

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de glasdegib (Daurismo®) en leucemia mieloide aguda

IPT, 55/2022V1

Fecha de publicación: 11 de julio de 2022[†]

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad heterogénea caracterizada por la expansión clonal incontrolada de precursores mieloides indiferenciados que provoca un fallo medular (1). En los últimos años se ha realizado un importante avance en la identificación, análisis y valoración de alteraciones citogenéticas y moleculares, que han permitido definir diferentes subgrupos o entidades con pronósticos muy diferentes, algunos de los cuales disponen de tratamiento específico (leucemia promielocítica, mutaciones FLT3, IDH1, IDH2) (2). Los estudios de citogenética, de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y moleculares se emplean en la actualidad como base fundamental para la clasificación diagnóstica y pronóstica de la LMA.

La LMA es la leucemia aguda más frecuente del adulto (80%), con una mediana de edad al diagnóstico entre 64-67 años y una incidencia que aumenta con la edad. Cada año se diagnostican en Europa unos 18.000 nuevos casos (3). Según los datos del Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) (4), la incidencia anual actualizada de nuevos casos es de 4,3 por cada 100.000 habitantes; 5,2 para hombres y 3,6 para mujeres. En Europa, se ha estimado una prevalencia de 9,0 – 15,4 casos por 100.000 habitantes. El número de nuevos casos en menores de 20 años representa un 4,5% del total, mientras el 58,95% pertenecen al grupo de mayores de 65 años. La supervivencia a 10 años en pacientes hasta 50 años es del 51,5% mientras que en los mayores de 65 es del 5,1% y del 1,7% en los mayores de 75. Por tanto, es muy necesario conseguir una mejoría en el tratamiento y en la supervivencia de los pacientes mayores con LMA.

El tratamiento curativo de la LMA requiere el uso de terapias intensivas (combinación de citarabina y antraciclina junto a un trasplante alogénico de médula ósea) que generalmente son aplicables a una minoría de pacientes que son relativamente jóvenes (hasta 65 años) y en buen estado general. El tratamiento intensivo no suele ser aplicable a pacientes de edad avanzada, con fragilidad o con comorbilidades importantes. Si los pacientes mayores de 65 años no reciben tratamiento específico para la LMA su supervivencia mediana está en torno a los 2 meses (5). Actualmente, este grupo de pacientes suelen ser tratados con agentes hipometilantes (azacitidina o decitabina). En un registro reciente de vida real en EEUU la mediana de supervivencia global (SG) en pacientes con LMA mayores de 65 años tratados con agentes hipometilantes fue del orden de 7 a 8 meses y la mayoría de los pacientes no completaron más de cuatro ciclos (6). Otro aspecto de difícil valoración es la definición de paciente candidato a tratamiento con intención curativa, que no se debe basar solamente en la edad. La definición de “paciente mayor” con LMA ha incluido en los estudios diferentes rangos de edad, desde mayores de 60, 65, 70 o

incluso 75 años, por lo que es muy difícil concretar la población a la que se refieren. Por tanto, no está claramente establecido cómo identificar a los pacientes mayores que se pueden beneficiar de quimioterapia intensiva, aunque se han propuesto algunos sistemas de estimación del riesgo de mortalidad temprana de acuerdo a diferentes factores como la edad, las comorbilidades, y las características de la leucemia (7). Así, en los pacientes mayores de 80 años, con ECOG>2, insuficiencia renal y cariotipo complejos la mortalidad temprana (a 8 semanas) se sitúa cercana al 70%. La mayoría de los pacientes mayores de 70 años con LMA tratados con quimioterapia intensiva tienen un pronóstico adverso, con una mortalidad a las 8 semanas mayor de 30% y una supervivencia mediana menor de 6 meses.

La mayoría de las guías internacionales como las guías del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *European Leukemia Net* (ELN) y *Southwest Oncology Group* (SWOG) utilizan el perfil citogenético para estratificar a los pacientes en tres categorías de riesgo (favorable, intermedio y adverso) en un intento de guiar las decisiones de tratamiento. La población de pacientes mayores con LMA no candidata a tratamiento intensivos y la de aquellos pacientes con citogenética compleja o desfavorable, tiene unas opciones de tratamiento escasas y asociadas con resultados muy poco satisfactorios. Las guías internacionales recomiendan para esta población de pacientes el tratamiento con agentes hipometilantes como decitabina o azacitidina, citarabina en dosis baja (LDAC) o el mejor tratamiento de soporte, con o sin tratamiento citolítico con hidroxiurea (1,2,8).

GLASDEGIB (DAURISMO®)

Glasdegib (Daurismo®) en combinación con dosis bajas de citarabina, está indicado en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda *de novo* o secundaria en pacientes adultos que no son candidatos para la quimioterapia de inducción estándar (9). La dosis recomendada es de 100 mg de glasdegib una vez al día administrado por vía oral en combinación con dosis baja de citarabina. El tratamiento con glasdegib se debe continuar mientras el paciente obtenga un beneficio clínico. La forma farmacéutica es como comprimidos de 25 mg y 100 mg. Pueden necesitarse reducciones de la dosis inicial de glasdegib a 50 mg una vez al día en función de la tolerabilidad individual.

Antes del inicio del tratamiento y al menos una vez por semana durante el primer mes se deben evaluar el hemograma, los electrolitos y la función renal y hepática. Es recomendable evaluar y monitorizar la función renal y los electrolitos al menos una vez al mes a lo largo de todo el tratamiento y vigilar el intervalo QT durante el inicio del tratamiento.

Farmacología

Glasdegib es un inhibidor de Smoothed (SMO), una proteína clave en la ruta del Hedgehog (Hh). La señalización aberrante de Hh se ha identificado en muchos tipos de tumores sólidos y en tumores hematológicos. Como inhibidor de la vía de señalización de Hh, glasdegib puede actuar como un agente anti-leucémico actuando sobre las células madre. La vía de señalización de Hh juega un papel clave en el desarrollo embrionario y generalmente se silencia en adultos (10). La señalización aberrante de Hh se ha implicado en tumores hematológicos y es fundamental para la supervivencia y la expansión de las células madre de la leucemia (11). La sobreexpresión de los componentes de la ruta de Hh se ha observado en células de leucemia mieloide resistente a la quimioterapia, y la inhibición farmacológica de la ruta de Hh mejoró sustancialmente la sensibilidad a la quimioterapia (12).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC REvalMed SNS: 04 de marzo de 2021.

