

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de gilteritinib (Xospata®) en leucemia mieloide aguda con mutación FLT3 refractaria o en recaída

IPT, 37/2022. V1

Fecha de publicación: 12 de mayo de 2022<sup>1</sup>

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad heterogénea con características fenotípicas y moleculares distintivas, caracterizada por la expansión clonal de precursores mieloides indiferenciados que termina provocando un fallo medular. Se asocia con manifestaciones clínicas inespecíficas como fatiga, disnea, anorexia, pérdida de peso e infecciones y hemorragias que suelen estar presentes en el diagnóstico (1). La LMA es la leucemia aguda más frecuente del adulto con una mediana de edad al diagnóstico de 68 años (65-74) y su incidencia aumenta con la edad, representa entre 15 a 20% de las leucemias agudas (LA) en niños y adolescentes y hasta el 80% de las LA del adulto (2). Según los datos del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) la incidencia anual de nuevos casos es de 4,2 por cada 100.000 habitantes (3). El porcentaje de nuevos casos en menores de 20 años es de un 5,1% y entre los 65 y 84 años, es del 46,5% (3). Los datos de incidencia en Europa son de 3,62-3,7 casos por 100.000 habitantes (4, 5). Los datos europeos de supervivencia a 5 años son para 15-24 años del 56%, entre 25-64 años del 30%, mientras que en los > 65 años, la supervivencia es solo del 5% (4, 6).

El control de la proliferación de las células hematopoyéticas es llevado a cabo, en parte, por la estimulación inducida por ligandos de receptores tirosina quinasa. Uno de estos receptores implicado en este proceso ontogénico hematopoyético es FLT3, y en este sentido, se ha visto que mutaciones en dicho gen, se han encontrado en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (1-3% de los pacientes), mielodisplasia (5-10%) y LMA (15-35%) (7-9).

El gen FLT3 se encuentra en el brazo largo del cromosoma 13 (13q12.2), es un receptor tirosina quinasa expresado por células hematopoyéticas inmaduras. La activación constitutiva de la tirosina quinasa del receptor FLT3 puede producirse bien por duplicación interna en tándem de aminoácidos dentro del dominio yuxtamembrana del receptor (ITD, *Internal Tandem Duplication Mutation*), o bien mediante mutaciones puntuales en el dominio de tirosina quinasa (TKD, *Tyrosine Kinase Domain*) (10-12). Entre las anomalías moleculares, las mutaciones FLT3 son las más comunes y están involucradas como factor pronóstico de los pacientes (13). Los pacientes con mutación en FLT3 tienen peores resultados de supervivencia (mediana de supervivencia de menos de seis meses después del tratamiento con quimioterapia de rescate) y una mayor tasa de recaída en comparación con los pacientes no mutados. La

mayoría de los casos de LMA con mutación de FLT3 se presenta en pacientes con citogenética de riesgo intermedio. Aproximadamente 2/3 de los pacientes con mutación FLT3, presentan el subtipo ITD, que está asociado a un peor pronóstico y con alta tasa de recaídas (14-16), mientras que en el 7,7% de los pacientes se identifica el subtipo FLT3-TKD de pronóstico controvertido, pero más favorable (7, 17-19). Los pacientes mayores >65 años presentan peor pronóstico, menores tasas de RC, mayor mortalidad y refractariedad relacionada al tratamiento (2). Otros factores pronósticos adversos son el compromiso del sistema nervioso central con leucemia, la infección sistémica en el momento del diagnóstico, el recuento elevado de leucocitos (>100.000/mm<sup>3</sup>), la LMA inducida por el tratamiento, y antecedentes de síndrome mielodisplásico u otro trastorno hematológico previo. Son las alteraciones citogenéticas y moleculares los factores pronósticos más significativos para la respuesta, la supervivencia libre de leucemia (SLL) y supervivencia global (SG).

El objetivo del tratamiento de la LMA en pacientes jóvenes es siempre la curación y el TPH alogénico sigue consolidado como la terapia de intensificación, tanto para pacientes de alto riesgo en primera remisión completa (RC) ya que la remisión parcial (RP) no ofrece beneficios importantes en supervivencia, como para el tratamiento de rescate de segunda línea o de aquellos pacientes refractarios a quimioterapia (1).

Con los esquemas de tratamiento actuales, incluyendo los avances en el tratamiento de soporte, tan sólo el 35-40% de los pacientes menores de 60 años llegan a la curación de la enfermedad (20) y menos del 10% de los pacientes mayores de 60 años no aptos para recibir tratamientos intensivos. Aproximadamente, el 30% de los pacientes adultos con LMA son refractarios a la terapia de inducción y de aquellos que logran remisión completa (RC), aproximadamente el 75% recaerá. La supervivencia a 5 años después de la primera recaída es aproximadamente del 10% (21). Los pacientes que están en una segunda recaída o que son refractarios al primer rescate tienen un pronóstico extremadamente pobre, con una supervivencia medida en semanas.

Al igual que en pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas y el tratamiento de soporte precoz constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (22).

## GILTERITINIB (XOSPATA®)

Gilteritinib en monoterapia está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda recidivante o refractaria (LMA R/R) con mutación FLT3. Gilteritinib es un medicamento huérfano en LMA.

La dosis inicial recomendada es de 120 mg de gilteritinib una vez al día, por vía oral, que puede aumentarse hasta 200 mg si no hay respuesta al cabo de 4 semanas, si el paciente lo tolera o está clínicamente justificado. Del mismo modo, se permiten reducciones de dosis de gilteritinib a 80 mg/día, así como la interrupción del tratamiento en función de la tolerabilidad y respuesta. El tratamiento puede continuar hasta que el paciente ya no obtenga beneficio clínico o hasta que aparezca toxicidad inaceptable. La respuesta a gilteritinib puede ser tardía, por lo que se debe considerar la continuación del tratamiento hasta 6 meses. En pacientes candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH), se debe suspender gilteritinib una semana antes del inicio del tratamiento de acondicionamiento para el TPH y se puede reanudar 30 días después del TPH si el injerto tiene éxito, el paciente no presenta enfermedad injerto contra huésped aguda de grado  $\geq 2$  y presenta remisión completa.

<sup>1</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 14 de abril de 2020.

Se deben realizar análisis sanguíneos (incluyendo creatinina fosfoquinasa) antes de iniciar el tratamiento, el día 15 y mensualmente a lo largo del tratamiento. También, se debe hacer un electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento, los días 8 y 15 del ciclo 1 y antes de iniciar los tres meses siguientes de tratamiento.

Se recomienda hacer una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil siete días antes de iniciar el tratamiento con gilteritinib. A las mujeres en edad fértil y hombres con capacidad reproductiva se les recomienda que utilicen métodos anticonceptivos eficaces (métodos con tasas de embarazo inferiores al 1%) durante todo el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento en mujeres y hasta al menos 4 meses en hombres. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con gilteritinib y al menos hasta dos meses después de la última dosis.

Se debe confirmar la mutación de FLT3, ITD o TKD, utilizando un método validado.

### Farmacología (23)

Gilteritinib es un inhibidor de FLT3 y AXL. Inhibe la señalización y proliferación del receptor FLT3 en células que expresan FLT3 de forma exógena (incluyendo las mutaciones FLT3-ITD, FLT3-D835Y y FLT3-ITD-D835Y) e induce apoptosis en células leucémicas que expresan FLT3-ITD.

Gilteritinib es metabolizado principalmente por las enzimas CYP3A, que pueden presentar inducción o inhibición por medicamentos que se administren de forma concomitante. La administración simultánea de inductores de CYP3A/gp-P puede reducir la exposición a gilteritinib y, por tanto, riesgo de falta de eficacia. Así pues, se debe evitar el uso concomitante de gilteritinib con inductores potentes de CYP3A4/gp-P.

### Eficacia (23, 24)

Los resultados de eficacia de gilteritinib en los que se basa su autorización, proceden de un estudio fase III abierto, multicéntrico y aleatorizado, controlado con tratamiento activo (2215-CL-0301, ADMIRAL), en adultos con LMA recidivante o refractaria con mutación FLT3 determinada mediante la prueba LeukoStrat® CDx FLT3 Mutation Assay. Como estudios de soporte se han presentado el estudio 2215-CL-0101 (CHRYSALIS) de fase I/II de escalada de dosis y el estudio 2215-CL-0102 de fase I en población japonesa con LMA R/R.

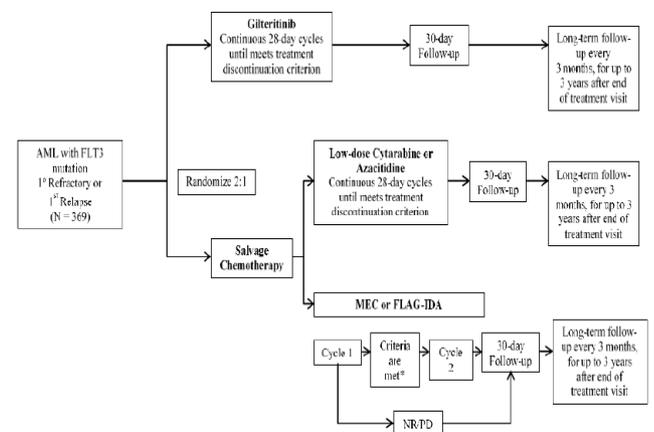
#### Estudio ADMIRAL (2215-CL-0301)

Se trata de un ensayo de fase III abierto, multicéntrico y aleatorizado (2:1) de gilteritinib frente a quimioterapia de rescate (comparador activo) en pacientes adultos con LMA en recaída o refractaria con mutación FLT3. En el estudio se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de LMA primaria o LMA secundaria a síndrome mielodisplásico (SMD) según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (25). Los pacientes presentaban enfermedad recidivante o refractaria después del tratamiento de primera línea para la LMA (con o sin TPH) y mutación FLT3 y se estratificaron según la respuesta al tratamiento previo para la LMA y la quimioterapia preseleccionada, es decir, de alta o baja intensidad. En caso de que el paciente no pudiera esperar al resultado de la mutación FLT3 por enfermedad rápidamente proliferativa, se incluyó en el estudio si se había determinado después de completar el último tratamiento de intervención y tenía alguna de las siguientes mutaciones de FLT3: FLT3-ITD, FLT3-TKD/D835 o FLT3-TKD/I836. Sólo se incluyeron los pacientes con estado funcional ECOG (PS) ≤ 2, con adecuada función hepática y renal, que eran candidatos para recibir quimioterapia de rescate.

