta mejora la supervivencia de los pacientes de bajo riesgo (CPSS low/int-1)

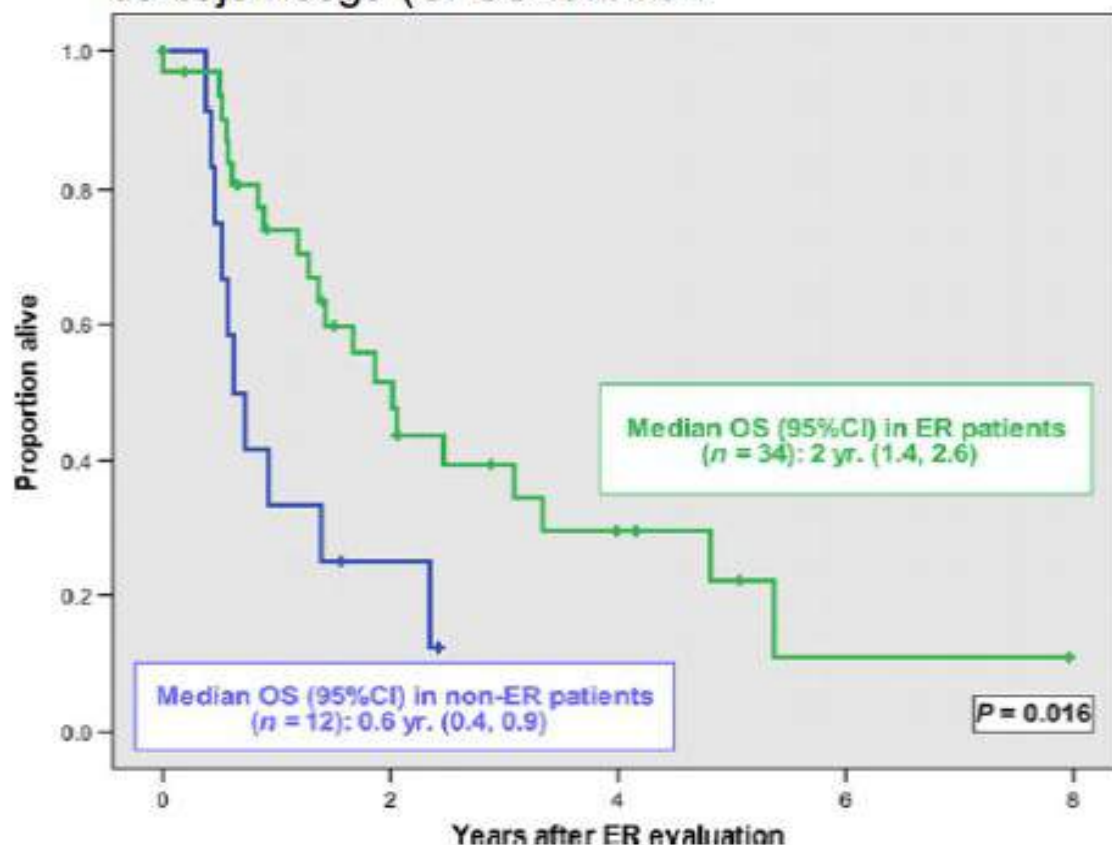


Figure 1 Overall survival of patients with low/intermediate-1 risk according to erythroid response.

AEE en LMMC: Conclusiones

In conclusion, according to our study, the CPSS and endogenous serum EPO levels, especially in the low- to intermediate-1-risk group by the CPSS, are adequate tools to select CMML patients with symptomatic anemia who may benefit from treatment with ESA. A significant ER to ESA is expected in anemic patients with low/intermediate-1 CMML risk by the CPSS and a low endogenous serum EPO level. Whether ER to ESA treatment confers a survival benefit in lower risk patients with CMML requires further study.

Recomendaciones del GESMD sobre el tratamiento de la LMMC

1. El algoritmo terapéutico de la LMMC está por definir. En la medida de lo posible los pacientes deben ser incluidos en ensayos clínicos.
2. Los AEE podrían usarse en pacientes con variante ~~MD~~ de la LMMC y anemia sintomática con los mismos criterios que se utilizan para su empleo en SMD.

VI Reunión

GESMD



SPRESAS

Dra. M. Díez Campelo

Estudio **SPRESAS** (SPanish Registry of Erythropoietic Stimulating Agents Study)

“Registro nacional de pacientes diagnosticados de Síndromes Mielodisplásicos de bajo riesgo según los criterios de la OMS/FAB y el IPSS y sometidos a tratamiento con agentes eritropoyéticos”

JUSTIFICACIÓN

- Numerosos estudios han demostrado la **eficacia** y **seguridad** de AEE en el tratamiento de la anemia de los pacientes con SMD de **bajo riesgo**
 - EPO- β /DPO- α ¹⁻⁴
 - Estudios aleatorizados, estudios FII y metaanálisis¹⁻⁸
- Recomendados por **guías nacionales** e **internacionales** como tratamiento de primera línea en la anemia en pacientes con SMD de bajo riesgo y buena probabilidad de respuesta a los AEE⁹⁻¹²
- **No aprobados** por las autoridades sanitarias para su utilización en esta indicación:
 - EC ARCADE en marcha (DPO/placebo)¹³
 - Estudios de registro para validar datos de eficacia y seguridad^{14, 15}

¹ Hellström-Lindberg, Eur J Haematol 1991

⁴ Hellström-Lindberg, Br J Haematol 1995

⁷ Hellström-Lindberg, Blood 1998

¹⁰ Malcovati, Blood 2013

¹³ NCT01362140

² Bowen, Br J Haematol 1991

⁵ Musto, Br J Haematol 2005

⁸ Jädersten, Blood 2005

¹¹ Greenberg, J Nat Compr 2013

¹⁴ Mensa, Blood 2013

³ Mannone, Haematol 2006

⁶ Remacha, Haematol 1999

⁹ Sanz, Haematologica 2012

¹² Santini, Leuk Res 2010

¹⁵ Spresas-GESMD-12-01

OBJETIVOS

- Recoger la *experiencia* del GESMD en la utilización de AEE en pacientes con SMD (FAB/OMS) de **bajo riesgo** (IPSS) y **anemia** (Hb menor de 11 g/dL): **RESMD**
- **Utilización**: fármaco, dosis, esquemas
- **Respuesta**: %, duración, factores que la influyen en ella
- **Efectos Adversos**: trombosis, otros...
- Impacto en **Supervivencia** Global y libre de transformación a LMA
- Grupo **control** con casos similares que sólo reciben **soporte transfusional**

DISEÑO

- Estudio *observacional retrospectivo* y unicéntrico (RESMD)
- EPA-OD (AGEMED)
- FUENTE: RESMD >7.000 pacientes en > 50 centros españoles
- SELECCIÓN:
 - SMD de **bajo riesgo** según IPSS: bajo e intermedio-1
 - **Anemia** con Hb \leq 11 g/dL
 - Tratamiento con **AEE/sopORTE** transfusional (antes de 31 de Diciembre de 2.011)
 - No tratamiento modificador de la enfermedad
- **N=900**: 600 AEE + 300 SOPORTE TRANSFUSIONAL

CRD

Outcome in EPO low risk MDS patients,
report from Spanish MDS Registry

Código: **GESMD-SPRESAS-2012-01**

Fecha: **26 de Septiembre de 2012**

Nombre del Investigador: _____

Nombre del centro: _____

Código del centro:

--	--

Nº de paciente:

--	--	--

>500
variables
en cada CRD

Casos recogidos y analizables (75.2%)

El estudio Spresas ha recogido datos de 959 pacientes del RESMD, 657 en la rama de AEE y 302 en soporte. El resto de pacientes, 237 no fueron evaluables para el estudio por las siguientes causas de exclusión:

-No cumplir criterios de inclusion: 213 pacientes

97 pacientes presentaban Hb superior a 11 g/dL.