Eficacia

La eficacia de glasdegib en el tratamiento de la LMA en pacientes no candidatos a quimioterapia de inducción estándar, se ha evaluado en un ensayo clínico fase 1b/2 (B1371003). También se dispone de datos de dos estudios de soporte: B1371001 (fase 1 en monoterapia) (13) y B1371005 (fase 1 en población japonesa) (14).

El estudio B1371003 (ClinicalTrials.gov, NCT01546038) realizado en Europa y Norte América, es un estudio de fase 1b/2, abierto y multicéntrico, en el que se evaluó la seguridad y eficacia de glasdegib en combinación con varios regímenes de tratamiento de primera línea para LMA y síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo (AREB 2). El estudio se dividió en una fase 1b (15) y una fase 2 (16). La fase 1b consistió en un estudio de aumento de dosis para estimar la dosis máxima tolerada de glasdegib en combinación con tres opciones diferentes de quimioterapia: brazo A (LDAC), B (decitabina) y C (un régimen de quimioterapia intensiva con citarabina 7 días y daunorrubicina 3 días, 7 + 3). La fase 2 tenía dos partes. En la primera parte, se incluyó a pacientes que no eran candidatos a quimioterapia de inducción estándar, y se aleatorizaron para recibir glasdegib + LDAC o LDAC en monoterapia. En la segunda parte de la fase 2, se incluyeron pacientes candidatos a quimioterapia intensiva y recibieron glasdegib en combinación con quimioterapia 7 + 3.

En la primera parte de la fase 2 se incluyeron pacientes con LMA o SMD de alto riesgo (AREB 2) de nuevo diagnóstico que no eran candidatos para recibir quimioterapia de inducción y no tratados previamente, y pacientes con SMD o LMA secundaria a una enfermedad hematológica previa que podían haber recibido un tratamiento (ej. azacitidina o decitabina) para la enfermedad hematológica previa. Los pacientes debían tener una función hepática y renal adecuada, un ECOG ≤ 2 y uno o más criterios para ser considerados no aptos para quimioterapia intensiva (≥ 75 años, ECOG 2, creatinina sérica $> 1,3$ mg/dl o enfermedad cardíaca severa (LVEF $< 45\%$). Se excluyeron pacientes con leucemia aguda promielocítica, con t (9; 22), con hiperleucocitosis (leucocitos $\geq 30 \times 10^9/L$), refractarios a transfusiones de plaquetas o hematíes, con infarto de miocardio, con síndrome del QT largo, con arritmias ventriculares o Torsades de Pointes, o con tratamiento concomitante de inductores potentes de CYP3A4/5.

Se realizó una aleatorización 2:1 y se estratificó por factor de riesgo citogenético (bajo/intermedio o alto). Se clasificaron como de alto riesgo las siguientes características citogenéticas: inv(3), t(6;9), 11q23, -5, -5q, -7, anormal (17p) o cariotipo complejo (≥ 3 anomalías clonales). Los pacientes sin ninguna de estas características se clasificaron como de riesgo bajo o intermedio. Glasdegib 100 mg se administró una vez al día por vía oral en ciclos de 28 días de forma continua en combinación con LDAC 20 mg (dosis fija no por peso) subcutáneo dos veces al día durante los primeros 10 días de cada ciclo de 28 días.

La variable primaria del estudio fue la supervivencia global (SG). Entre las variables secundarias se incluyeron las tasas de remisión completa (RC), remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi), remisión parcial (RP), remisión parcial con recuperación hematológica incompleta (RPi), estado morfológico libre de leucemia (MLFS), enfermedad estable (EE), respuesta completa citogenética, respuesta completa molecular y otras medidas de eficacia clínica, seguridad y tolerabilidad, farmacocinética (PK), biomarcadores farmacodinámicos y efecto sobre el intervalo QT (QTc).

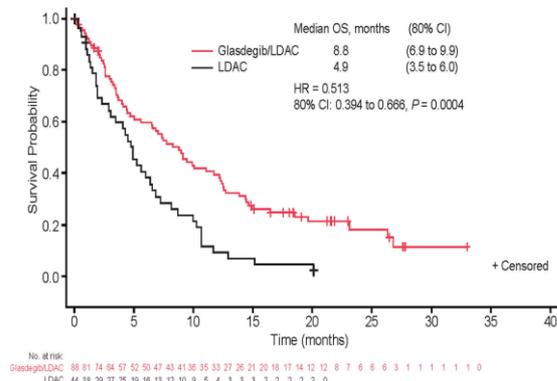
Todos los pacientes fueron seguidos para supervivencia durante 4 años desde la primera dosis. El tratamiento con glasdegib en combinación con LDAC podía continuar hasta 1 año (12 ciclos) desde el inicio de la terapia o hasta la progresión o recaída de la

enfermedad, el rechazo del paciente o la aparición de toxicidad inaceptable (lo que ocurriera primero). Se consideró que los pacientes a los que se administró el tratamiento durante 1 año (12 ciclos) completaron el tratamiento del ensayo. Una vez completado, los pacientes que obtuvieron un beneficio clínico con una toxicidad manejable y que estaban dispuestos a continuar recibiendo el tratamiento asignado tenían la oportunidad de hacerlo bajo conformidad de las partes. La respuesta al tratamiento se evaluó en base a los criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional y las Directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para SMD de alto riesgo y LMA.