Aunque el estudio incluyó pacientes con diversas anomalías genéticas relacionadas con la LMA, se excluyeron pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA), con leucemia positiva a BCR-ABL (leucemia mieloide crónica blástica) o con LMA secundaria a quimioterapia previa para otras neoplasias (excepto SMD) y pacientes con segunda o posterior recaída hematológica. También se excluyeron del estudio pacientes con afectación del sistema nervioso central (SNC), pacientes que hubieran recibido terapia de rescate por enfermedad refractaria, pacientes con infecciones graves no controladas, pacientes con HIV, hepatitis B o C activa y con función hepática (aspartato aminotransferasa [AST] y alanina aminotransferasa [ALT] ≥ 2,5 x límite superior de la normalidad (LSN) y bilirrubina total en suero [TBL] ≥ 1,5 LSN) o renal (filtración glomerular estimada de > 50 ml/min o creatinina sérica ≥ 2,5 LSN) alteradas y si presentaron coagulación intravascular diseminada (CID). Tampoco se incluyeron en el estudio pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con gilteritinib u otros inhibidores de FLT3 (con la excepción de sorafenib y midostaurina utilizados en el régimen de terapia de primera línea como parte de la inducción, consolidación y/o mantenimiento), y si habían recibido radioterapia en las 4 semanas previas a la primera dosis del estudio o cirugía mayor en las 4 semanas previas a la primera dosis del estudio. También se excluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva NYHA clase 3 o 4 o con fracción de eyección ventricular izquierda ≥ 45%, pacientes con síndrome de QT largo, QTcF > 450 mseg, pacientes con hipocalcemia e hipomagnesemia en el cribado, y pacientes con enfermedad de injerto contra huésped (EICH) clínicamente significativa o en tratamiento con corticosteroides sistémicos para EICH.

En la Figura 1 se muestra el diseño del estudio:

**Figura 1. Diseño del estudio 2215-CL-0301**



Un total de 371 pacientes fueron aleatorizados para recibir gilteritinib 120 mg (n=247) una vez al día por vía oral o quimioterapia de rescate (n=124). Dieciséis pacientes fueron aleatorizados pero no tratados (1 paciente del brazo de gilteritinib y 15 pacientes del brazo de quimioterapia). Gilteritinib se administró por vía oral a una dosis inicial de 120 mg diarios, hasta toxicidad inaceptable o ausencia de beneficio clínico. Estaba permitido reducir la dosis para controlar las reacciones adversas y aumentarla en los pacientes que no respondiesen a la dosis inicial de 120 mg.

El investigador preseleccionó el régimen de quimioterapia de rescate (de baja o alta intensidad) previo a la aleatorización. Todos

los regímenes se administraron como ciclos de 28 días. Los pacientes del brazo de quimioterapia de rescate podían recibir una de las siguientes opciones:

- *Quimioterapia de inducción de baja intensidad* (ciclos de 28 días):
  - Esquema LoDAC (26): Citarabina 20 mg dos veces al día por vía subcutánea (SC) o intravenosa (IV) durante 10 días (días 1 a 10)
  - Azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por vía SC o IV durante 7 días (días 1 a 7) (27)

Se permitió la reducción de la dosis desde el segundo ciclo. Se administró hasta toxicidad inaceptable o pérdida de beneficio clínico.

- *Quimioterapia de inducción de alta intensidad* (ciclos de 28 días):
  - Esquema MEC (28): mitoxantrona 8 mg/m<sup>2</sup>/día IV, etopósido 100 mg/m<sup>2</sup>/día IV y citarabina 1.000 mg/m<sup>2</sup>/día IV durante 5 días (días 1-5)
  - Esquema FLAG-IDA (29, 30): fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por vía IV durante 5 días (días 2 a 6), citarabina 2.000 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por vía IV durante 5 días (días 2 a 6), e idarubicina 10 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por vía IV durante 3 días (días 2 a 4) y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) 300 µg/m<sup>2</sup> una vez al día por vía SC durante 5 días (días 1 a 5) y 7 días después de finalizar la quimioterapia hasta recuento absoluto de neutrófilos (ANC) > 0,5 X 10<sup>9</sup>/L.

Se permitieron reducciones y aumento de dosis de gilteritinib, así como la interrupción del tratamiento durante ≤ 14 días (aparte del TPH) en función de la tolerabilidad y respuesta. Las reducciones/interrupciones se basaron en los siguientes criterios: prolongación de QTcF, retinopatía, toxicidad no hematológica de grado 3 o 4 o mielosupresión. La dosis de gilteritinib pudo reducirse inicialmente a 80 mg/día, y posteriormente a 40 mg/día si el paciente ya había obtenido beneficio clínico, sin embargo, no se permitieron reducciones de dosis menores de 40 mg/día, por lo en caso de requerir otra reducción de dosis, se suspendía el tratamiento. Los pacientes que precisaron reducciones de dosis de gilteritinib no pudieron escalar posteriormente, sin embargo, se permitió aumentar la dosis a 200 mg por día en pacientes que no alcanzaron remisión completa compuesta [RCc (remisión completa compuesta) = RC (remisión completa), RCp (remisión completa con recuperación incompleta de plaquetas) o RCi (remisión completa con recuperación hematológica incompleta)] con una dosis de 120 mg, durante o después del ciclo 1, según los resultados hematológicos y de la médula ósea. No se permitió un aumento adicional de la dosis.

En caso de interrupción del tratamiento por TPH, se permitió reanudar la administración de gilteritinib entre 30 y 90 días después del TPH, si estaba en RCc, con recuento de neutrófilos (ANC) ≥ 500/mm<sup>3</sup> y de plaquetas ≥ 20.000/mm<sup>3</sup> sin transfusión y sin EICH aguda de grado ≥2.

Se consideró LMA refractaria al tratamiento de primera línea si el paciente no obtuvo RC/RCi/RCp al tratamiento inicial. Los pacientes candidatos a tratamiento estándar debían haber recibido al menos un ciclo de inducción con antraciclina a dosis estándar y los pacientes no candidatos a tratamiento estándar debían haber recibido al menos el tratamiento de inducción completo con un esquema óptimo para inducir la remisión según lo considerado por el investigador.

Se consideró primera recaída cuando el paciente obtuvo RC/RCi/RCp con tratamiento de primera línea y recaída hematológica según los criterios internacionales.

De los pacientes preseleccionados para recibir quimioterapia de rescate, el 60,5% fueron aleatorizados al grupo de alta intensidad

(MEC y FLAG-IDA) y el 39,5% al grupo de baja intensidad (LoDAC y azacitidina). LoDAC y azacitidina se administraron en ciclos continuados de 4 semanas, hasta toxicidad inaceptable o ausencia de beneficio clínico. Se administraron hasta dos ciclos MEC y FLAG-IDA, dependiendo de la respuesta al primer ciclo. Se evaluó la respuesta al tratamiento el día 15 del primer ciclo de 28 días. Si la celularidad de la médula ósea fue ≥20% y con al menos una reducción del 50% de blastos, el paciente podía recibir un segundo ciclo de la misma quimioterapia. Si la celularidad de la médula ósea estaba entre 5% y 20%, el investigador decidió si el paciente recibía otro ciclo de tratamiento o si esperaba a su recuperación. Si la celularidad de la médula ósea fue ≤5%, se documentó la recuperación del paciente. Los pacientes que lograron RC, RCi o RCp podían recibir un segundo ciclo de quimioterapia a criterio del investigador.

Las características demográficas y basales estuvieron equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad en el momento de la aleatorización fue de 62 años (intervalo de 15 a 85 años). El 41,8% de los pacientes del estudio eran ≥65 años y el 12% eran ≥75 años. El 54,2% eran mujeres. La mayoría era de raza caucásica (59,3%), el 27,5% eran asiáticos, el 5,7% de raza negra, el 4% de otras razas y en el 3,5% se desconocía la raza. Un 44,7% de los pacientes eran de Estados Unidos, un 29,9% eran europeos y un 25,3% de Asia. La mayoría de los pacientes (83,8%) presentaba estado funcional ECOG de 0 o 1. Los pacientes presentaban las siguientes mutaciones confirmadas: un 88,4% solo FLT3-ITD, un 8,4% solo FLT3-TKD y un 1,9% FLT3-ITD y FLT3-TKD. Cinco pacientes (1,3%) presentaron mutaciones negativas, de los que 4 (1,6%) fueron del brazo de gilteritinib. El 12,4% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con otro inhibidor de FLT3 (midostaurina, sorafenib o quizartinib). La mayoría de los pacientes presentaban LMA con citogenética de riesgo intermedio (73%), un 10% citogenética adversa, el 1,3% citogenética favorable y el 15,6% se registró como citogenética sin clasificar.

La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 5,6 meses, sólo un 14% tenían antecedentes de trastornos hematológicos (11,3% síndrome mielodisplásico y 2,7% otros). A pesar de ser un criterio de exclusión, un 1,3% de los pacientes presentaban afectación cerebral. En un 45,3% de los pacientes la enfermedad fue de progresión rápida. Un 60,9% de los pacientes presentaban LMA en recaída no previamente tratada, el 39,1% no habían presentado recaída con anterioridad, un 59% había presentado una recaída y un 1,9% dos recaídas, no habiendo pacientes con más de dos recaídas. Un 39,4% de los pacientes presentaban LMA refractaria primaria sin TPH alogénico previo, y la mayoría fueron clasificados como resistentes después de un ciclo de tratamiento con quimioterapia de inducción.