38 pacientes eran SMD secundarios

31 pacientes se diagnosticaron en 2012

23 pacientes habían recibido tratamiento modificador/AEE previo

21 pacientes tenían IPSS>1

3 pacientes por SMD en progresión a alto riesgo

-Datos incompletos: 24 pacientes

Por lo tanto, nos centramos en el análisis de 722 pacientes evaluables, 530 en la rama de AEE y 192 en la de soporte.

El mayor registro poblacional con AEE: GESMD

	NÓRDICO¹⁻³ AEE=121	FRANCÉS^{4, 5} AEE=403	ITALIANO^{6, 7} AEE=335
Edad (años): mediana (P25-P75)	71 (65-79)	74 (66-79)	74
Sexo:			
-Masculino	66 (55%)	224 (56%)	(59%)
FAB:	ND		ND
-AR		143 (36%)	
-ARSA		142 (35%)	
-AREB <10% blastos		92 (23%)	
-AREB >10% blastos		26 (6%)	
-LMMC			
-Otros			
WHO 2000/2008:	2000	2000	2008
-AR/ARSA/5q-	33 (27%)	60+83+18 (15+21+4%)	296+94+46(28%+9%+4%)
-CRDM/CRDM-SA	42 (35%)	68+57 (17%+14%)	347 (33%)
-AREB-1	30 (25%)	91 (23%)	188 (18%)
-AREB-2	16 (13%)	26 (6%)	
-Inclasificable			78 (7%)
-NMPc LMMC/otros			

¹ Hellström-Lindberg, Blood 1998

² Jädersten, Blood 2005

³ Jädersten, JCO 2008

⁴ Park, Blood 2008

⁵ Park, Leuk Res 2010

⁶ Messa, IMDS meeting 2013

⁷ Messa, ASH 2013, 745 OC

El mayor registro poblacional con AEE: GESMD

	NÓRDICO ¹⁻³ AEE=121	FRANCÉS ^{4, 5} AEE=403	ITALIANO ^{6, 7} AEE=335
Dependencia trasfusional:			
-Sí	83 (69%)	221 (55%)	120 (11%)
IPSS:			
-Low/Int-1	31+57 (26%+47%)	303 (75%)	55% + 45%
-Int-2/High	22+4 (18%+3%)	43 (11%)	-
-ND	7 (6%)	57 (14%)	-
Comorbilidades:	ND	ND	ND
-HTA			
-Diabetes Mellitus			
-Tromboembolismo			
-FA			
-I. Renal			
-Hematológica			
-Otras			

¹ Hellström-Lindberg, Blood 1998

² Jädersten, Blood 2005

³ Jädersten, JCO 2008

⁴ Park, Blood 2008

⁵ Park, Leuk Res 2010

⁶ Messa, IMDS meeting 2013

⁷ Messa, ASH 2013, 745 OC

Las características de nuestro registro son similares a las de otros registros internacionales

	AEE N=530	SOPORTE N =192	P
Seguimiento (días): mediana [p25-p75]	1139 [604-1883,25]	868 [395,75-1866,5]	0,002
Edad (años): mediana [p25-p75]	77 [70-80]	76 [68-81]	0,042
Sexo:			0,398
Masculino	280 (54%)	111 (58%)	
Femenino	240 (46%)	81 (42%)	
Estado Físico: N (%)			
-Karnofsky	N= 61	N= 9	1,000
<80%	18 (29,5%)	3 (33,3%)	
≥80%	43 (70,5%)	6 (66,6%)	
-ECOG	N=74	N=9	0,200
<1	59 (79,7%)	5 (55,6%)	
≥2	15 (20,3%)	4 (45,4%)	

SPRESAS: RESULTADOS DESCRIPTIVOS

Con respecto a los pacientes en soporte, los que reciben AEE son de mejor índice pronóstico y morfología

	AEE N=530	SOPORTE N =192	P
OMS 2008:	N=530	N=192	0,000
-CRDU	48 (9.1%)	13 (6.8%)	
-CRDM	182(34.5)	42 (21.9%)	
-ARSA	101 (19.1%)	14 (7.3%)	
-AREB-1	18 (3.4%)	19 (9.9%)	
-AREB-2	2 (0.4%)	11 (5.7%)	
-SMD no clasificable	3 (0.6%)	0 (0%)	
-SMD con 5q-	17 (3.2%)	10 (5.2%)	
-LMMC	33(6.3)	10 (5.2%)	
-SMD/NMPc	7 (1.3%)	2 (1%)	
-datos en revisión	117 (22.2%)	71 (37%)	
IPSS:	N=484	N=185	0,000
-Bajo	305 (63%)	74 (40%)	
-Intermedio 1	179 (37%)	111 (60%)	
IPSS-R:	N=484	N=185	0,000
-Muy bajo	130 (26.9%)	18 (9.7%)	
-Bajo	285 (58.9%)	94 (50.8%)	
-Intermedio	63 (13%)	57 (30.8%)	
-Alto	6 (1.2%)	16 (8.6%)	

Los pacientes que reciben AEE tienen mejores características de respuesta a EPO y supervivencia

	AEE N=530	SOPORTE N =192	P
% Blastos en SP: mediana [p25-p75]	N=500 0 [0-0]	N=189 0 [0-0]	0,001
% Blastos en MO: mediana [p25-p75]	N=530 1 [0-2]	N=192 3 [1-5]	0,000
Hb (g/dL): mediana [p25-p75]	N=530 10 [9-10]	N=192 9 [8-10]	0,000
EPO sérica: N (mediana) [p25-p75]	N=342 59.5 [29-114.25]	N=36 142.50 [42.75-372.75]	0,003
Ferritina: mediana (rango) [p25-p75]	N=441 315 [141.5-555]	N=111 376 [159-813]	0,009
DEPENDENCIA TRASFUSIONAL al estudio:	N=329	N=192	0,000
-Sí	185 (56,2%)	184 (95,8%)	
-No	144 (43,8%)	8 (4,2%)	
Neutrófilos: mediana [p25-p75]	N=524 2.74[1,58-3,99]	N=192 2.58[1,59-4,35]	0,742
Plaquetas: mediana [p25-p75]	N=530 214 [131-299]	N=192 198,5 [110-315,25]	0,384

Ambos grupos son similares en riesgo citogenético

	AEE N=530	SOPORTE N =192	P
Cariotipo IPSS:	N=484		0,249
-Favorable	439 (90,7%)	164 (88,6%)	
-Intermedio	43 (8,9%)	18 (9,7%)	
-Desfavorable	2 (0,4%)	3 (1,6%)	
-No disponible	46	7	
Cariotipo IPSS-R:	N=484	N=185	0,227
-Muy Bueno	28 (5,8%)	5 (2,7%)	
-Bueno	418 (86,5%)	163 (88,1%)	
-Intermedio	37 (7,2%)	14 (7,6%)	
-Pobre	3 (0,6%)	2 (1,1%)	
-Muy Pobre	0 (0%)	1 (0,5%)	
-No disponible	46	7	