Se realizó el estudio citogenético y de inmunofenotipo en todas las muestras de médula ósea. Se aleatorizó a 132 pacientes para recibir glasdegib + LDAC (n=88) o LDAC en monoterapia (n=44), de los cuales 84 y 41 recibieron el tratamiento del estudio. De estos 132 pacientes, 16 tenían diagnóstico de SMD y 116 de LMA, de los que 78 recibieron tratamiento con glasdegib+LDAC y 38 con LDAC en monoterapia. Entre los pacientes con LMA, se incluyeron más varones (76% con glasdegib + LDAC y 60,6% en el grupo de LDAC en monoterapia) y más de la mitad de los pacientes en cada grupo, (61,5% con glasdegib + LDAC y 60,5% en el grupo de LDAC en monoterapia) tenían una edad ≥ 75 años, siendo más del 95% pacientes mayores de 65 años. El 48% de los pacientes tenía LMA de nuevo diagnóstico y el 52% secundaria a otra enfermedad hematológica. Todos los pacientes tenían un ECOG de 0-2, siendo la mayoría de ellos ECOG 2 (52,6% grupo glasdegib + LDAC y 47,4% grupo LDAC monoterapia). Algo más de la mitad tenían un riesgo citogenético bajo o intermedio, 49 pacientes (62,8%) en el brazo glasdegib + LDAC y 21 (55,3%) en el de LDAC en monoterapia. El porcentaje de pacientes con riesgo pronóstico adverso fue numéricamente superior en el grupo de LDAC en monoterapia (42,1%) que en el de glasdegib + LDAC (32,1%). Existe una mayor proporción de pacientes con creatinina en suero $> 1,3$ mg/dl, enfermedad cardíaca severa y con más de 2 criterios de no aptos para terapia intensiva en el brazo de glasdegib + LDAC comparado con el brazo de LDAC monoterapia. La mediana (rango) de ciclos administrados fue de 3 (1-35) con glasdegib + LDAC y 2 (1-9) con LDAC en monoterapia. Entre los pacientes con LMA que recibieron tratamiento, 32/75 (42,7%) pacientes en el grupo de glasdegib + LDAC y 12/36 (33,3%) pacientes en el grupo de LDAC en monoterapia recibieron terapias sistémicas posteriores a la interrupción del tratamiento del estudio. La mayoría de los pacientes, independientemente del diagnóstico de LMA o SMD, (34/84 (40,5%) en el grupo de glasdegib + LDAC y 14/41 (34,1%) en el grupo LDAC en monoterapia) recibieron quimioterapia, principalmente agentes hipometilantes o quimioterapia paliativa.

En la población global del estudio (pacientes con LMA y SMD), la mediana de seguimiento fue de 21,7 meses para el grupo de glasdegib + LDAC y 20,1 meses para LDAC en monoterapia. El número de muertes fue 68/88 (77,3%) y 41/44 (93,2%) para cada brazo, con la progresión de la enfermedad como principal causa de muerte en ambos brazos. Esto se tradujo en una mediana de SG de 8,8 meses (IC80% 6,9-9,9) para glasdegib + LDAC y 4,9 meses (IC80% 3,5-6,0) para LDAC en monoterapia (HR=0,51 (IC80%, 0,39-0,67), $p = 0,0004$), siendo los datos coincidentes con un IC del 95%. La probabilidad de estar vivo a los 6 y 12 meses, respectivamente, fue del 59,8% (IC80% 52,6-66,3) y 39,5% (IC80% 32,6-46,3) con glasdegib + LDAC versus 38,2% (IC80% 28,6-47,7) y 9,5% (IC80% 4,8-16,3) con LDAC en monoterapia (Figura 1).

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global.



CI confidence interval, HR hazard ratio, LDAC low-dose cytarabine, OS overall survival.

Del conjunto de pacientes incluidos en el ensayo, quince de 88 pacientes (17,0%) en el brazo de glasdegib + LDAC y 1/44 pacientes (2,3%) en el brazo de LDAC en monoterapia lograron respuesta completa (RC) ($p=0,01$). En el brazo de glasdegib + LDAC, la mediana de duración de respuesta (rango) fue de 9,9 meses (0,03-28,8) en pacientes con RC y 6,5 meses (0,03-28,8) en pacientes con RC, RCi o MLFS.

En los pacientes con LMA ($n=116$), la mediana de SG fue de 8,3 meses (IC80% 6,6 a 9,5) en el grupo de glasdegib + LDAC y 4,3 meses (IC80% 2,9 a 4,9) en el de LDAC en monoterapia (HR: 0,46 (IC80% 0,35 a 0,62), $p=0,0002$), siendo los datos coincidentes con un IC del 95%. En una actualización de los datos de SG a 4 años, se obtuvieron mayores probabilidades de supervivencia a diferentes tiempos en pacientes tratados con glasdegib + LDAC frente a LDAC solo (39,5% vs 9,5% a 1 año, 18,0% vs 2,4% a 2 años, 7,2% vs 2,4% a 3 años y 4,8% vs 2,4% a 4 años).

Entre los pacientes con LMA, un 17,9% de los pacientes del brazo de glasdegib + LDAC y un 2,6% del grupo control alcanzaron respuesta completa ($p=0,02$). La tasa de respuesta global (ORR, definida como RC más RCi más MLFS) fue del 26,9% (21/78) con glasdegib + LDAC y del 5,3% (2/38) con LDAC en monoterapia. La proporción de remisión completa en brazo de glasdegib + LDAC fue de 17,9% (IC 95% 9,4 - 26,5) frente al 2,6% (IC 95% 0 - 7,7) del brazo de LDAC en monoterapia ($p=0,02$). En la actualización de los datos al cierre del estudio (4 años de seguimiento), la proporción de remisión completa en brazo de glasdegib + LDAC fue de 19,2% frente al 2,6% del brazo de LDAC en monoterapia ($p=0,015$) (17). El beneficio en SG de glasdegib + LDAC respecto a LDAC en monoterapia fue significativo, independientemente de que los pacientes alcanzaran o no RC. La mediana de SG en los pacientes con RC fue de 26,1 meses en glasdegib + LDAC frente a los 12,9 meses en LDAC en monoterapia. Además se han encontrado evidencias de mejoras en la independencia transfusional, en la recuperación de las citopenias o en la calidad de vida asociadas a la rama glasdegib + LDAC y no dependientes de la RC, como ya ocurre en el tratamiento con agentes hipometilantes (17,18).