Atendiendo a la clasificación de la OMS (25) de LMA con anomalías genéticas recurrentes, un 32,3% presentaban LMA con NPM1 mutado, un 11,6% LMA con cambios relacionados con mielodisplasia, un 2,7% LMA t(8; 21)(q22; q22), y en cuanto a las LMA no clasificadas de otra manera, un 15,4% tenían LMA sin maduración, 10,5% LMA con maduración, 8,1% leucemia mielomonocítica aguda, 9,2% leucemia monoblástica/monocítica aguda y 7% LMA mínimamente diferenciada. En relación con la leucemia eritroide aguda, un 0,8% presentaban eritroleucemia, un paciente en el brazo de gilteritinib y 2 en el de quimioterapia presentaron leucemia eritroide/mieloide y un paciente en el brazo de quimioterapia (0,3%) sarcoma mieloide.

La variable principal de eficacia del estudio para el análisis final fue la SG en la población del análisis por intención de tratar (ITT), medida desde la fecha de la aleatorización hasta la muerte por

cualquier causa (el número de eventos analizados fue 261, fecha de corte 17-Septiembre-2018). La tasa de remisión completa/remisión completa con recuperación hematológica parcial (RC/RCh) fue una variable co-primaria solo en el primer análisis intermedio.

Las variables secundarias principales fueron la supervivencia libre de evento (SLE), fracaso del tratamiento o muerte, dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del fármaco del estudio, lo que ocurriera primero, la supervivencia libre de leucemia (SLL), duración de la remisión (RCc) y la duración de la respuesta (RCc + RP). Otras variables secundarias fueron la tasa de RCh, tasa de RCc (RC + RCi + RCp), tasa necesidad de transfusión, tasa mantenimiento con transfusiones (solo brazo de gilteritinib), tasa de trasplante. Otra variable secundaria fueron los resultados informados por los pacientes (PRO, *patient report outcome*) obtenidos con el cuestionario BFI (*Brief Fatigue Inventory*) desarrollado para evaluar la gravedad de la fatiga y el impacto de la fatiga en el funcionamiento diario en pacientes con fatiga debido al cáncer y al tratamiento del cáncer.

Como variables exploratorias se incluyeron los PRO utilizando los cuestionarios de evaluación funcional para enfermedades crónicas: disnea [FACIT-Dys-SF, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Forms*], el cuestionario de evaluación funcional de la terapia de cáncer-leucemia [FACT-Leu, *Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia*], que evalúa mareos y mucositis y el cuestionario de calidad de vida EQ-5D-5L (*EuroQol Group-5 Dimension-5 Level*).

El primer análisis intermedio se planificó cuando aproximadamente 141 sujetos se asignaron al azar al brazo de gilteritinib y al menos 112 días (4 ciclos de tratamiento) después de la primera dosis o aleatorización (para los sujetos que no recibieron el fármaco del estudio). El segundo análisis intermedio se planificó cuando ocurrieron aproximadamente 129 eventos de muerte y el análisis final cuando ocurrieron aproximadamente 258 eventos de muerte.

Los pacientes aleatorizados al grupo de gilteritinib mostraron una supervivencia significativamente mayor que los del grupo de quimioterapia (HR: 0,637; IC 95 %: 0,490-0,830; valor p unilateral: 0,0004). La mediana de SG fue de 9,3 meses (IC 95%: 7,7-10,7) para los pacientes tratados con gilteritinib y de 5,6 meses (IC 95%: 4,7-7,3) para los que recibieron quimioterapia. La tasa de supervivencia al año fue del 37% en los pacientes que recibieron gilteritinib y del 17% en los pacientes que recibieron quimioterapia. La eficacia quedó respaldada por una tasa de RC/RCh del 34% con gilteritinib y 15,3% con quimioterapia.

En los pacientes que alcanzaron la RC/RCh, la mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue de 3,7 meses (intervalo de 0,9 a 10,6 meses) en el grupo de gilteritinib y de 1,2 meses (intervalo de 1 a 2,6 meses) en el grupo de quimioterapia de rescate. La mediana del tiempo hasta la mejor respuesta de RC/RCh fue de 3,8 meses (intervalo de 0,9 a 16 meses) en el grupo de gilteritinib y de 1,2 meses (intervalo de 1 a 2,6 meses) en el grupo de quimioterapia de rescate.

Los resultados de las variables de eficacia se muestran en las tablas 1, 2 y 3 y las curvas de Kaplan-Meier para SG se muestran en las figuras 2 y 3 y para SLE en la figura 4.

**Tabla 1. Supervivencia global y remisión completa en pacientes con LMA recidivante o refractaria en el estudio ADMIRAL (fecha corte: 17-Septiembre-2018)**

	Gilteritinib 120 mg (N=247)	Quimioterapia (N=124)

<b>Supervivencia global (SG)</b>		
Muertes, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Censuras, n (%)	76 (30,8)	34 (27,4)
Mediana en meses (IC 95 %)	<b>9,3 (7,7-10,7)</b>	<b>5,6 (4,7-7,3)</b>
Hazard Ratio (IC 95%) estratificado	<b>0,637 (0,490 – 0,830)</b>	
Valor p (unilateral)	<b>0,0004</b>	
Tasa de supervivencia % (IC 95%)		
12 meses	37,1 (30,7 – 43,6)	16,7 (9,9 – 25,0)
24 meses	19,0 (12,8 – 26,0)	0 (NE – NE)
36 meses	NE (NE – NE)	
<b>Análisis de sensibilidad de SG con pacientes censurados por TPH</b>		
Muertes, n (%)	142 (57,5)	84 (67,7)
Censuras, n (%)	105 (42,5)	80 (32,3)
Mediana en meses (IC 95 %)	8,3 (6,7 – 10,2)	5,3 (4,3 – 6,1)
Hazard Ratio (IC 95%) estratificado	0,575 (0,434 – 0,762)	
Valor p (unilateral)	0,0001	
Tasa de supervivencia % (IC 95%)		
12 meses	30,5 (23,2-38,0)	8,7 (3,6 – 16,5)
24 meses	13,2 (7,3-20,9)	5,4 (1,6 – 12,6)
36 meses	NE (NE – NE)	0 (NE – NE)
<b>Remisión completa</b>		
<b>Mejor respuesta global†</b>		
RC <sup>a</sup> (n, %, IC 95% <sup>b</sup> ) (ITT)	52 (21,1%) (16,1-26,7)	13 (10,5%) (5,7 – 17,3)
RCp (n, %) (ITT)	19 (7,7%)	0
RCi (n, %) (ITT)	63 (25,5)	14 (11,3)
RP (n, %) (ITT)	33 (13,4%)	5 (4,0)
No respuesta	66 (26,7%)	43 (34,7%)
No evaluable	14 (5,7%)	49 (36,5%)
<b>Remisión completa compuesta (RCc)‡</b>		
RCh <sup>c</sup> (n, %, IC 95% <sup>b</sup> )	32 (13%) (9,0 – 17,8)	6 (4,8%) (1,8 – 10,2)
RC/RCh (n, %, IC 95% <sup>b</sup> )	84 (34%) (28,1- 40,3)	19 (15,3%) (9,5 – 22,9)
RCc (RC/RCi/RCp) (n, %)	134 (54,3%)	27(21,8%)
<b>Tasa de respuesta global § (n) (%)</b>		
	167 (67,6%)	32 (25,8%)

IC: intervalo de confianza; RC: remisión completa; RCh: remisión completa con recuperación hematológica parcial; RCp: remisión completa con recuperación incompleta de plaquetas; RCi: remisión completa con recuperación hematológica incompleta; RCc: remisión completa compuesta; RP: remisión; SG: supervivencia total;

† Mejor respuesta al tratamiento en todas las visitas posteriores a la línea base (RC, RCp, RCi, RP, NR y no evaluable). Estas categorías eran mutuamente excluyentes.

‡ Pacientes que logran las mejores respuestas de RC, RCp o RCi; §Respuesta = RCc + PR.

1. RC se definió como un recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$ , leucocitos normales en médula ósea con  $< 5\%$  de blastos, independencia transfusional de hemáties y plaquetas, sin evidencia de leucemia extramedular.
2. La tasa con IC 95 % se calculó utilizando el método exacto de la distribución binomial.
3. RCh se definió como  $< 5\%$  de blastos en médula ósea, recuperación hematológica parcial con recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  y plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$ , sin evidencia de leucemia extramedular e imposible de clasificar como RC.

**Tabla 2. Variables secundarias de eficacia del estudio ADMIRAL en la población ITT.**

	Gilteritinib 120 mg (N=247)	Quimioterapia (N=124)
SLE Eventos, n (%)†	189 (76,5)	62 (50,0)
Recaída	75 (30,4)	1 (0,8)

Fracaso del tratamiento	97 (39,3)	48 (38,7)
Muerte	17 (6,9)	13 (10,5)
Censuras	58 (23,5)	62 (50,0)
<b>Duración SLE (meses) ‡</b>		
Mediana (IC 95%)	2,8 (1,4-3,7)	0,7 (0,2-NE)
Rango§	< 0,1, 31,2+	< 0,1, 6,6+
<b>Hazard ratio, analisis estratificado (IC 95%) ††</b>	0,793 (0,577 – 1,089)	
<b>Valor-p unilateral</b>	0,1521	
Tasa SLE % (IC 95%) †††		
12 meses	19,8 (14,6-25,7)	NE (NE - NE)
24 meses	12,2 (6,7-19,6)	NE (NE - NE)
36 meses	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)
<b>Seguimiento a largo plazo</b>		
<b>SLE, n (%)†</b>	207 (83,8)	111 (86,5)
Recaída	75 (30,4)	1 (0,8)
Tratamiento recaída	6 (2,4)	8 (6,5)
Nuevo tratamiento LMA	3 (1,2)	26 (21,0)
Fracaso del tratamiento	97 (39,3)	48 (38,7)
Muerte	26 (10,5)	28 (22,6)
Censuras	40 (16,2)	13 (10,5)
<b>Duración SLE (meses) ‡</b>		
Mediana (IC 95%)	2,3 (1,4-3,6)	0,7 (0,1-1,3)
Rango§	< 0,1, 31,2+	< 0,1, 10,0
<b>Hazard Ratio (IC 95%) estratificado ††</b>	0,499 (0,387-0,643)	
<b>Valor-p unilateral</b>	< 0,0001	
Tasa SLE % (IC 95%) †††		
12 meses	16,3 (11,7-21,5)	0 (NE - NE)
24 meses	9,4 (5,0-15,5)	0 (NE - NE)
36 meses	NE (NE - NE)	0 (NE - NE)

Nota: los porcentajes se calcularon en función del número total de pacientes con evento no perdido/censurado.