El mayor registro poblacional, en pacientes con SMD de bajo riesgo

	NÓRDICO¹⁻³ AEE=123	FRANCÉS^{4, 5} AEE=403	ITALIANO^{6, 7} AEE=335
Hemoglobina (g/dL): mediana (rango)	<10 ó DT (100%)	<10 (100%)	10 120 (11%) Trásfusión 448 (43%) 8-10 g/dL 481 (46%) >10g/dL
Tipo de AEE: -Epoetin α/β -Darbepoetin α -Otros -ND	100% α (+ G-CSF)	164 + 104 (+G-CSF) 107 + 28 (+GCSF)	100% α
Dosis: -60.000UI/semana -300 ug/semana -otros	60-120 U/Kg/d + G-CSF	+ +	

¹ Hellström-Lindberg, Blood 1998

² Jädersten, Blood 2005

³ Jädersten, JCO 2008

⁴ Park, Blood 2008

⁵ Park, Leuk Res 2010

⁶ Messa, IMDS meeting 2013

⁷ Messa, ASH 2013, 745 OC

Resumen de utilización de AEE en España, tipos y dosis

	N=530
TRASFUSIONES PREVIAS	n=329
-Sí	185 (56,2%)
-No	144 (43,8%)
TIPO DE AEE	n=530
-Aranesp (Darbepoetin alfa)	243 (45,8%)
-Eprex (Epoetina alfa)	24 (4,5%)
-Otra (Epoetina beta)	75 (14,2%)
-Otras (theta, Z,...)	15 (2,8%)
-No disponible	173 (32,6%)
DOSIS	
-10.000 UI/semana	23 (4,3%)
-30.000 UI/semana	93 (17,5%)
-40.000 UI/semana	83 (15,7%)
-60.000 UI/semana	6 (1,1%)
-80.000 UI/semana	3 (0,6%)
-150 ug/semana	129 (24,3%)
-300 ug/semana	89 (16,8%)
-500 ug/semana	4 (0,8%)
-Otras	100 (18,9%)

¿Qué sabemos de la respuesta?

RESPUESTA: criterios

IWG 2006 para la *mejoría hematológica* (≥ 8 semanas)¹:

- **Respuesta Eritroide** (pacientes con Hb < 11 g/dL al tratamiento):
 - incremento de Hb en 1.5 g/dL ó
 - descenso del N^o de transfusiones en ≥ 4 U/8 semanas comparado con el N^o de transfusiones (Hb pre-Tx ≤ 9 g/dL) en las 8 semanas antes de comenzar el tratamiento.

Grupo Nórdico/Francés (≥ 4 semanas)^{2, 3}:

- Respuesta eritroide COMPLETA
 - Hb > 11.5 g/dL
- Respuesta eritroide PARCIAL
 - Incremento de Hb de ≥ 1.5 g/dL en los no transfusión dependientes
 - Transfusión independencia en los que sí lo eran con cifras de Hb estable

¹ Cheson, Blood 2006

² Hellström-Lindberg, Br J Haematol 1997

³ Casadevall, Blood 2004

Respuesta en más de la mitad de los pacientes, duración 2 años

	NÓRDICO ¹⁻³ AEE=123	FRANCÉS ^{4, 5} AEE=403	ITALIANO ^{6, 7} AEE=335
RESPUESTA:			
-ORR (NÓRDICOS): CER/PER	39%: 22%/17%	ND	ND
-RE (IWG 2006)	+/-39%	50%	61%
-RE Mayor/menor (IWG 2000)	+/-39%	62%	
		(40M%/22m%)	
DURACIÓN meses: mediana (rango)	23 (3-+116)	20 (3-74)	20.5

¹ Hellström-Lindberg, Blood 1998

² Jädersten, Blood 2005

³ Jädersten, JCO 2008

⁴ Park, Blood 2008

⁵ Park, Leuk Res 2010

⁶ Messa, IMDS meeting 2013

⁷ Messa, ASH 2013, 745 OC

SPRESAS: RESULTADOS RESPUESTA

Respuesta del 58%, sin diferencias según diferentes tipos de EPOs

Duración 21.7 meses

RESPUESTA* GLOBAL	n=530
-RE	310 (58,5%)
-NR	168 (31,7%)
-NE	52(9,8%)
RESPUESTA* GLOBAL ARANESP	n=243
-RE	158 (65%)
-NR	72 (29,6%)
-NE	13 (5,3%)
-Duración: N, mediana en días (rango)	n=152,505[254,25-1.142]
RESPUESTA* GLOBAL EPO α	n= 24
-RE	15(62,5%)
-NR	8(33,3%)
-NE	1(4,2%)
-Duración: N, mediana en días (rango)	n=15,1283[811-2.106]
RESPUESTA* GLOBAL EPO β	n=75
-RE	46(61,3%)
-NR	28(37,3%)
-NE	1(1,3%)
-Duración: N, mediana en días (rango)	n=45, 789[371,5-1.352]
RESPUESTA* GLOBAL EPO otras	n=15
-RE	8(53,3%)
-NR	6 (40%)
-NE	1(6,7%)
-Duración: N, mediana en días (rango)	n=8, 771[371,75-1.545,5]
DURACIÓN DE LA RESPUESTA: mediana en días [p25-p75]	N=284 653 [331,75-1.309]

Univariante de respuesta a AEE:

	Respuesta N=310	No respuesta N=168	OR(0.95IC)	p
Seguimiento (días): mediana (rango)	1.300 (641.75;2.007,25)	997(534,75;1.745,5)	1,000(1,000;1,000)	0,065
Edad (años): mediana [p25-p75]	77 [71-83]	76 [68-82]	0,985(0,968;1,003)	0,101
Edad (años): <77 >=77 (ref)	N=310 145(46,8%) 165(53,2%)	N=168 89(53%) 79(47%)	0,780(0,535;1,136)	0,196
Sexo: Masculino Femenino (ref)	N=310 167(53,9%) 143 (46,1%)	N=168 94 (56%) 74 (44%)	1,088(0,746;1,587)	0,663
Estado Fisico: N (%) -Karnofsky <80% ≥80% (ref) -ECOG <1 (ref) ≥2	N= 40 11 (27,5%) 29 (72,5%) N=50 41 (82%) 9 (18%)	N= 19 7(36,8%) 12 (63,2%) N=20 14 (70%) 6 (30%)	1,538(0,481;4,916)	0,468
OMS 2008: -CRDU + CRDM (ref) -ARSA -AREB-1+ AREB-2 -SMD con 5q- -SMD en 22q13.2 + 11q23 -SMD18p11	N=254 151(59,4%) 73(28,7%) 8(3,1%) 8(3,1%) 14(5,5%)	N=126 65(51,6%) 27(21,4%) 8(6,3%) 9(7,1%) 17(13,5%)	0,859(0,506;1,458) 2,323(0,836;6,457) 2,613(0,966;7,074) 2,821(1,313;6,061)	0,574 0,106 0,059 0,008
% Blastos en SP: =0 (ref) >0	N=293 287(98%) 6(2%)	N=156 147(94,2%) 9(5,8%)	2,929(1,023;8,385)	0,045
% Blastos en MO: <1 (ref) ≥1	N=310 131(42,3%) 179(57,7%)	N=166 53(31,5%) 115(68,5%)	1,588(1,069;2,359)	0,022
Hb (g/dL): mediana [p25-p75]	N=310 10 [9-10]	N=166 9 [8-10]	0,785(0,669;0,922)	0,003
Hb (g/dL): <10 ≥10(ref)	N=310 127(41%) 183(59%)	N=166 86(51,2%) 82(48,8%)	1,511(1,036;2,205)	0,032
EPO sérica: <200 (ref) ≥200	N=214 197(92,1%) 17(7,9%)	N=98 73(74,5%) 25(25,5%)	3,969(2,026;7,772)	0,000
Ferritina: mediana (rango) [p25-p75]	N=264 281 [127-510,25]	N=136 396 [212-679,75]	1,001(1,000;1,001)	0,001
Ferritina: <1500 (ref) ≥1500	N=264 257(97,3%) 7(2,7%)	N=136 126(92,6%) 10(7,4%)	2,914(1,084;7,835)	0,034
DEP TRASFUSIONAL: -Sí -No (ref)	N=166 77 (49,4%) 79 (50,6%)	N=143 53 (37,1%) 90 (62,9%)	1,655(1,043;2,628)	0,033
Neutrófilos <900 ≥800 (ref)	N=308 295(95,8%) 13 (4,2%)	N=164 158(96,3%) 6(3,7%)	1,160(0,433;13,112)	0,767
IPSS -Bajo (ref) -Intermedio 1	N=286 198(69,2%) 88(30,8%)	N=154 86(55,8%) 68(44,2%)	1,779(1,186;2,668)	0,005
CARIOTIPO IPSS Favorable (ref) Intermedio Desfavorable	N=286 264(92,3%) 21(7,3%) 1(0,3%)	N=154 134(87%) 20(13%) 0(0%)	1,876(0,983;3,582)	0,056
IPSS-R -Alto -Intermedio -Bajo -Muy bajo (ref)	N=286 2(0,7%) 25(8,7%) 172(60,1%) 87(30,4%)	N=154 3(1,9%) 30(19,5%) 86(55,8%) 35(22,7%)	3,729(0,597;23,283) 2,983(1,542;5,771) 1,243(0,777;1,989)	0,159 0,001 0,385
Cariotipo IPSS-R -Muy Bueno (ref) -Bueno -Intermedio -Pobre -Muy pobre	N=286 17(5,9%) 251(87,8%) 17(5,9%) 1(0,3%) 0	N=154 9(5,8%) 129(83,8%) 16(10,4%) 0(0%) 0(0%)	0,971(0,421;2,238) 1,778(0,617;2,120)	0,945 0,286 1,000

% de blastos en SP y MO,
Hb,
Ferritina,
DT,
EPO,
IPSS,
cariotipo
e IPSS-R
predicen respuesta

SPRESAS: RESULTADOS RESPUESTA

Multivariado de respuesta a AEE:

	HR (0.95IC)	p
Edad (años): <77 (ref) >=77	1,629(0,828;3,204)	0,157
Sexo: Masculino Femenino (ref)	1,296(0,661;2,540)	0,450
% Blastos en SP: =0 (ref) >0	1,332(0,245;7,244)	0,740
% Blastos en MO: mediana [p25-p75]	1,088(0,895;1,322)	0,398
Hb (g/dL): mediana [p25-p75]	1,104(0,827;1,473)	0,502
EPO sérica: <200 (ref) >=200	2,446(1,061;5,639)	0,036
Ferritina: mediana (rango) [p25-p75]	1,000(0,999;1,000)	0,429
DEPENDENCIA TRASFUSIONAL al estudio: -Sí -No (ref)	1,898(0,911;3,953)	0,087
IPSS -Bajo (ref) -Intermedio 1	1,348(0,634;2,867)	0,438

Sólo EPO
predice respuesta

¿Y la supervivencia?

Tendencia a mejor supervivencia en los que reciben AEE

	NÓRDICO¹⁻³ AEE=121 SOPORTE=334*/237''	FRANCÉS^{4, 5} AEE=284 SOPORTE=225&	ITALIANO^{6, 7} AEE=335 SOPORTE=714
SUPERVIVENCIA GLOBAL:	68% a 5 años (bajo riesgo) NO DIF* MEJORAN SG'' DISMINUYEN MUERTE NO AML''	5a 64% vs 39% Mejora SG	NO DIF GLOBALES
FACTORES QUE MEJORAN LA SG:	IPSS bajo/Int-1 Respuesta <2U/mes Grupos bueno e intermedio de respuesta a AEE	FEMENINO AR/ARSA	Respuesta AEE Hb 8-10 g/dL, no tx y RESP