-Análisis de subgrupos

En los pacientes diagnosticados de LMA, el aumento de la SG obtenido con glasdegib + LDAC respecto a LDAC en monoterapia fue consistente en los subgrupos con independencia del riesgo citogenético, siendo en los pacientes con riesgo citogenético bajo o intermedio el HR=0,417 (IC80% 0,29 a 0,61, $p=0,0011$), y en los de riesgo citogenético alto el HR=0,528 (IC80% 0,34 a 0,81, $p=0,027$). No obstante, la mejora de SG en los pacientes con riesgo

citogenético bajo o intermedio es mayor respecto a los pacientes con riesgo citogenético alto (6,7 vs. 1,3, respectivamente).

Biomarcadores predictivos de respuesta

Ochenta y ocho pacientes se incluyeron en los análisis de mutaciones basales de médula ósea y/o sangre periférica, incluyendo 61 pacientes que recibieron glasdegib + LDAC y 27 pacientes que recibieron LDAC en monoterapia (16). No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de mutaciones entre los pacientes que respondieron y los que no respondieron (prueba exacta de Fisher, $p > 0,05$ para cada uno de los 12 genes analizados) (16). Se observaron respuestas en pacientes con mutaciones en ≥ 1 de los 12 genes evaluados, excepto KRAS, pero los números tan reducidos de pacientes impiden sacar conclusiones firmes de asociaciones de mutaciones en genes específicos con respuesta a la terapia.

Seguridad

Los datos de seguridad provienen principalmente de los dos brazos de tratamiento de la fase 2 del estudio B1371003 (cohorte S1 125 pacientes: 84 pacientes glasdegib + LDAC y 41 pacientes LDAC en monoterapia), así como de las cohortes S2A (89 pacientes: 75 pacientes con LMA de la cohorte S1 con glasdegib + LDAC y 14 pacientes del brazo A de la fase 1b tratados con glasdegib + LDAC) y S4 (186 pacientes: 84 pacientes de S1 tratados con glasdegib + LDAC y 17 pacientes del brazo A de la fase 1b (N=101); 69 pacientes de la cohorte S3 de la fase 2 de un brazo tratado con glasdegib más quimioterapia 7 + 3; 16 pacientes del brazo C del fase 1b tratados con glasdegib en monoterapia). No obstante, la evaluación del perfil de seguridad de glasdegib 100 mg + LDAC se ha centrado en la parte aleatorizada de la fase 2 del estudio B1371003 (cohorte S1 84 vs. 41).

La mediana de la duración del tratamiento fue 1,8 veces mayor en el brazo de glasdegib + LDAC que en el brazo de LDAC en monoterapia (83,0 frente a 47,0 días). El tiempo medio de exposición al tratamiento de glasdegib fue de 75,5 días con un amplio rango de tiempo de exposición, de 3 a 954 días. La media de la intensidad de dosis relativa de glasdegib fue del 89,0% para el brazo de glasdegib + LDAC, y la de LDAC del 95,5% y 96,1% para los brazos de combinación y monoterapia, respectivamente (16).

El porcentaje de pacientes con efectos adversos relacionados con el tratamiento (TRAE) fue 1,4 veces mayor con la combinación en comparación con el brazo de LDAC en monoterapia (81,0% vs. 58,5%). El 85% de los TRAEs estaban relacionados con glasdegib. Esta descripción general de los TRAEs mostró, lógicamente, que glasdegib 100 mg + LDAC produjo una mayor toxicidad que el tratamiento con LDAC en monoterapia. Pacientes con al menos 1 efecto adverso (EA) grave relacionado con el fármaco (32,1% vs. 12,2%); pacientes con TRAE grado 3 o 4 (65,5% vs. 34,1%); pacientes con TRAE que conduce a la interrupción permanente del tratamiento (10,7% vs. 7,3%); pacientes con TRAE que conduce a la interrupción temporal del tratamiento (34,5% vs. No disponible); pacientes con reducción de dosis debido a los TRAE (15,5% vs. No disponible).

Al revisar los TRAEs comunicados en $\geq 10\%$ de pacientes en cualquier grupo (cohorte S1 (125 pacientes), Grupo S2A (89 pacientes) y S4 (186 pacientes) se observa que las alteraciones hematológicas fueron las más frecuentes. En la cohorte S1, incluyendo todos los grados, hubo una mayor proporción de pacientes en el brazo combinado en comparación con el brazo de LDAC en monoterapia con neutropenia febril (14,3% vs. 7,3%), anemia (31% vs. 14,6%), trombocitopenia (23,8% vs. 12,2%) y neutropenia (10,7% vs. 9,8%), leucopenia (11,9% vs. 2,4%). También se observaron trastornos gastrointestinales y trastornos generales en mayor proporción en el brazo combinado: náuseas (28,6% frente a 2,4%), diarrea (16,7% frente a 2,4%), estreñimiento

(11,9% frente a 7,3%), dolor abdominal (6% frente a 2,4%), fatiga (22,6% frente a 9,8%), edema periférico (7,1% frente a 2,4%), anorexia (25% frente a 4,9%) y disnea (11,9% frente a 2,4%). Algunos TRAEs se observaron solo en el brazo combinado (22,6% de disgeusia, 20,2% de espasmos musculares, 14,3% de disminución de peso, 10,7% de alopecia, 2,4% de aumento de alanina aminotransferasa). Se recogió una mayor proporción de TRAE graves en el brazo de glasdegib + LDAC que en el de LDAC en monoterapia, en particular TRAE grado 3 (23,8% vs, 7,3%) y grado 4 (40,5 vs. 24,4%), respectivamente. En relación con los TRAEs graves, en el brazo de LDAC en monoterapia se informaron TRAEs graves en dos sistemas de clasificación de órganos (SOC) diferentes: 9,8% en trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo 4,9% de neutropenia febril; y 4,9% de infecciones e infestaciones incluyendo 2,4% de neumonía y 2,4% de sepsis. En el brazo de combinación, se notificaron TRAEs graves en varios SOC: trastornos de la sangre y del sistema linfático (16,7%), incluida la neutropenia febril (11,9%), anemia (4,8%); infecciones e infestaciones (11,9%) incluyendo neumonía (4,8%) y sepsis (2,4%); trastornos gastrointestinales (6%) incluyendo hemorragia gastrointestinal (1,2%); trastornos generales y en el lugar de administración (3,6%) incluyendo astenia (2,4%); trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (3,6%) incluyendo espasmos musculares (1,2%), debilidad muscular (1,2%), mialgia (1,2%); trastornos del sistema nervioso (3,6%) incluyendo hemorragia intracraneal (1,2%); trastornos cardíacos (2,4%) incluyendo insuficiencia cardíaca (1,2%) y fibrilación ventricular (1,2%). Se notificó un TRAE grave de grado 5 en cada brazo: 1 neumonía en el brazo combinado y 1 sepsis en el brazo de LDAC en monoterapia.