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; SLE: supervivencia libre de evento, NE: no evaluable; IC: intervalo de confianza; SLE: supervivencia libre de recaída; HR: hazard ratio

† Los pacientes se resumieron en las categorías que ocurrieron primero. Si el fracaso del tratamiento y la muerte ocurrieron el mismo día, los pacientes se resumieron en muerte;

‡ Basado en estimaciones de Kaplan-Meier;

§A "+" indica censura;

¶ Los factores de estratificación fueron la respuesta a terapia LMA de primera línea y la quimioterapia de rescate preseleccionada por tecnología de respuesta interactiva;

†† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Suponiendo riesgos proporcionales, un HR de <1 indica una reducción en la tasa de riesgo a favor del brazo de gilterinib

‡‡ SLE y el IC 95% se estimaron utilizando el método de Kaplan-Meier y la fórmula de Greenwood;

§§ Los pacientes se resumieron en las categorías de eventos que ocurrieron primero. Si el fracaso del tratamiento y la muerte ocurrieron el mismo día, los pacientes se resumieron bajo muerte.

**Tabla 3. Variables secundarias de eficacia del estudio ADMIRAL en la población ITT.**

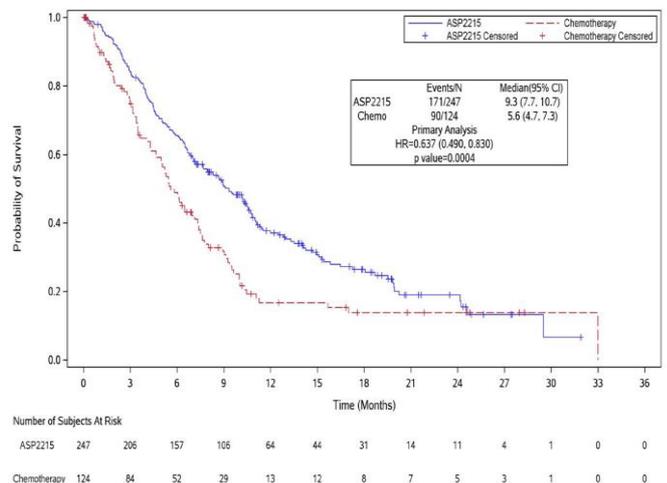
	Gilterinib	Quimioterapia	Valor-p
<b>Duración CR, meses (IC 95%) (ITT)</b>	14,8 (11,0, NE)	1,8 (NE, NE)	0,1189
<b>Duración CR/CRh meses, (ITT)</b>	11	1,8	

<b>Tasa de trasplante</b>	25,5% (63/247)	15,3% (19/124)	Diferencia 10,2 (1,2 – 19,1) Valor-p=0,0333
<b>Mejor respuesta global antes de TPH (BOR), n (%)</b>			
<b>RCc</b>	40/63 (63,5%)	11/19 (57,9%)	
<b>RP</b>	14/63 (22,2%)	1/19 (5,3%)	
<b>NR o NE:</b>	9/63 (14,3%)	7/19 (36,8%)	
<b>Supervivencia libre de enfermedad (SLE)*, meses IC 95%</b>	134/247 4,4 (3,6-5,2)	27/124	

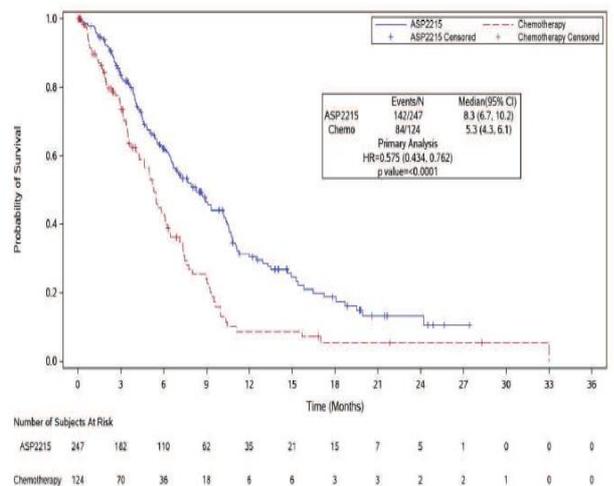
TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; BOR: mejor respuesta global antes del TPH; RCc: remisión completa compuesta; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; NE: no evaluable; NR: no respuesta; PR: respuesta parcial.

\* La supervivencia libre de leucemia (SLL) solo se evaluó en pacientes con mejor respuesta RCc

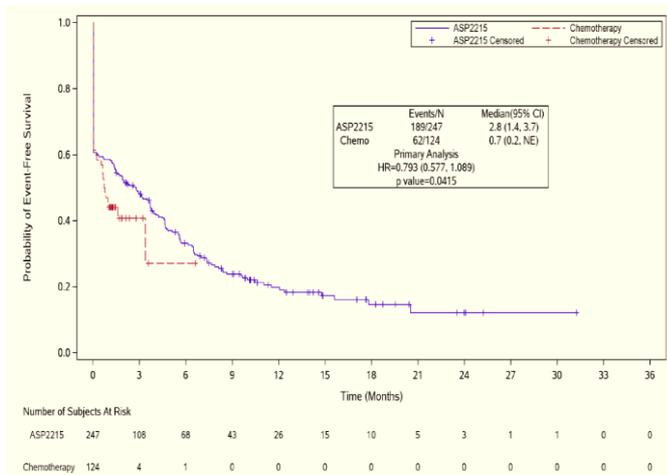
**Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global en el estudio ADMIRAL**



**Figura 3: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia global en la población ITT del estudio ADMIRAL con pacientes censurados por TPH**



**Figura 4. Gráfico de Kaplan-Meier de la SLE por brazo de tratamiento en la población ITT del estudio ADMIRAL**



Los resultados actualizados a fecha de corte de 17-mayo-2019 fueron consistentes con el primer análisis (mediana de SG de 9,3 y de 5,4 meses en los brazos de gilteritinib y quimioterapia respectivamente [HR: 0,683, p-unilateral = 0,0016]). Se informaron 19 y 3 muertes adicionales en los brazos de gilteritinib y quimioterapia, respectivamente.

El análisis de sensibilidad de SG, mostró un HR de 0,637; IC 95%: 0,488-0,830, p=0,0008 y un HR de 0,447; IC 95%: 0,312 – 0,639, p <0,0001 al censurar a los pacientes en el momento del inicio de un nuevo tratamiento antileucémico. El análisis de sensibilidad por protocolo mostró un HR de 0,841 (IC 95%: 0,600 – 1,180, p = 0,1577) con una mediana de SG de 10,3 meses con gilteritinib y 7,8 meses con quimioterapia de rescate.

En la población ITT, la mediana de la duración de la RC fue de 14,8 (IC 95%: 11, 0, NE) meses en el brazo de gilteritinib y de 1,8 (NE, NE) en el brazo de quimioterapia de rescate (valor p de Log-Rank test = 0,1189). Los resultados fueron similares en la duración de RC/RCh (mediana de 11,0 frente a 1,8 meses, respectivamente).

La tasa libre de leucemia en el brazo de gilteritinib fue de 4,4 meses (IC 95%: 3,6 – 5,2).

La tasa de trasplante fue del 25,5% (63/247) en el brazo de gilteritinib y del 15,3% (19/124) en el brazo de quimioterapia de rescate. La diferencia de tratamiento en la tasa de trasplante entre los brazos de quimioterapia de rescate y gilteritinib fue del 10,2% (IC 95%: 1,2-19,1 p = 0,0333).

Entre los 197 pacientes que dependían de las transfusiones de hematíes y/o plaquetas al inicio del estudio, 68 dejaron de depender de las mismas durante cualquier período posterior a la línea de base de 56 días; la tasa necesidad transfusional fue del 34,5% (IC 95%: 27,9-41,6). Para los 49 pacientes que eran independientes de las transfusiones de hematíes y de plaquetas al inicio del estudio, 29 permanecieron independientes de la transfusión durante cualquier período posterior a la línea base de 56 días; la tasa de mantenimiento de transfusiones fue 59,2% (IC 95%: 44,2-73,0).

En la población ITT, 114 (46,2%) pacientes en el brazo de gilteritinib y 76 (61,3%) en el brazo de quimioterapia de rescate recibieron terapia posterior para LMA durante el período de seguimiento, después de la interrupción del fármaco del estudio.

Los resultados informados por los pacientes (PRO), los cambios respecto a la situación basal en la puntuación de fatiga BFI, FACIT-

Dys-SF, en las escalas de limitaciones funcionales, en de FACT-Leu y en las subescalas de mareos y mucositis para el día 1 del ciclo 2 fueron similares en el brazo de gilteritinib en comparación con el brazo de quimioterapia de rescate. Los resultados de la escala EQ-5D-5L VAS mostraron que la mayoría de los pacientes en ambos brazos de tratamiento no informaron ningún problema ni al inicio ni en el día 1 del ciclo 2.

La mayoría de los pacientes continuaron con gilteritinib después de TPH (40/63, 63%). Catorce pacientes no cumplieron criterios para reiniciar el tratamiento con gilteritinib (incluidos 8 pacientes que recibieron TPH fuera del estudio) y en 9 pacientes no se conocía el motivo para no reiniciar gilteritinib.