*COX AJUSTADO VARIABLES Y TIEMPO HASTA EL TRATAMIENTO

''COX ENTRADA RETARDADA

&COX AJUSTADO + PAREADO

¹ Hellström-Lindberg, Blood 1998

² Jädersten, Blood 2005

³ Jädersten, JCO 2008

⁴ Park, Blood 2008

⁵ Park, Leuk Res 2010

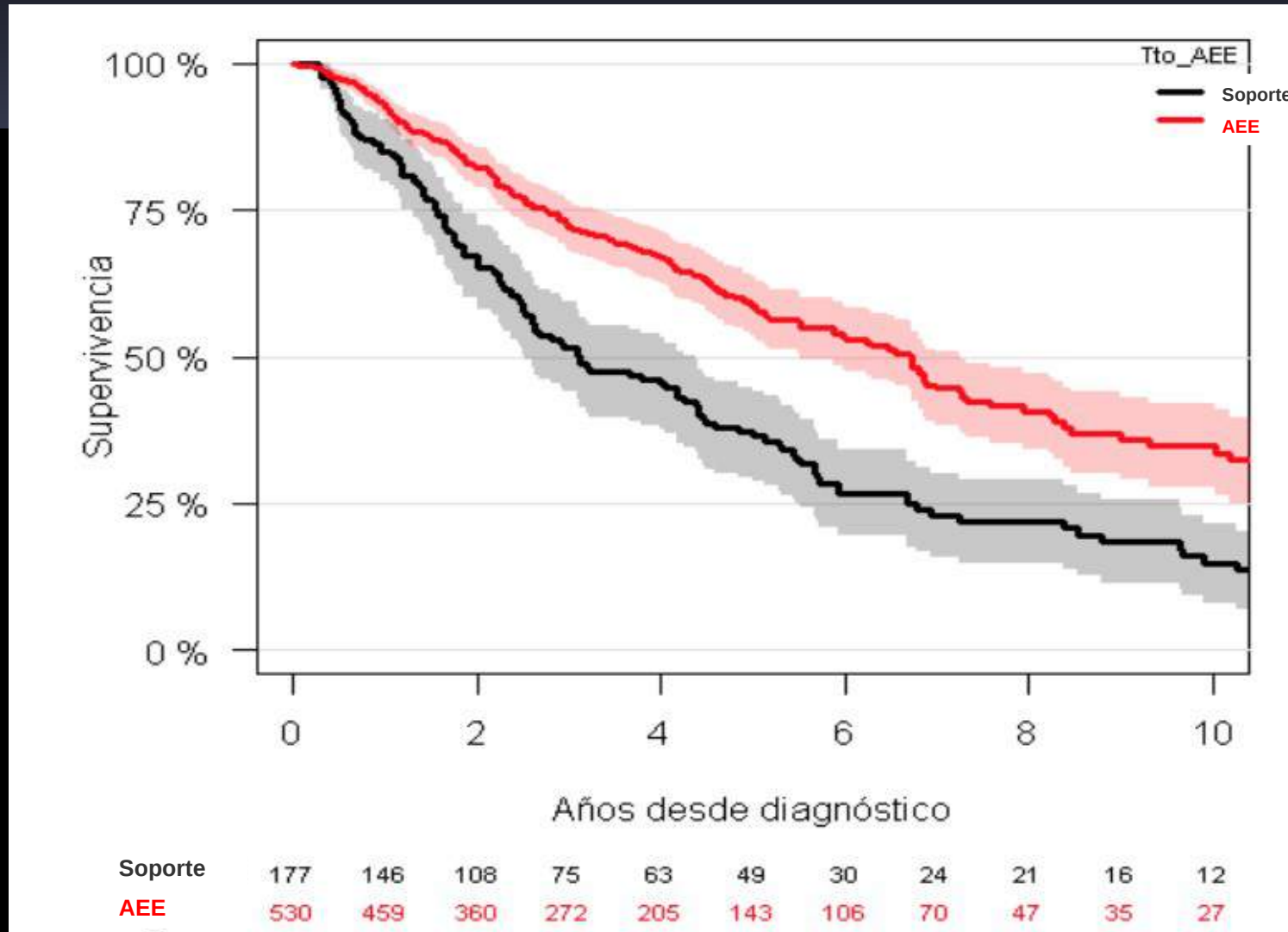
⁶ Messa, IMDS meeting 2013

⁷ Messa, ASH 2013, 745 OC

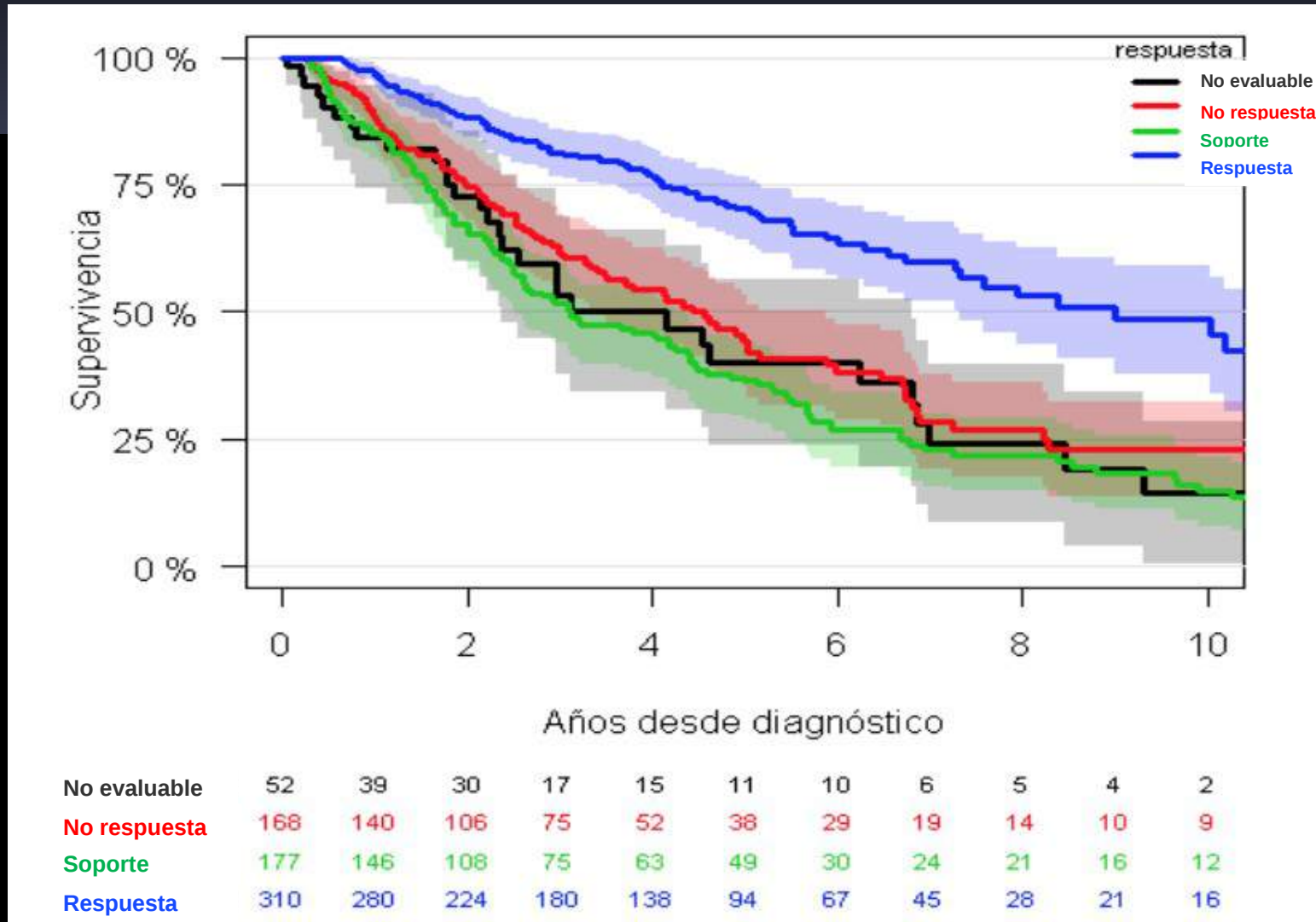
SG es el doble que la de pacientes que reciben soporte, el triple si responden a AEE

	AEE N=530	SOPORTE N=177	P
Estado			
-Vivos	316 (59,6%)	47 (26,5%)	
-Muertos	214 (40,4%)	130 (73,4%)	
SG desde diagnóstico, Fig 1 (años): mediana (0.95IC)	6,7 (5,5-7,2)	3,1 (2,6-4,4)	<0,0001
% pacientes vivos a 5 años	58% (N=144)	37% (N=50)	
SG SEGÚN RESPUESTA A AEE desde diagnóstico, Fig 2 (años): mediana (0.95IC)	6,7 (5,8-7,3)	3,1 (2,6-4,4)	<0,0001
NO EVALUABLE	4,1 (2,3-6,8)		
% pacientes vivos a 5 años	40% (N=12)		
NO RESPUESTA	4,5 (3,4-5,8)		
% pacientes vivos a 5 años	44% (N=39)		
RESPUESTA	9 (7,3-NA)		
% pacientes vivos a 5 años	70% (N=95)		

SG, Figura 1, SG mejor a los 5 años para los que reciben AEE (58%)



SG, Figura 2, SG mejor a los 5 años especialmente para los que responden a AEE (70%)



Entre los factores que determinan la SG de la serie está el tratamiento con AEE de forma independiente

	Univariante	Multivariante		
	p	HR	IC 95%	p
Tratamiento (AEE)	<0,0001	0,648	0,505-0,832	0,00065
Sexo (femenino)	<0,0001	0,671	0,533-0,846	0,00017
Hb (continua)	<0,0001	0,874	0,804-0,951	0,001
Edad (continua)	<0,0001	1,050	1,037-1,063	<0,0001
Leucocitos (continua)	0,00089	1,024	1,008-1,039	0,0025
Blastos en MO (continua)	<0,0001			ns
IPSS (int-1)	<0,0001	1,910	1,514-2,411	<0,0001