La principal causa de muerte fue la enfermedad en estudio en ambos brazos. Se ha descrito un número menor de muertes en el brazo combinado en comparación con el brazo de LDAC en monoterapia en ambos periodos: ≤ 28 días después de la última dosis (23,8% frente a 36,6%) y > 28 días después de la última dosis (39,3% frente a 46,3%). No se notificaron muertes por el tratamiento del estudio.

Si nos centramos exclusivamente en los pacientes de la cohorte S1 de la fase 2 los EAs (independientemente de la causalidad) no hematológicos de grado 3/4 más frecuentes ($> 5\%$ de los pacientes) con glasdegib + LDAC fueron neumonía (16,7%), fatiga (14,3%), disnea (7,1%), hiponatremia, sepsis y síncope (6,0% cada uno) y con LDAC en monoterapia neumonía (14,6%). El TRAE más frecuente de grado 3/4 fue fatiga (10,7%). En el brazo de glasdegib + LDAC, 3/84 (3,6%) pacientes tuvieron insuficiencia renal aguda grave (1 considerada relacionada con glasdegib) y 1/84 (1,2%) paciente tuvo espasmos musculares graves (considerados relacionados con glasdegib). Noventa y cinco pacientes en los brazos de glasdegib + LDAC y LDAC en monoterapia, respectivamente, tenían parámetros de función hepática elevados (bilirrubina total, aspartato aminotransferasa y / o alanina aminotransferasa). La mayoría fueron de grado 1-2; en tres pacientes en el brazo de glasdegib + LDAC fueron de grado 3 (1 relacionado y 2 no relacionados con el tratamiento). Los resultados anormales de QTc (QTcF) de Fridericia, ya sea QTcF promedio > 480 ms y / o aumento de QTcF promedio > 60 ms desde el inicio ocurrieron en 9 pacientes tratados con glasdegib + LDAC y 5 tratados con LDAC en monoterapia. La prolongación de QTcF > 500 ms fue menos frecuente con glasdegib + LDAC versus LDAC en monoterapia (6,0% (5/83) versus 11,8% (2/17)). Dos pacientes interrumpieron temporalmente el tratamiento debido a la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma relacionado con glasdegib y otros 2 pacientes tuvieron una reducción de dosis permanente debido a la prolongación del QT del electrocardiograma relacionada con el tratamiento, de los cuales una

fue relacionada solo con glasdegib. Ningún paciente tenía Torsades de Pointes.

Se han notificado cinco eventos renales relacionados con el tratamiento en el brazo de glasdegib + LDAC y ninguno en el brazo de LDAC en monoterapia, todos ellos en pacientes con antecedentes médicos de anormalidad de la función renal. Esto podría sugerir que glasdegib podría empeorar la insuficiencia renal previa. La toxicidad renal figura actualmente en el plan de gestión de riesgos como un riesgo potencial importante pero aceptable.

Además, se ha observado un evento de hemorragia gastrointestinal (grado 3) y un evento de hemorragia intracraneal (grado 4) en pacientes en tratamiento con glasdegib + LDAC.

Con respecto a las muertes sucedidas en la fase 2 del Estudio B1371003, la neumonía parece ocurrir con mayor frecuencia en el brazo de glasdegib (5 de 13 pacientes frente a 2 de 12). Según los datos disponibles, no se pudo excluir que la neumonía esté relacionada con el tratamiento.

Finalmente, considerando el alto número de pacientes con LMA en el estudio B1371003, el perfil de seguridad de glasdegib en pacientes con LMA podría considerarse consistente con el perfil de seguridad evaluado en la población general (LAM+SMD).

Aunque se desconoce el perfil de seguridad de glasdegib a largo plazo, se dispone de datos de seguridad de glasdegib tras 42 meses de seguimiento, observándose que fue tolerado a largo plazo y que no hubo fallecimientos relacionados con el tratamiento en el periodo de seguimiento.

Habría que destacar que se han identificado los siguientes temas especiales de seguridad: prolongación del intervalo QT, toxicidad renal, citopenias, eventos musculoesqueléticos, eventos neurológicos, piel y otras afecciones dérmicas que son efectos conocidos de los inhibidores SMO. Más concretamente, se notificaron como TRAEs un 20,2% de espasmos musculares, un 22,6% de disgeusia, un 10,7% de alopecia y un 6% de rash (incluido 1 grado 3) solo en el brazo de glasdegib + LDAC y ninguno en el brazo de LDAC en monoterapia.

Datos de seguridad de Glasdegib en monoterapia.

El perfil de seguridad de glasdegib en monoterapia se ha evaluado en 3 estudios promovidos por la compañía (B1371001 (N=47), B1371002 (N=23) y B1371013 (N=21)) y 3 estudios iniciados por investigador (WI171861 (N=35), WI220403 (N=35) y WI204578 (N=6)). B1371001 fue el estudio de fase 1 para evaluar la seguridad, farmacocinética y farmacodinámica de glasdegib como agente único en ciertos tumores malignos hematológicos. B1371002 fue un estudio de fase 1 para evaluar la seguridad, farmacocinética y farmacodinámica de glasdegib, administrado como agente único en tumores sólidos seleccionados. B1371013 fue un estudio de fase 2, doble ciego, aleatorizado de seguridad y eficacia de glasdegib versus placebo en pacientes con mielofibrosis (MF) tratados previamente con ruxolitinib. No se evidenciaron eventos de seguridad diferentes a los descritos en el estudio principal.