#### Tasas de respuesta por dosis

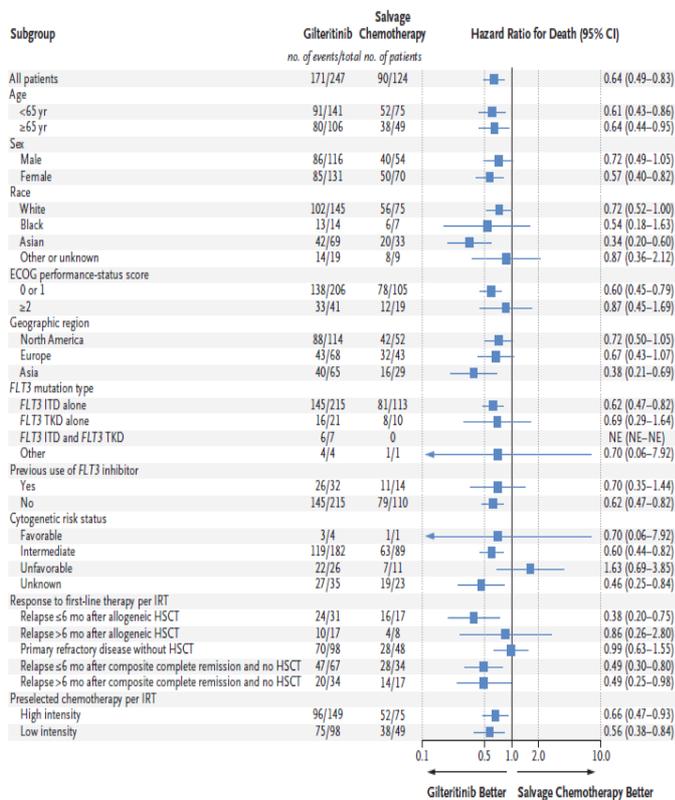
En 78 pacientes se aumentó la dosis de gilteritinib, de 120 mg a 200 mg, de estos, 12 pacientes (15,4%) tuvieron RC/RCh después del ajuste de dosis.

En 58 pacientes se disminuyó la dosis de gilteritinib, de 120 mg a 80 mg, de estos, 24 pacientes (41,4%) alcanzaron RC/RCh después del ajuste de la dosis.

#### Análisis de subgrupos

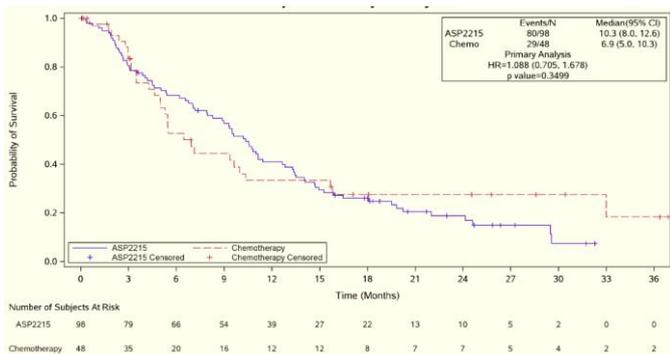
El análisis de subgrupos de SG en la población ITT (figura 5), muestra un efecto a favor de gilteritinib frente a la quimioterapia independientemente de la edad, respuesta a la terapia de primera línea, riesgo de LMA y si eran elegibles para tratamiento de alta y baja intensidad. En el análisis por subgrupos según la raza se observa un beneficio en pacientes de raza asiática frente al resto. En pacientes refractarios primarios, la HR no supuso beneficio (HR=1,088), aunque las observaciones en tasas de respuesta RC/RCh (31,6% gilteritinib vs 20,8% quimioterapia) muestran diferencias en ambas curvas, estas se cruzan aproximadamente a los 15 meses y la mediana de duración de la respuesta es menor para el caso de gilteritinib (5,3 meses vs NE) (31), por lo que en estos pacientes el beneficio de gilteritinib es incierto. Tampoco hubo beneficio en el subgrupo de pacientes con riesgo citogenético desfavorable (HR=1,63). El pequeño tamaño de los subgrupos y la dificultad de realizar múltiples comparaciones limitan el poder estadístico y la capacidad de extraer conclusiones de estos análisis, incluyendo el análisis de subgrupos para los pacientes con LMA FLT3-TKD (38 pacientes) y aquellos con LMA refractaria primaria (146 pacientes).

**Figura 5. Resultados de SG por subgrupos**



Pacientes con enfermedad refractaria primaria: SG

**Figura 6. Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia global, según la respuesta a la terapia de primera línea por corte de datos IRT (interactive response technology) 17-05-2019 (Estudio ADMIRAL)**



Mutaciones FLT3-TKD vs FLT3-ITD

En el brazo de gilteritinib, la mediana de SG fue de 8,0 meses (IC 95%: 3,5 – 11,1) en el subgrupo FLT3-TKD versus 9,5 meses (IC 95%: 7,7 – 10,7) en el subgrupo FLT3-ITD. La probabilidad de supervivencia a los 6 meses fue del 56,4% (IC 95%: 32,8 – 74,5) en el subgrupo FLT3-TKD y del 66,2% (IC 95%: 59,5 - 72,1) en el subgrupo FLT3-ITD.

Estudios de soporte

El estudio de soporte *CHRYSALIS* (2215-CL-0101) de fase I/II abierto, de escalada de dosis, incluyó 157 pacientes con LMA y mutación FLT3 positiva, tratados con 1 (N=49) o >1 (N=108) línea de tratamiento previo en el grupo de dosis combinada (es decir, 80 mg, 120 mg o 200 mg); el 31,2 % de los pacientes recibieron 1 línea de tratamiento previo y el 68,8 % recibieron >1 línea de tratamiento previo. El 23,0% de los pacientes no presentaban mutación FLT3 (mutación FLT3 negativa), el 70,6% presentaban mutaciones FLT3-ITD positivas y el 13,1% FLT3-TKD positivas. La tasa de RC para pacientes con mutación FLT3 positiva que recibieron 120 mg fue del 12,5%, la tasa de CRh fue del 10,7% y la tasa de RC/RCh fue del 23,2%. La mediana de duración de RCc en pacientes con mutación FLT3 positiva en grupos de dosis ≥ 80 mg fue 147 días (IC 95%: 97-307). La probabilidad de supervivencia fue del 85,7% a las 8 semanas, del 56,2% a las 26 semanas y del 24,9% al año y una mediana de SG de 218 días. La mediana del tiempo hasta la mejor respuesta fue de 56 días, con un rango de 26 a 364 días. La tasa de respuesta RC/RCh en pacientes que recibieron más de una línea de tratamiento previa fue del 21,4% para la dosis de 120 mg y la mediana de la SG fue de 7,2 meses. La RCc fue del 37,2%, y la mejor respuesta global (RCc + RP) fue del 48,7%.

En el ensayo 2215-CL-0102 de fase I, abierto, en pacientes japoneses con LMA R/R, se aleatorizaron 27 pacientes, de los que 24 recibieron gilteritinib en dosis de 20 a 300 mg. La mejor respuesta global fue estratificada por el estado de la mutación FLT3. De los 5 pacientes con mutación FLT3 positiva, 3 pacientes alcanzaron RC con una tasa de RCc del 60% (IC 95%: 147%-94,7%). No todos los pacientes que responden a gilteritinib alcanzarán RC o RCc durante el primer ciclo de tratamiento.

**Seguridad** (23, 24)

La seguridad de gilteritinib se evaluó en 319 pacientes con LMA R/R que habían recibido al menos una dosis de 120 mg (mediana de 111 días de tratamiento, rango: 4-1,320). En un 35,4% de los pacientes hubo aumento de dosis a 200 mg, siendo la proporción de EA mayor en estos pacientes.

Se produjo un aumento de efectos adversos (EA) después de 60 días de tratamiento en comparación con los primeros 60 días (probablemente relacionados con la progresión de la LMA y el empeoramiento del estado general de los pacientes). Los datos de seguridad no indican diferencias significativas con respecto al número de líneas de tratamiento previo recibidas.

El 83,1% de los pacientes con LMA R/R que recibieron al menos una dosis de gilteritinib 120 mg presentaron al menos un efecto adverso (EA) relacionado con el fármaco, de los que en un 33,9% se consideraron EA graves (EAG) y en un 60,2% EA grado ≥3. En un 12,9% de los pacientes los EA llevaron a reducir la dosis de gilteritinib y en un 11,0% el investigador los consideró relacionados con gilteritinib. En el 47,3% de los pacientes hubo al menos una interrupción de dosis, siendo en el 45,1% por EA, de los que en un 30,4% estuvieron relacionados con gilteritinib. El 10% de los pacientes suspendieron el tratamiento con gilteritinib por EA relacionados con el mismo. Los EA relacionados con gilteritinib que más frecuentemente llevaron a la suspensión del tratamiento fueron el aumento de AST (1,3%) y el aumento de ALT y neumonía (0,9%, cada uno).

El 10,7% de los pacientes presentó EA durante el trasplante, siendo en el 1,3% EAG.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥10%) relacionadas con gilteritinib fueron: elevación de transaminasas (alanina aminotransferasa (ALT) 34,6% y aspartato aminotransferasa (AST)

34,6%), anemia (44,8%), trombocitopenia (23,8%), neutropenia febril (43,9%), diarrea (35,1%), disminución del recuento plaquetas (21,3%), náuseas (29,8%), fatiga (30,4%), elevación de la fosfatasa alcalina (20,7%), estreñimiento (28,2%), pirexia (41,1%), vómitos (21%), dolor de cabeza (23,5%), edema periférico (24,1%).

Las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  más frecuentes relacionadas con gilteritinib fueron: neutropenia febril (42,9%), anemia (36,1%), trombocitopenia (20,7%), disminución del recuento plaquetas (20,1%), descenso del recuento de neutrófilos (15%), diarrea (14,1%), neumonía (13,5%) elevación de transaminasas (AST 12,5% y ALT 11,6%) y neutropenia (12,2%).