LMA

	NÓRDICO¹⁻³ AEE=121 SOPORTE=334*/237**	FRANCÉS^{4, 5} AEE=284 SOPORTE=225&	ITALIANO^{6, 7} AEE=335 SOPORTE=714
% LMA:	12%-21% en IPSS bajo e Int-1 27% a 43 meses (global)	4.4%	4.9% (global)
INCIDENCIA ACUMULADA:	6% en IPSS bajo e Int-1 30% global (4 años)	12% vs 13% (5 años)	
INCREMENTO RIESGO LMA:	NO	NO	
FACTORES QUE AUMENTEN TRASFOMACIÓN A LMA:	Grupos bueno e intermedio de respuesta a AEE	NO	

¹ Hellström-Lindberg, Blood 1998

² Jädersten, Blood 2005

³ Jädersten, JCO 2008

⁴ Park, Blood 2008

⁵ Park, Leuk Res 2010

⁶ Messa, IMDS meeting 2013

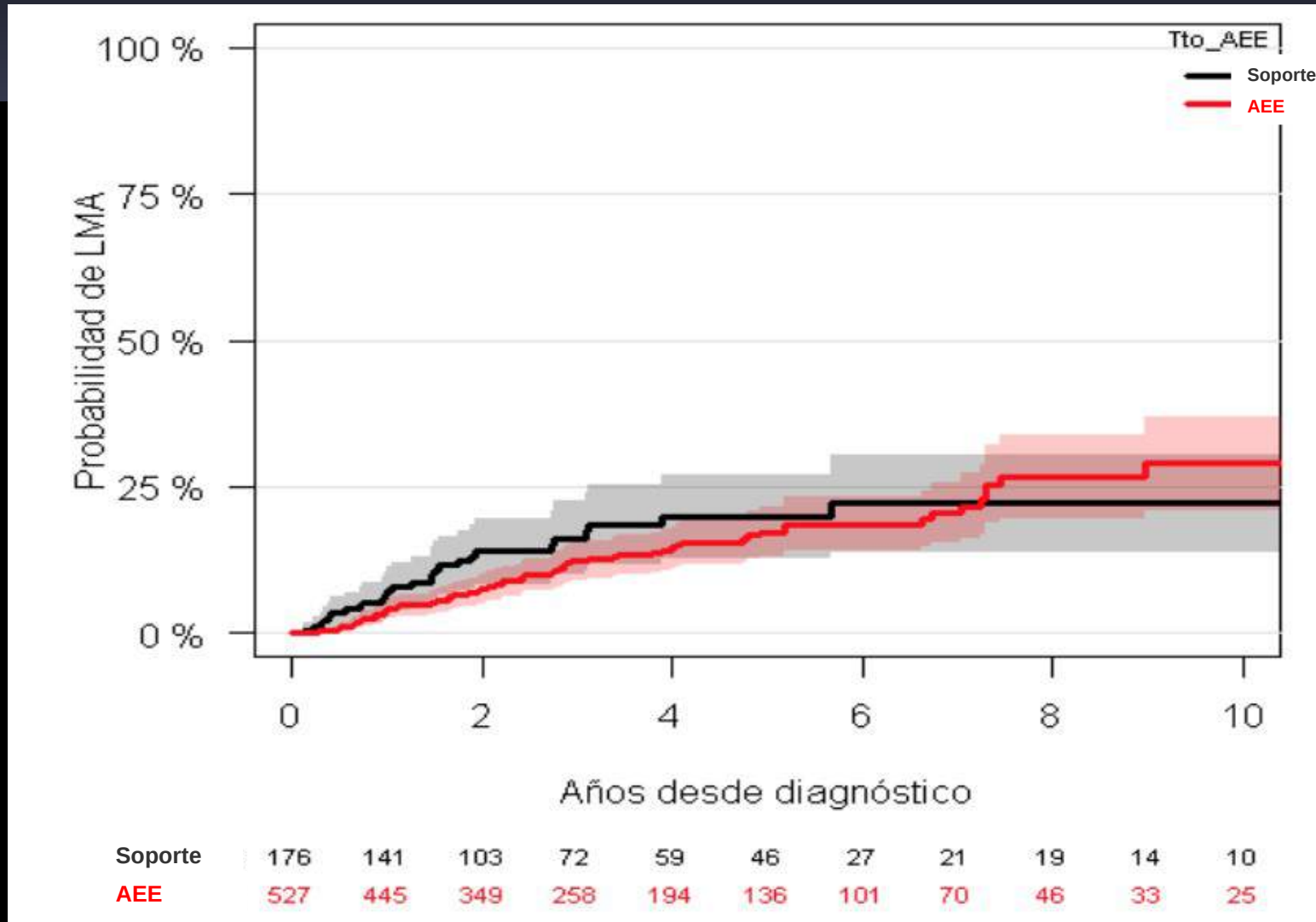
⁷ Messa, ASH 2013, 745 OC

SPRESAS: RESULTADOS SUPERVIVENCIA

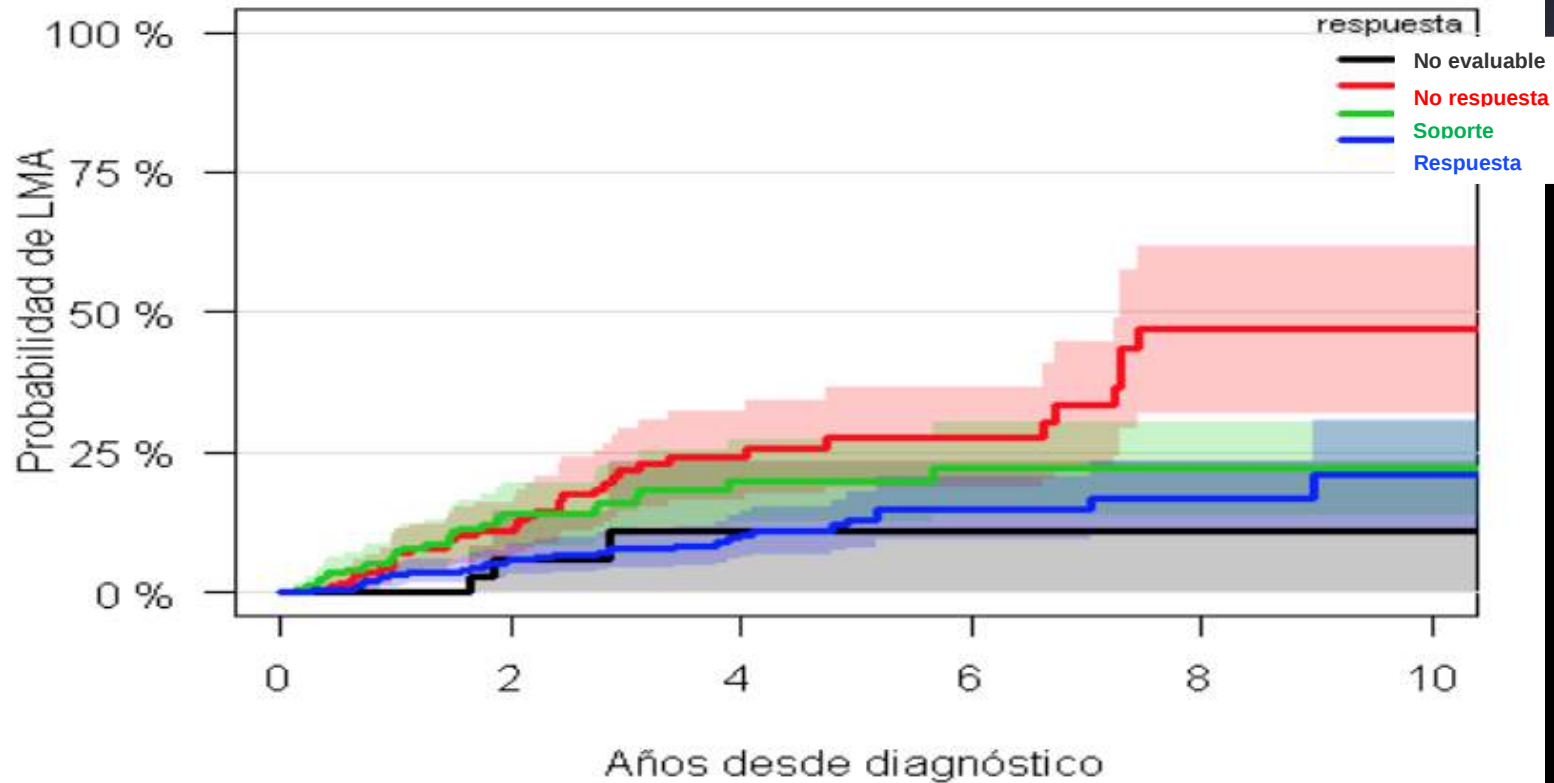
La probabilidad acumulada de LMA es similar a la del grupo de soporte y mayor en los pacientes que no responden a AEE