DISCUSIÓN

La eficacia de glasdegib en combinación con LDAC en el tratamiento de la LMA *de novo* o secundaria en pacientes que no son candidatos para recibir quimioterapia de inducción y que no han recibido tratamiento previo para la LMA, se ha evaluado en la parte aleatorizada (2:1) de la fase 2 de un ensayo clínico fase 1b/2. Glasdegib en combinación con LDAC ha demostrado aumentar la mediana de la SG (variable primaria) respecto a LDAC en monoterapia en 4 meses (8,3 meses vs. 4,3 meses; HR=0,463 (IC80% 0,34 a 0,62, $p=0,0002$). La ORR con glasdegib + LDAC fue mayor en comparación con LDAC en monoterapia (26,9% vs. 5,3%).

En esta parte del estudio también se incluyeron pacientes con SMD de alto riesgo, la mediana de SG en la población total fue de 8,8 meses en el grupo de glasdegib+LDAC y 4,9 meses en el grupo control; HR=0,51 (IC80% 0,39 a 0,67, $p=0,0004$).

El aumento en la SG fue consistente en todos los subgrupos preespecificados independientemente del riesgo citogenético (bajo/intermedio o alto).

Los resultados de eficacia obtenidos con glasdegib + LDAC se pueden considerar clínicamente relevantes, sin embargo, el estudio tiene limitaciones metodológicas. Se trata de un ensayo clínico fase 1b/2, abierto, que consta de varias partes, con un número reducido de pacientes (116 con LMA: 78 en el grupo de glasdegib + LDAC y 38 en el grupo control), en el que se incluyeron también pacientes con SMD de alto riesgo ($n=16$). No obstante, al centrarnos en el subgrupo de pacientes con LMA de manera *post-hoc* sería un análisis exploratorio, pero como el grupo de SMD fue pequeño (16 pacientes) y los brazos mantuvieron la asignación aleatoria con pacientes con características basales similares la EMA valida los resultados obtenidos en LMA otorgándole la autorización positiva. Asimismo, los resultados fueron ampliamente recogidos no detectándose sesgo por selección de resultados. Además, debido al diseño abierto del ensayo, las variables que tienen un componente subjetivo, como eventos adversos graves, podrían tener riesgo de sesgo. En relación con el comparador, LDAC no se considera actualmente el más adecuado. En un estudio fase 3, aleatorizado en pacientes con LMA no candidatos a tratamientos intensivos, mayoritariamente mayores de 60 años (98% de los casos) se mostró como la LDAC subcutánea (20 mg dosis fija, 2 veces al día durante 10 días) era superior a la hidroxiurea, al obtener mejores tasas de remisión (18% vs. 1%, $p<0,0001$) y de supervivencia (supervivencia al año del 25% y 10% respectivamente, $p=0,0009$) (19). Hay que destacar que los pacientes con citogenética adversa no obtuvieron beneficio alguno con la LDAC, si bien es cierto, que la citogenética no fue un criterio de estratificación en el estudio. No obstante, la eficacia de la LDAC como terapia de primera línea en pacientes mayores con LMA es muy limitada, con una tasa de RC más RCi en torno a 11%-19% (19-22) y con un tiempo medio de supervivencia menor de 6 meses. Los tratamientos más utilizados en la práctica clínica a día de hoy son los agentes hipometilantes como azacitidina o decitabina (6), y más concretamente en pacientes con riesgo citogenético adverso, en los que LDAC no ha demostrado beneficio clínico, siendo estos pacientes el 44,7% del grupo control (20, 21). En el ensayo se permitió la inclusión de pacientes con LMA secundaria a una enfermedad hematológica previa (SMD) que podían haber recibido un tratamiento con azacitidina o decitabina. Es en estos pacientes donde LDAC en monoterapia se podría considerar un comparador adecuado.

Las características basales fueron similares en ambos grupos, excepto el porcentaje de pacientes con factor pronóstico adverso, que fue numéricamente superior en el grupo de LDAC en monoterapia (42,1%) que en el de glasdegib + LDAC (32,1%). En este estudio se administró una mediana de 2 ciclos de LDAC, siendo un tratamiento más corto que los cuatro ciclos administrados en el estudio de referencia previo (20), pero similares a los obtenidos en otros estudios más recientes (20,23). La tasa de RC en pacientes tratados con glasdegib + LDAC (19,2%) fue mayor que en aquellos tratados con LDAC en monoterapia (2,6%). Estos resultados mostraron una tasa de RC más baja con LDAC en monoterapia que la publicada previamente (11-19%), posiblemente debido al corto período de tratamiento (1,5 meses) con LDAC en monoterapia en el estudio actual (19,20,23) y a la alta proporción de pacientes con LMA secundaria que se sabe que son más resistentes a la quimioterapia (24). Sin embargo, la mediana de SG con LDAC en monoterapia fue similar a la observada en estudios anteriores, lo que

sugiere que el brazo control puede ser representativo de las expectativas clínicas con este régimen (23,25).

La adición de glasdegib a LDAC produjo una mayor toxicidad que LDAC en monoterapia, sin embargo, fue generalmente bien tolerada, con un perfil de seguridad manejable. Los EAs más comunes observados en el brazo de glasdegib + LDAC *versus* LDAC en monoterapia fueron las citopenias y los eventos gastrointestinales (principalmente grado 1-2). Las citopenias no se acompañaron de un aumento en la frecuencia de sepsis o sangrado en comparación con LDAC en monoterapia. Los pacientes en el brazo de glasdegib + LDAC permanecieron más tiempo en tratamiento en comparación con el brazo de LDAC en monoterapia, por lo que es posible que la mayor incidencia de citopenias en el brazo de glasdegib + LDAC se deba a la mayor duración de la quimioterapia.