El 33,9% de los pacientes experimentaron al menos un EAG relacionado con el fármaco, siendo los más frecuentes neutropenia febril (7,5%), elevación de las transaminasas (3,4% ALT y 3,1% AST), neumonía (2,2%) y anemia (1,6%). Otras reacciones adversas graves clínicamente significativas fueron: síndrome de diferenciación (3%), síndrome de encefalopatía posterior reversible (0,6%) e intervalo QT de electrocardiografía prolongado (se observaron en un 15,7% de los pacientes en el brazo de gilteritinib, de los que sólo en un 7,2% se consideraron EA relacionados con el tratamiento; un 5,3% fueron EAG, de los que un 1,9% fueron EAG relacionados con gilteritinib). También se han notificado casos de pancreatitis. En el análisis integrado de los 319 pacientes que habían recibido al menos una dosis de 120 mg, un 70,8% de los pacientes habían fallecido y en el 29,8% fue por EA, siendo en un 3,8% EA relacionados con gilteritinib. La LMA fue el EA más frecuente que produjo la muerte (11,9%), seguido de shock séptico (2,2%), sepsis (1,9%), neumonía (1,6%) y paro cardíaco e infección pulmonar (1,3% cada uno). Los EA relacionados con gilteritinib que produjeron la muerte de los pacientes fueron 3 por neumonía (0,9%), 2 por perforación del intestino grueso y shock séptico (0,6%) y un caso por insuficiencia cardíaca congestiva, otro por celulitis, hemorragia cerebral, nivel de conciencia deprimido, isquemia intestinal, neutropenia, respiratoria fracaso, sepsis y fibrilación ventricular (0,3% cada uno).

En el ensayo ADMIRAL, los efectos adversos de especial interés (EAEI) que experimentaron los pacientes con gilteritinib fueron el síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en el 0,6%, el síndrome de diferenciación (asociado a una rápida proliferación y diferenciación de las células mieloides que si no se trata puede poner en riesgo la vida o ser mortal) en un 3,4% (siendo en 7 de los 11 casos de grado  $\geq 3$ ), la prolongación del intervalo QT en el 4,9%, acontecimientos gastrointestinales graves, alteraciones oculares y efectos adversos pulmonares, pancreatitis, fallo cardíaco, e hipersensibilidad/anafilaxia. El 10,3% de los pacientes experimentó un EA gastrointestinal y dos pacientes fallecieron por EA gastrointestinales. En el 39,2% de los pacientes se informó un EA ocular. El 65,2% de los pacientes tuvo un EA pulmonar y en el 15,4% fueron EAG y en un 2,5% causó la muerte. El 0,9% de los pacientes experimentaron pancreatitis, en un 0,9% fue un EAG y en el 0,3% EA grado  $\geq 3$ , pero ninguno se consideró relacionado con gilteritinib. El 6,6% de los pacientes tuvo algún EA relacionado con fallo cardíaco (edema pulmonar (3,4%), fracción de eyección disminuida (1,6%) e insuficiencia cardíaca (1,3%)), en el 1,6% estuvieron relacionados con gilteritinib, en el 3,8% fueron EA grado  $\geq 3$ , de los que en un 1,3% estuvieron relacionados con el tratamiento y en 1,9% fueron EAG y en un 0,9% se relacionaron con gilteritinib.

El 40,4% de los pacientes tuvieron reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia, y en el 13,5% estuvieron relacionados con gilteritinib. Fueron principalmente erupción cutánea (15,0%) y edema facial (5,3%). Los EA grado  $\geq 3$  se dieron en el 7,8% de los

pacientes y estuvieron relacionados con gilteritinib en el 2,5%. Las reacciones adversas graves ocurrieron en el 4,4% de los pacientes y se relacionaron con gilteritinib en un 1,6%.

Solo 2 pacientes mayores de 85 años han sido tratados con gilteritinib.

Se informó una incidencia numéricamente más alta de todos los EA relacionados y EA de grado  $\geq 3$  en mujeres, pero no se observaron diferencias para otros subgrupos de pacientes según sus características basales. Se informó una incidencia numéricamente más alta de ALT relacionada con el medicamento en pacientes asiáticos en comparación con los subgrupos que viven en Europa y América del Norte.

Gilteritinib puede reducir los efectos de los medicamentos cuyas dianas son el receptor 5HT2B o receptores sigma inespecífico. La administración simultánea de inductores de CYP3A/gp-P puede reducir la exposición a gilteritinib.

Gilteritinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

## DISCUSIÓN

A pesar de los grandes avances en el diagnóstico y tipificación de la LMA, el tratamiento (a excepción del de la LMA promielocítica) apenas ha sufrido modificaciones en las últimas décadas.

El pronóstico de los pacientes adultos con LMA R/R es muy desfavorable, y no hay un tratamiento de rescate estándar. La mayor parte de los pacientes recaen después de una respuesta inicial, o son refractarios desde el inicio del tratamiento, con tasas de curación inferiores al 10%. En estos pacientes, el objetivo del tratamiento de rescate es obtener la mejor situación de respuesta posible para proceder a un aloTPH, que es a día de hoy la única opción terapéutica potencialmente curativa. La situación óptima de respuesta pre-trasplante es la RC. Alcanzar una RC tiene implicaciones pronosticas relevantes y es fundamental para la toma de decisiones terapéuticas. Es el factor pronóstico independiente más relevante para SLR y SG. Cuando no hay opción de un posible aloTPH (por edad, comorbilidades, falta de donante o refractariedad de la LMA), el objetivo es conseguir un periodo prolongado de supervivencia libre de recaída (SLR) o supervivencia libre de enfermedad (SLE) y conseguir así incrementar la SG de este grupo de pacientes de peor pronóstico.

La European Leukemia Net (ENL) define enfermedad refractaria primaria (ERP) a aquella que no logra RC o RC con recuperación hematológica incompleta (RCi) después de 2 ciclos de inducción intensiva, y como recaída a la presencia de  $>5\%$  blastos en médula ósea o su reaparición en sangre periférica sin importar el recuento después de haber obtenido la RC (32). La recaída temprana es la que se produce dentro de los 6 meses posteriores a la primera RC. La respuesta al tratamiento de rescate y la SG es significativamente peor que en la recaída tardía, que es la que se produce pasados 6 meses de la primera RC. La reevaluación del perfil mutacional en la recaída es necesaria porque la evolución clonal puede resultar en la pérdida de algunos genes mutados previamente (2).

El 40-60% de los pacientes que recaen alcanzan una segunda RC con un tratamiento de reinducción; esta tasa de respuesta es menor (10-15%) cuando la duración de la primera RC es menor a un año. Por otro lado, hasta un 30% de los pacientes con LMA  $<60$  años, y 50-60% en  $>60$  años, presentan ERP al tratamiento de inducción (33). Por tanto, la elección del tratamiento depende entre otros aspectos, del tiempo transcurrido hasta el momento de la recaída y de las características individuales de cada paciente.

Los regímenes de rescate que han sido utilizados en LMA R/R son IDAC (dosis intermedia de citarabina) con o sin antraciclina, MEC (mitoxantrona; etopósido; citarabina) o FLAG-IDA (fludarabina; citarabina; idarubicina; factores de estimulantes de colonias de granulocitos [G-CSF]). Para pacientes no aptos o pacientes no aptos para quimioterapia intensiva, los agentes hipometilantes (azacitidina o decitabina en combinación con sorafenib, se han utilizado en el tratamiento de la LMA con mutación FLT3-ITD, si bien, en Europa no está aprobado para esta indicación) o dosis bajas de citarabina (LoDAC) como alternativas. Hay pocos estudios clínicos aleatorizados que comparen diferentes esquemas de rescate, por lo que no hay evidencia clara de la superioridad de uno sobre otro (27, 32, 34, 35) con tasas de respuestas similares que varían entre 40 - 65% (32, 34-36).

Las estrategias de tratamiento para la recidiva se categorizan según la edad del paciente y momento de la recaída o refractariedad. Si la recidiva se detecta cuando la carga tumoral es baja y es posible el TPH, puede considerarse la quimioterapia seguida de alo-TPH. Si la recidiva se produce de manera tardía (> 12 meses), el retratamiento con el régimen de inducción previamente efectivo también es una opción, no así en pacientes con recaídas tempranas o en ERP.

Actualmente, no hay un estándar de tratamiento globalmente aceptado en pacientes con LMA R/R con mutaciones FLT3. En este contexto, de pocas alternativas terapéuticas y sin clara evidencia de la superioridad de una sobre otra, gilteritinib se ha comparado con tratamiento de quimioterapia estándar, en el estudio ADMIRAL de fase III abierto, aleatorizado y multicéntrico (24). El diseño del estudio ADMIRAL, en general, se considera adecuado, así como el comparador, ya que al no haber un tratamiento estándar en LMA R/R, los regímenes de quimioterapia elegidos para el brazo de control activo (regímenes de quimioterapia de alta intensidad y baja intensidad) se consideran apropiados en el entorno actual de la enfermedad R/R. En el estudio, la mayoría de los pacientes refractarios primarios solo habían recibido un ciclo de quimioterapia de alta intensidad (60% tratado con 1-2 ciclos) y como era de esperar, el número de pacientes con mutaciones de FLT3-TKD fue limitado (8,4%).

Las características del paciente y la enfermedad, incluidos los factores de estratificación, en general estuvieron bien equilibrados entre los brazos de tratamiento del estudio ADMIRAL. El criterio de valoración de eficacia co-primaria, tasa de RC/RCh, se evaluó solo en el primer análisis intermedio. Para el segundo análisis intermedio y análisis final, la SG fue la variable principal y la RC y SLE fueron las variables secundarias principales. El análisis final de SG se considera la medida de resultado de eficacia primaria, siendo esta variable válida en el contexto de LMA R/R. La mediana de SG fue de 9,3 meses con gilteritinib y de 5,6 meses con quimioterapia de rescate, diferencia estadísticamente significativa (HR 0,637; IC 95%: 0,490-0,830,  $p = 0,0004$  prueba de rango logarítmico unilateral). Estos datos se mantuvieron consistentes en el análisis a fecha de corte de mayo de 2019, y se pueden considerar resultados clínicamente relevantes al suponer una mejora, aunque modesta, respecto a la práctica habitual (mediana SG 9,3 vs 5,4 meses, HR: 0,68,  $p$ -unilateral= 0,0016).

La variable secundaria SLE no cumplió con los criterios especificados previamente para la significación estadística (HR 0,793; IC 95%: 0,577-1,089;  $p = 0,1521$  prueba de log de dos lados). Otras variables secundarias de interés en este contexto son la duración de la respuesta, el porcentaje de independencia transfusional y el porcentaje de pacientes que puede llegar a aloTPH.