	AEE N=530	SOPORTE N=177	P
Estado -LMA	73 (13,7%)	28 (15,8%)	
Probabilidad acumulada de LMA desde diagnóstico, Fig 5 (años): mediana (0.95IC) % pacientes con LMA a 5 años	NA (14,7-NA) 18%	NA (17,2-NA) 20%	0,35
Probabilidad acumulada de LMA desde diagnóstico, Fig 6 (años): mediana (0.95IC) NO EVALUABLE % pacientes con LMA a 5 años NO RESPUESTA % pacientes con LMA a 5 años RESPUESTA % pacientes con LMA a 5 años	10,8 (10,8-NA) 11% NA (7,2-NA) 28% NA (14,7-NA) 13%		0,0007

LMA, Figura 5, probabilidad acumulada de LMA similar en los que reciben AEE (18%)



LMA, Figura 6, probabilidad acumulada de LMA mayor en los que no responden a AEE (28%)



No evaluable	52	39	29	17	15	11	10	6	5	4	2
No respuesta	167	132	103	67	47	36	28	20	13	9	8
Soporte	176	141	103	72	59	46	27	21	19	14	10
Respuesta	308	274	217	174	132	89	63	44	28	20	15

En el desarrollo de LMA no influye el recibir AEE

	Univariante	Multivariante		
	p	HR	IC 95%	p
Tratamiento con AEE	0,35	1,476	0,919-2,372	0,1
Sexo (femenino)	0,021	0,609	0,402-0,924	0,02
Hb (continua)	0,19			ns
Edad (continua)	0,14			ns
Leucocitos (continua)	0,32			ns
Blastos en MO (continua)	<0,0001	1,229	1,131-1,334	<0,0001
IPSS (int-1)	<0,0001	1,995	1,205-3,303	0,007

¿Se han documentado Efectos Adversos?

Sólo 17 EA comunicados, 3 graves, ninguno relacionado con los AEE

	TIPO	INTENSIDAD	GRAVEDAD	RELACIÓN CON EL AEE
44_6171	1-Crisis epiléptica	Leve	No	No relacionado
	2-Hemorragia postquirúrgica (intervenido por hipernefrona riñón)	Moderado	No	No relacionado
44_3831	1- Síndrome anémico importante con taquicardia, disnea de esfuerzo, taquicardia y astenia 2. Fiebre 3. Síndrome constitucional secundario a tratamiento con g-csf 4.-Manifestaciones hemorrágicas mucocutáneas importantes con equimosis espontáneas y bulas hemorrágicas 5. Trombocitopenia 6. Anorexia	1.-Moderado 2.-Leve 3.-Moderado 4.-Severo 5.-Severo 6.-Leve	Ninguno Grave	Ninguno relacionado
44_9348	1- Diarrea tras toma de fosfosoda 2- Astenia y fatigabilidad 3- Lumbalgia	Todos leves	Ninguno grave	Ninguno relacionado
12_9290	Vértigo	Moderada	No	No relacionado
22_4337	Colecistitis	Moderado	Hospitalización	No relacionado
97_7985	Caída con traumatismo	Amenaza la vida	Muerte	No relacionado
98_4014	Erupción cutánea	Leve	No	No relacionado
33_1515	Insuficiencia cardíaca	Leve	No	No relacionado
33_6014	Hemorragia pre-retiniana	Leve	No	No relacionado
33_6016	ACV	Moderada	Hospitalización	No relacionado

¿Algún sub-análisis novedoso?

Validación del nuevo Score propuesto por Santini: impacto en respuesta y supervivencia

Pacientes: Hb<10 g/dL, EPO <500 UI/L

Santini Score:

EPO >200 mU/mL (1)

Ferritina >350 ng/mL (1)

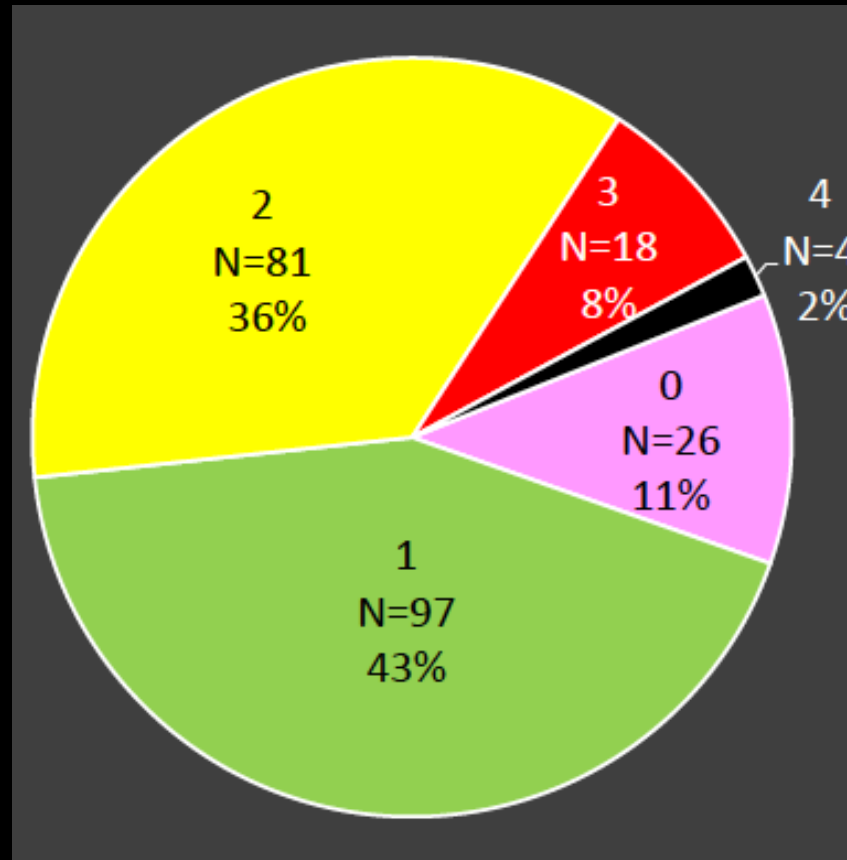
IPSS-R very low (0)

low (1)

intermediate (2)

high (3)