No se evidenciaron correlaciones significativas entre el estado mutacional de los 12 genes estudiados y la respuesta clínica. Se observaron ciertas tendencias no significativas entre mutaciones genéticas con respuesta o falta de ella, pero se requiere más investigación al respecto con un número mayor de pacientes.

En resumen, la adición de glasdegib a LDAC tiene un balance beneficio/riesgo favorable dada la mejora estadística y clínicamente significativa en la SG en comparación con LDAC en monoterapia y la toxicidad generalmente manejable. Por lo tanto, la combinación de glasdegib más LDAC puede representar una estrategia de tratamiento adecuada para pacientes con LMA que no son candidatos para recibir quimioterapia intensiva, aunque los resultados finales sean modestos.

Las alternativas terapéuticas actuales son los agentes hipometilantes (decitabina y azacitidina). A diferencia del tratamiento convencional en el que la falta de remisión tras un ciclo se interpreta de forma muy desfavorable, con los agentes hipometilantes la respuesta suele requerir varios ciclos. Además, el control de la enfermedad y la prolongación de la supervivencia no requieren necesariamente la obtención de una RC. Con los agentes hipometilantes, pese a que las RC son bajas (15-20%) un gran número de pacientes mejoran su calidad de vida al aumentar los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos, e incluso se logra vivir sin necesidad de transfusiones (26).

No se dispone de estudios comparativos directos de glasdegib + LDAC frente a los fármacos hipometilantes, por lo que se desconoce la eficacia comparada entre ambas alternativas. No obstante, se ha localizado un informe de *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA) en el que se incluye una comparación indirecta por el método de Bucher, facilitada por el titular de autorización del fármaco, aunque con limitaciones metodológicas identificadas (27). Los resultados de la comparación indirecta para la variable SG sugieren la superioridad de glasdegib + LDAC frente a azacitidina y decitabina utilizando como comparador común LDAC fueron los siguientes: HR=0,51 (IC 95% 0,31 – 0,85) frente a azacitidina y HR=0,57 (IC 95% 0,35 – 0,91) frente a decitabina. Este informe EUnetHTA concluye que la certeza de la evidencia según *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para las variables SG y EA fue baja y muy baja para las variables EA graves y EA que conllevan la interrupción del tratamiento.

Por otro lado, se ha localizado en la literatura científica una comparación indirecta de glasdegib + LDAC frente a azacitidina y decitabina (realizada por el titular de autorización del fármaco) utilizando la metodología de comparación simulada de tratamientos (en inglés, STC) obteniendo que glasdegib + LDAC fue superior a azacitidina (HR=0,424 IC 95% 0,228 – 0,789) y a decitabina (HR=0,505 IC 95% 0,269 – 0,949) (28). No obstante, y como se ha comentado, al existir ciertas deficiencias metodológicas y

diferencias en las poblaciones de los ensayos no pueden extraerse conclusiones firmes sobre la eficacia comparada de los diferentes tratamientos.

La eficacia de decitabina en el tratamiento de pacientes con LMA *de novo* o secundaria no candidatos a recibir quimioterapia de inducción se basa en los resultados del ensayo pivotal DACO-016, fase III, abierto, aleatorizado, en el cual se comparó con el tratamiento control elegido, básicamente LDAC en monoterapia (hay que destacar que el 72% del total de pacientes incluidos tenían un recuento de blastos >30%) (20). Los resultados de SG muestran cierta incertidumbre, ya que la decitabina no alcanzó una diferencia significativa respecto al grupo control en el momento del análisis principal (80% de eventos), 7,7 meses vs. 5 meses; HR=0,85 (IC95% 0,69 a 1,04; $p=0,11$) pero sí un número significativamente mayor de respuestas y un aumento de la supervivencia libre de progresión, 3,7 meses vs. 2,1 meses; HR=0,75 (IC95% 0,62 a 0,91). Un análisis *post-hoc* llevado a cabo un año después del análisis principal, con el 92% de muertes, sí alcanzó la significación estadística (HR=0,82 (IC95% 0,68-0,99)). Respecto a la seguridad, decitabina se tolera bien de manera general.

En cuanto al tratamiento con azacitidina, Silverman y colaboradores (29) analizaron 91 pacientes con LMA tratados con azacitidina e incluidos en tres estudios del CALGB (9221, 8921, 8421) y observaron una respuesta del 10% (8% RP, 2% RC). No hay estudios aleatorizados de azacitidina en población exclusivamente con LMA. Su estudio pivotal fue un ensayo de fase III, abierto, aleatorizado, en el que se incluyeron también pacientes con SMD y leucemia mielomonocítica crónica (30). Se realizó un análisis separado de aquellos que cumplían los criterios de LMA de la OMS. Se compararon 55 pacientes tratados con azacitidina frente a 58 tratados con diversos tratamientos convencionales (mejor terapia de soporte, LDAC o quimioterapia intensiva). La supervivencia fue significativamente mayor en los tratados con azacitidina (24,5 meses vs. 16 meses), así como la supervivencia a 2 años (50% vs. 16%). Es de destacar que el grupo control tiene una mediana de supervivencia superior a pacientes de otros estudios de LMA, en el estudio de decitabina fue de 5 meses, que es más parecido a lo comunicado por otros estudios incluido el ensayo de glasdegib + LDAC. Los pacientes incluidos tenían un porcentaje de blastos claramente inferiores al del estudio DACO-016 (23% versus 46%) y no se incluyeron pacientes con enfermedad secundaria. En el trabajo de Thepot y colaboradores (31) se analiza la experiencia francesa del uso compasivo de azacitidina administrada para el tratamiento de 149 pacientes con LMA (58% de los pacientes presentaba recuento de blastos en médula >30%) no tratadas previamente y no candidatos para un tratamiento quimioterápico intensivo. La tasa de respuestas fue del 27,5% (15,5% RC/ 7%RCi/ 5%RP) con una mediana de supervivencia de 9,4 meses. La SG a 1 y 2 años fue del 38 y el 17%, respectivamente. La supervivencia de los que obtuvieron respuesta (RC/RCi/ RP) fue significativamente superior a los que no (al año 81% versus 45%, a los 2 años 51% versus 10%). La comparación de los resultados de decitabina y azacitidina en el tratamiento de la LMA no es posible, ya que se trata de poblaciones diferentes seleccionadas en base al porcentaje de blastos, inferior en el caso de la azacitidina.