La dosis inicial de gilteritinib de 120 mg se definió según los resultados del estudio CHRYSALIS. Sin embargo, en el estudio ADMIRAL se permitió el aumento de la dosis a 200 mg a criterio del investigador, en pacientes que no lograron una respuesta (RCc) después de un ciclo de tratamiento. En el 35,4% de los pacientes se aumentó la dosis debido a la falta de eficacia, por lo que hay incertidumbre acerca del aumento de las tasas de respuesta, ya que podría ser por el aumento de la dosis de gilteritinib o a la mayor duración del tratamiento. Se ha observado que una proporción sustancial de pacientes solo responderá después de varios ciclos de tratamiento con gilteritinib; por lo tanto, se debe considerar la continuación del tratamiento a la dosis prescrita por hasta 6 meses para dar tiempo a una respuesta clínica.

La duración de la RC fue de 14,8 (11,0, NE) meses en el brazo de gilteritinib y 1,8 (NE, NE) en el brazo de quimioterapia de rescate ( $p = 0,1189$ ). Los resultados fueron similares en el análisis de la duración de RC/RCh (mediana de 11 vs a 1,8 meses, respectivamente). Entre el 15 - 21% de los pacientes en el brazo de gilteritinib parecen tener estas respuestas prolongadas.

Debido a la falta de aleatorización posterior al TPH, no se pudo determinar el perfil de beneficio-riesgo de gilteritinib posterior al TPH, en el estudio ADMIRAL. Sin embargo, como esta fue la estrategia de tratamiento general para gilteritinib y dado que no hay datos comparativos del beneficio a largo plazo en pacientes que no reciben tratamiento posterior al trasplante, es posible reiniciar gilteritinib después del TPH.

En el estudio ADMIRAL la tasa de trasplante fue mayor en el brazo de gilteritinib en comparación con el brazo de quimioterapia de rescate (25,5% vs. 15,3%, valor  $p$  no estratificado 0,033). Los resultados posteriores al trasplante fueron generalmente comparables entre los brazos de tratamiento, con la mayoría de los pacientes en remisión (65% en el brazo de gilteritinib versus 68% en el brazo de quimioterapia). La proporción de pacientes con tratamiento previo con inhibidores de FLT3 fue pequeña (12%), sin embargo, también en esta subpoblación los resultados favorecieron a gilteritinib en términos de tasa de RC (18% vs. 0%) y la HR para SG fue de 0,705 (IC 95%: 0,346-1,438), no estadísticamente significativa, si bien, no se consideró necesario excluir a los pacientes con tratamiento previo con inhibidores de FLT3 de la indicación. Sólo hubo un 5,7% de que recibió tratamiento previo con midostaurina, por lo que no se pueden establecer conclusiones de uso de gilteritinib en este grupo de pacientes.

En pacientes refractarios primarios, a pesar de que las curvas de SG no parecen mostrar beneficio (HR=1,088), las observaciones en tasas de respuesta RC/RCh (31,6% gilteritinib vs 20,8% quimioterapia) muestran diferencias en la proporción de pacientes que logran respuesta. Estas curvas se cruzan aproximadamente a los 15 meses y la mediana de duración de la respuesta es menor para el caso de gilteritinib (5,3 meses vs NE), tampoco supuso beneficio en el subgrupo de pacientes con riesgo citogenético desfavorable (HR=1,63), por lo que en estos pacientes existe incertidumbre sobre la magnitud del beneficio de gilteritinib.

En cuanto al perfil de toxicidad de gilteritinib, se dispone de datos limitados a largo plazo. El 83,1% de los pacientes tuvo al menos un EA relacionado con el fármaco, el 60,2% fueron EA grado  $\geq 3$  relacionados con el fármaco y en el 33,9% fueron EA relacionados con el tratamiento. El 21,9% de los pacientes tuvieron EA que llevaron a la suspensión del tratamiento con gilteritinib, de los cuales se consideraron relacionados con el fármaco en el 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas graves más frecuentes con gilteritinib fueron diarrea (4,7%), elevación de ALT (4,1%), disnea (3,4%), elevación de AST (3,1%) e hipotensión (2,8%). Otras reacciones adversas graves clínicamente significativas fueron: síndrome de diferenciación (2,2%), prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (0,9%) y síndrome de encefalopatía posterior reversible (0,6%), neutropenia febril, LMA secundaria, pirexia y neumonía. En general la seguridad de gilteritinib no implica intervenciones que sean novedosas en fármacos con este perfil de toxicidad.

Los inhibidores de FLT3 de primera generación midostaurina, lestauritinib, sunitinib y sorafenib, han sido utilizados como monoterapia o combinados con protocolos estándar de quimioterapia, si bien ninguno está autorizado en Europa en LMA R/R. Estos fármacos son poco específicos para FLT3, siendo efectivos también frente a otras quinasas como KIT, PDGFR, VEGFR y JAK2. Estos efectos moleculares colaterales pueden ser responsables tanto de la alta toxicidad, como de la baja eficacia clínica que tienen en pacientes con FLT3 no mutado. Sin embargo, su eficacia también es baja en pacientes con FLT3 mutado que tienen alta carga alélica.

Quizartinib, otro inhibidor de FLT3, no ha sido autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la LMA positiva para FLT3-ITD (36). Aunque los resultados del estudio principal (QuANTUM-R) aleatorizado de fase III, abierto, en pacientes con LMA R/R con mutación del gen FLT3-ITD (con una duración de remisión de seis meses o menos) con o sin TPH (36) indicaron una mejora marginal en la SG de pacientes que recibieron quizartinib, hubo limitaciones importantes en el estudio que no permitieron estimar la magnitud de la eficacia, y los resultados de SG no fueron respaldados por los resultados en SLE y RC. La mediana de SG fue de 6,2 meses (IC 95%: 5,3-7,2) para los pacientes tratados con quizartinib y de 4,7 meses (IC 95%: 4,0-5,5) para los pacientes tratados con quimioterapia de rescate (HR 0,76; IC 95%: 0,58-0,98;  $p = 0,0177$ ). A pesar de la actividad de quizartinib, el 50% de los pacientes recaen dentro de los 3 meses siguientes, las respuestas son de corta duración. Los EA de grado  $\geq 3$  más frecuentes ( $>10\%$ ) en pacientes tratados con quizartinib versus quimioterapia, respectivamente, fueron trombocitopenia (35% vs. 34%), anemia (30% vs. 29%), neutropenia (32% vs. 25%), neutropenia febril (31% vs. 21%), leucopenia (17% vs. 16%), sepsis/shock séptico (16% vs. 18%), hipocaliemia (12% vs. 9%) y neumonía (12% vs. 9%) (36). Dadas las incertidumbres acerca de la magnitud del efecto en SG en el estudio QuANTUM-R, el balance beneficio/riesgo emitido por la EMA de quizartinib en pacientes con LMA R/R FLT3-ITD positivo fue negativo (37).

Sorafenib tiene actividad frente a FLT3-ITD, pero no frente a las mutaciones de FLT3-TKD (38), si bien, como ya se ha comentado, no tiene indicación autorizada en Europa en LMA R/R FLT3 positiva. En un estudio de fase II (39), se evaluó la eficacia de azacitidina y sorafenib, en pacientes adultos con LMA FLT3 mutado ( $n=43$ , mediana de edad 67 años). La mitad de los pacientes habían recaído después de quimioterapia, el resto eran refractarios al régimen de inducción o no habían recibido tratamiento, y 7 pacientes habían recibido un TPH. La tasa de respuesta fue del 46%, con tasa de RC, RC/RCi y RP de 16%, 27% y 3%, respectivamente. La mediana de SG fue de 6,2 meses, los respondedores tuvieron mayor SG comparado con los no respondedores. Además el grado de inhibición de FLT3-ITD pareció correlacionarse con las concentraciones plasmáticas de sorafenib (39). En otro estudio, con tan sólo 6 pacientes con LMA R/R, se administró sorafenib y decitabina, obteniéndose respuestas globales (RG) del 83% (5

pacientes) con una mediana de SG de 155 días y 4 de los 5 pacientes lograron RCi (40).

En un ensayo fase II que incluyó pacientes con LMA refractaria, crenolanib tuvo una mejor actividad en pacientes no tratados previamente con inhibidores de FLT3 en comparación con pacientes previamente tratados (remisión completa con recuento sanguíneo incompleto 23% vs. 5% respectivamente). El crenolanib también fue probado frente a un panel de líneas celulares mutantes D835 y mostró una citotoxicidad superior cuando se comparó con otros inhibidores de FLT3, tales como quizartinib y sorafenib (41). En la actualidad se está llevando a cabo un estudio multicéntrico, para evaluar seguridad y tolerancia de crenolanib combinado con quimioterapia de inducción (NCT02283177) (42).

Recientemente, han sido autorizados en LMA, gemtuzumab ozogamicina y midostaurina, pero gemtuzumab ozogamicina está autorizado en LMA CD33+ en inducción y en recaída (43), y midostaurina está autorizada para el tratamiento de pacientes adultos con LMA de nuevo diagnóstico que presenten la mutación FLT3 en combinación con la quimioterapia estándar de inducción (daunorubicina y citarabina) y de consolidación (altas dosis de citarabina) y en monoterapia como tratamiento de mantenimiento en pacientes que hayan alcanzado respuesta completa (44). Y en la práctica clínica, el valor de la terapia con células CART para la LMA aún debe determinarse.

## CONCLUSIÓN

Gilteritinib en monoterapia es el único fármaco autorizado hasta el momento, en pacientes adultos con LMA R/R con mutación FLT3, que ha demostrado mejorar la supervivencia frente a la quimioterapia de rescate utilizada en práctica clínica (mediana de SG de 9,3 meses con gilteritinib vs. 5,6 meses con quimioterapia de rescate y diferencia estadísticamente significativa, HR 0,637; IC 95%: 0,490-0,830,  $p=0,0004$  unilateral), en un estudio de fase III, abierto. Gilteritinib, también mostró mejores resultados en la tasa de RC/RCi 34% gilteritinib y 15,3% quimioterapia de rescate, y mayor duración de la respuesta (mediana 2,8 meses frente a 0,7 meses para gilteritinib vs. quimioterapia), tasa de RC 21,1% (IC 95%: 16,1-26,7), en comparación con el brazo de quimioterapia de rescate, 10,5% (IC 95%: 5,7-17,3). Si bien, la variable secundaria SLE no alcanzó significación estadística (HR 0,793; IC 95%: 0,577-1,089;  $p = 0,1521$  prueba de log de dos lados). Un 25,5% de los pacientes en el brazo de gilteritinib y un 15,3% en el brazo de quimioterapia de rescate se sometieron a un alo-TPH.