N=226 pacientes



Validación del nuevo Score propuesto por Santini: impacto en respuesta y supervivencia

Pacientes: Hb<10 g/dL, EPO <500 UI/L

Santini Score:

EPO >200 mU/mL (1)

Ferritina >350 ng/mL (1)

IPSS-R very low (0)

low (1)

intermediate (2)

high (3)

SCORE DE SANTINI	RESPUESTA ERITROIDE	NO RESPUESTA
0	19 (73,1%)	7 (26,9%)
1	80 (82,5%)	17 (17,5%)
2	53 (65,4%)	28 (34,6%)
3	9 (50,0%)	9 (50,0%)
4	0 (0,0%)	4 (100%)
GLOBAL	161 (71,2%)	65 (28,8%)

p-valor>0,001

Validación del nuevo Score propuesto por Santini: impacto en respuesta y supervivencia

Pacientes: Hb<10 g/dL, EPO <500 UI/L

Santini Score:

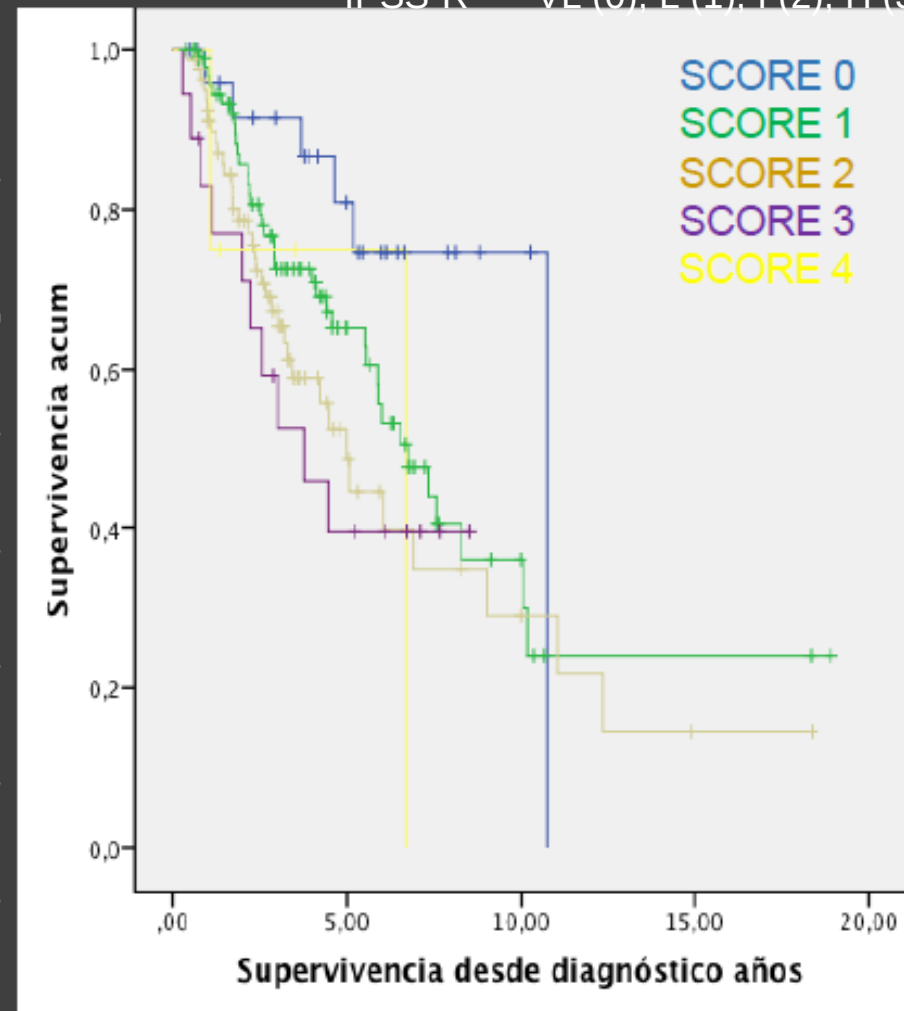
EPO >200 mU/mL (1)

Ferritina >350 ng/mL (1)

IPSS-R VL (0), L (1), I (2), H (3)

SUPERVIVENCIA GLOBAL DESDE DIAGNÓSTICO

SCORE DE SANTINI	PTS.	SUPERVIVENCIA GLOBAL
0	26	10,76 AÑOS
1	97	6,75 AÑOS
2	81	4,99 AÑOS
3	18	3,75 AÑOS
4	4	6,70 AÑOS
GLOBAL	226	6,7 AÑOS



p-valor=0,041

Impacto de las comorbilidades y tipo de hospital en la respuesta a los AEE

COMORBIDITIES	YES	NO
Any comorbidity	370 (80.8%)	88 (19.2%)
Any relevant comorbidity	252 (55.0%)	206 (45.0%)
Two or more comorbidities	228 (49.8%)	230 (50.2%)
Two or more relevant comorbidities	106 (23.1%)	352 (76.9%)
Hypertension	204 (44.5%)	254 (55.6%)
Diabetes mellitus	109 (23.8%)	349 (76.2%)
Thromboembolic disease	26 (5.7%)	432 (94.3%)
Atrial fibrillation	65 (14.2%)	393 (85.8%)
Renal impairment	82 (17.9%)	376 (82.1%)
Concomitant hematologic disease	35 (7.6%)	423 (92.4%)
Other non-relevant comorbidities	119 (26.0%)	339 (74.0%)
Other relevant comorbidities	128 (27.9%)	330 (72.1%)

2/+ comorbidities better response to ESAs (68.9% 2/+ comorbidities vs 64.2% <2; OR=3.014; p=0.004), the only difference between both groups was ferritin while other variables were similar (PB and BM blasts, Hb level, cytogenetics, transfusion dependency, IPSS and EPO level).

2/+or more relevant comorbidities was also associated with a better response (75.2% vs 64.0%; OR= 4.126; p=0.001). These 2 groups were different regarding ferritin and EPO level.

Hypertension significant better response to ESAs (72.7%) than those who did not have hypertension (61.5%); p=0.015, both groups had similar characteristics regarding variables with impact on response.

	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	OR	p
Camas	>1000	1000-500	<500		
N (%)	213 (40.2%)	174 (32.8%)	143 (27%)		
Respuestas	52.8%	66%	81.7%	3.995	<0.001

Menos pacientes en hospitales de nivel 3 en dependencia transfusional, resto de características similares

No diferencias en cuanto a la duración de la respuesta al tratamiento (p=0.098), no hay datos de duración de tratamiento en no respondedores

- Mayor registro poblacional de SMD de bajo riesgo con AEE
- Eficacia y seguridad comprobada
- Impacto favorable en supervivencia global
- Mayor incidencia acumulada de LMA si no responden a AEE
- Nuevo Score pronóstico puede ser útil: respuesta y supervivencia?
- Las comorbilidades no parecen desaconsejar este tratamiento
- Los centros pequeños son los que mejores resultados presentan con los AEE

Julio Dávila

Luis Benloch, Jose Ignacio Lorenzo y Mercedes Sánchez Barba

Participantes GESMD

Guillermo Sanz y Chelo Cañizo

Secretaría GESMD

JANSSEN CILAG S. A.

Sara Vidal, María Sánchez