En cuanto al perfil de seguridad de gilteritinib, las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron: mialgias/artralgias, elevación de las transaminasas, cansancio/malestar, fiebre, diarrea no infecciosa, disnea, edema, erupción, neumonía, náuseas, estomatitis, tos, cefalea, hipotensión, mareos y vómitos. Las reacciones adversas graves más frecuentes son diarrea, elevación de las transaminasas (ALT y AST), disnea e hipotensión. Otras reacciones adversas graves clínicamente significativas que se deben tener en cuenta son el síndrome de diferenciación, intervalo QT de electrocardiografía prolongado y síndrome de encefalopatía posterior reversible. Los efectos adversos más frecuentes generalmente se asociaron con la fisiopatología conocida de la LMA y la toxicidad conocida de otros TKI. No se dispone de datos de seguridad a largo plazo o estos son limitados.

Por tanto, gilteritinib en pacientes adultos con LMA R/R con mutación FLT3 positiva que tienen un pronóstico especialmente malo y sin muchas opciones de tratamiento, ha mostrado ser más

eficaz que la quimioterapia y se considera una opción adecuada para su uso en este contexto. Se puede reiniciar gilteritinib en los pacientes tras el TPH. En pacientes mayores y según las comorbilidades y el estado funcional del paciente, deben evaluarse cuidadosamente los riesgos asociados al tratamiento y el beneficio esperado. Los pacientes con leucemia promielocítica aguda o LMA relacionada con el tratamiento fueron excluidos del estudio.

Antes de iniciar tratamiento con gilteritinib, se debe confirmar la mutación de la tirosina quinasa 3 tipo FMS (FLT3), duplicación interna en tándem (ITD) o en el dominio tirosina quinasa (TKD), utilizando un método validado. Es necesario confirmar la mutación de FLT3 en la recaída.

La respuesta a gilteritinib puede ser tardía, por lo que se debe considerar la continuación del tratamiento hasta 6 meses, para dar tiempo a la aparición de la respuesta clínica. El tratamiento con gilteritinib puede continuar hasta que el paciente ya no obtenga beneficio clínico o hasta toxicidad inaceptable.

## ABREVIATURAS

**RC** (remisión completa): recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$ , leucocitos normales en médula ósea con  $< 5\%$  de blastos, independencia transfusional de hemáties y plaquetas, sin evidencia de leucemia extramedular.

**RCc** (remisión completa compuesta): tasa de remisión de todas las RC.

**RCh** (remisión completa con recuperación hematológica parcial):  $< 5\%$  de blastos en médula ósea, recuperación hematológica parcial con recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  y plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$ , sin evidencia de leucemia extramedular e imposible de clasificar como RC.

**RCi** (remisión completa con recuperación hematológica incompleta): alcanzados todos los criterios para RC excepto por la recuperación hematológica incompleta con neutropenia residual  $< 1 \times 10^9/l$ , con o sin recuperación plaquetaria completa.

**RCp** (remisión completa con recuperación incompleta de plaquetas): RC alcanzada excepto por la recuperación plaquetaria incompleta ( $< 100 \times 10^9/l$ ).

**SLE** (supervivencia libre de evento): tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de recaída documentada (excluyendo recaída después de la RP), fracaso del tratamiento o muerte, dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del fármaco del estudio, lo que sea ocurre primero.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para el medicamento **XOSPATA**<sup>®</sup> (gilteritinib) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recidivante o refractaria con mutación FLT3.

## REFERENCIAS

- Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet* 2013; 381: 484-495.
- Agriello E, Belli C, Bullorsky L, Cazap N, Cranco S, Dick H, et al. Leucemias agudas. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. 2019.
- The Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. . Cancer Stat Facts:

Acute Myeloid Leukemia 2018. Disponible en:

[https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/browse\\_csr.php](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/browse_csr.php).

- Visser O, Trama A, Maynadie M, Stiller C, Marcos-Gragera R, De Angelis R, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer*. 2012;48(17):3257-66.
- Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-34.
- Maynadie M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Visser O, Allemani C, Tereanu C, et al. Survival of European patients diagnosed with myeloid malignancies: a HAEMACARE study. *Haematologica*. 2013;98(2):230-8.
- Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: Analysis of 854 patients from the United King. *Blood*. 2001;98(6):1752-9.
- Abu-Duhier FM, Goodeve AC, Wilson GA, Gari MA, Peake IR, et al. FLT3 internal tandem duplication mutations in adult acute myeloid leukaemia define a high-risk group. *Br J Haematol* 2000; 111: 190-195.
- Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V. FLT3-ITD and its current role in acute myeloid leukaemia. *Med Oncol* 2017; 34: 114.
- Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, Suzuki R, Kodera Y, et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood* 2001; 97: 2434-2439.
- Ofran Y, Rowe JM. Genetic profiling in acute myeloid leukaemia where are we and what is its role in patient management. *Br J Haematol* 2013; 160: 303-320.
- Nakao M, Yokota S, Iwai T, Kaneko H, Horiike S, et al. Internal tandem duplication of the flt3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996; 10: 1911-1918.
- Janke H, Pastore F, Schumacher D, Herold T, Hopfner KP, et al. Activating FLT3 mutants show distinct gain-of-function phenotypes in vitro and a characteristic signaling pathway profile associated with prognosis in acute myeloid leukemia. *PLoS One* 2014; 9 (3): e89560. doi: 10.1371/journal.pone.0089560.
- Small D. FLT3 Mutations : Biology and Treatment. *American Society of Hematology*. 2006; 1:178-184.
- Port M, Böttcher M, Thol F et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years : a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2014; 93:1279-1286.
- Mccormick SR et al. FLT3 Mutations at Diagnosis and Relapse in Acute Myeloid Leukemia. *Arch Pathol Lab. Med*. 2010; 134:1143-1151.
- Thiede C, Steudel C, Mohr B, Schaich M, Schäkel U, Platzbecker U et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002; 99(12):4326-3 12.
- Levis M. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia : what is the best approach in 2013 ? *Am Soc Hematol*. 2013; 1:220-226.

- Cuervo-Sierra J, Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D. Mutaciones del módulo FLT3 en leucemia aguda mieloblástica. *Rev Hematol.* 2012; 13:177-184.
- Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373: 1136-1152.
- Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood.* 2010;116(17):3147-56.
- Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med.* 2018 May-Jun;40(3):232-238.
- Ficha técnica de gilteritinib (Xospata®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xospata-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xospata-product-information_en.pdf).
- European Public Assessment Report (EPAR). Informe público de evaluación de gilteritinib (Xospata®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xospata-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xospata-epar-public-assessment-report_en.pdf). (Acceso noviembre 2019)
- Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition ed: IARC; 2008.
- 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.
- Itzykson R, Thepot S, Berthon C, Delaunay J, Bouscary D, Cluzeau T, et al. Azacitidine for the treatment of relapsed and refractory AML in older patients. *Leukemia research.* 2015;39(2):124-30.
- Levis M, Ravandi F, Wang ES, Baer MR, Perl A, Coutre S, et al. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurotinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. *Blood.* 2011;117(12):3294-301.
- Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, Cullis JO, Czepulkowski B, Rassam SM, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *British journal of haematology.* 1997;99(4):939-44.
- Pallis M, Hills R, White P, Grundy M, Russell N, Burnett A. Analysis of the interaction of induction regimens with p-glycoprotein expression in patients with acute myeloid leukaemia: results from the MRC AML15 trial. *Blood cancer journal.* 2011;1(6):e23.
- Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubaue A, Ellin Berman, Paolini E, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med* 2019; 381:1728-1740. DOI: 10.1056/NEJMoa1902688
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017; 129: 424-447.
- Gyurkocza B, Lazarus HM, Giralt S. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with AML Not Achieving Remission: potentially curative therapy. *Bone Marrow Transplantation.* 2017:1-8.
- Ramos NR, Mo CC, Karp JE y col. Current Approaches in the Treatment of Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Med.* 2015;4:685-695.
- Mangan J, Luger S. Salvage Therapy for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2011;2:73-82.
- NCCN. Acute Myeloid Leukemia NCCN Guidelines. NCCN Clin Parct Guidelines Oncol. 2017; 3.2017:1.108.
- Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Quizartinib (Vanflyta®): EPAR refusal public assessment report). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vanflyta-epar-refusal-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vanflyta-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf).
- Macdonald DA, Assouline SE, Brandwein J, Kamel-Reid S, Eisenhauer EA, et al. A phase I/II study of sorafenib in combination with low dose cytarabine in elderly patients with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome from the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: trial IND.186. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 760-766.
- Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, Rudek MA, Rajkhowa T, et al. (2013) Phase 2 study of azacitidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood* 2013; 121: 4655-4662.
- Muppidi MR, Portwood S, Griffiths EA et al. Decitabine and sorafenib therapy in FLT- 3 ITD-mutant acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15:573:579.
- Fathi AT, Chen YB (2017) The role of FLT3 inhibitors in the treatment of FLT3-mutated acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 98: 330-336.
- Wander SA, Levis MJ, Fathi AT (2014) The evolving role of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: Quizartinib and beyond. *Ther Adv Hematol* 5: 65-77.
- Ficha técnica de gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mylotarg-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mylotarg-product-information_en.pdf).
- European Public Assessment Report (EPAR). Informe público de evaluación de midostaurina (Rydapt®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rydapt-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rydapt-epar-public-assessment-report_en.pdf).

## GRUPO DE EXPERTOS

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

### Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Asociación Española de afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, el Foro Español de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.