CONCLUSIÓN

La combinación de glasdegib + LDAC ha demostrado un aumento de la SG estadísticamente significativo y clínicamente relevante respecto a LDAC en monoterapia (8,3 meses vs. 4,3 meses; HR=0,463; IC80% 0,34 a 0,62, $p=0,0002$) en pacientes con LMA *de novo* o secundaria no candidatos para recibir quimioterapia de inducción estándar, independientemente del perfil genético analizado. La proporción de pacientes en remisión completa fue

significativamente mayor con la combinación de glasdegib + LDAC que con LDAC en monoterapia (19,2% vs. 2,6%, $p=0,02$) apoyando los resultados de la variable principal (SG). Los resultados sobre supervivencia global fueron consistentes en los distintos subgrupos de pacientes preespecificados.

En cuanto a la seguridad, la adición de glasdegib a LDAC presentó un peor perfil de seguridad que LDAC en monoterapia. Los EAs más comunes observados en el grupo de glasdegib + LDAC con respecto a LDAC en monoterapia fueron las citopenias y los eventos gastrointestinales, principalmente grado 1-2. Algunos de los EAs graves identificados fueron la toxicidad renal y los eventos musculoesqueléticos.

La evidencia disponible por el momento tiene algunas limitaciones metodológicas, ya que los datos proceden de una parte de la fase 2 de un ensayo clínico abierto, con número reducido de pacientes ($n=116$), y el comparador con LDAC no se considera el más adecuado, principalmente en los pacientes con riesgo citogenético adverso. Los tratamientos más utilizados actualmente en pacientes con LMA no candidatos a quimioterapia intensiva, son los fármacos hipometilantes.

No existen estudios comparativos directos entre la combinación glasdegib + LDAC frente a agentes hipometilantes (azacitidina o decitabina) y las comparaciones indirectas localizadas presentan diversas limitaciones, por lo que no se conoce la eficacia comparada entre las distintas alternativas de tratamiento.

El perfil de seguridad de los fármacos hipometilantes (azacitidina o decitabina), y LDAC + glasdegib son manejables y en tasas similares con pequeñas diferencias entre ellos.

Por todo lo anterior, la combinación de glasdegib + LDAC se puede considerar una opción de tratamiento superior a LDAC en monoterapia. En pacientes con LMA de riesgo citogenético bajo/intermedio es una alternativa adecuada, la elección frente a fármacos hipometilantes debe llevarse a cabo de forma individualizada en función de las características de cada paciente, la posible toxicidad, la conveniencia en la administración y otros posibles factores relevantes. En pacientes con LMA de riesgo citogenético adverso se desconoce la eficacia comparada respecto al tratamiento estándar, ya que LDAC en monoterapia no se ha mostrado eficaz en este grupo de pacientes. Por esta razón se considera una opción adecuada en los pacientes de alto riesgo con LMA secundaria a SMD que hayan sido tratados previamente con hipometilantes para el SMD.

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 DAURISMO® (glasdegib) indicado en combinación con dosis bajas de citarabina, para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) de novo o secundaria de nuevo diagnóstico en pacientes adultos que no son candidatos para la quimioterapia de inducción estándar.

REFERENCIAS

1. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 26 de 2017;129(4):424-47.
2. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood*. 9 de enero de 2020;135(2):85-96.
3. Rodríguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of

- hematological malignancies. *Ann Oncol.* enero de 2007;18 Suppl 1:i3-8.
4. SEER. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute: Disponible en: [Internet]. SEER. [citado 19 de julio de 2020]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>
 5. Menzin J, Lang K, Earle CC, Kerney D, Mallick R. The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. *Arch Intern Med.* 22 de julio de 2002;162(14):1597-603.
 6. Zeidan AM, Wang R, Wang X, Shallis RM, Podoltsev NA, Bewersdorf JP, et al. Clinical Outcomes of Older Patients (pts) with Acute Myeloid Leukemia (AML) Receiving Hypomethylating Agents (HMAs): A Large Population-Based Study in the United States. *Blood.* 13 de noviembre de 2019;134(Supplement_1):646-646.
 7. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood.* 25 de noviembre de 2010;116(22):4422-9.
 8. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines in Oncology. Acute myeloid Leukemia. Version 3.2020 — December 23, 2019 [Internet]. Disponible en: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
 9. EPAR de Daurismo disponible en [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/daurismo-epar-product-information_en.pdf
 10. Ok CY, Singh RR, Vega F. Aberrant activation of the hedgehog signaling pathway in malignant hematological neoplasms. *Am J Pathol.* enero de 2012;180(1):2-11.
 11. Wellbrock J, Latuske E, Köhler J, Wagner K, Stamm H, Vettorazzi E, et al. Expression of Hedgehog Pathway Mediator GLI Represents a Negative Prognostic Marker in Human Acute Myeloid Leukemia and Its Inhibition Exerts Antileukemic Effects. *Clin Cancer Res.* 15 de mayo de 2015;21(10):2388-98.
 12. Queiroz KCS, Ruela-de-Sousa RR, Fuhler GM, Aberson HL, Ferreira CV, Peppelenbosch MP, et al. Hedgehog signaling maintains chemoresistance in myeloid leukemic cells. *Oncogene.* 2 de diciembre de 2010;29(48):6314-22.
 13. Martinelli G, Oehler VG, Papayannidis C, Courtney R, Shaik MN, Zhang X, et al. Treatment with PF-04449913, an oral smoothened antagonist, in patients with myeloid malignancies: a phase I safety and pharmacokinetics study. *Lancet Haematol.* agosto de 2015;2(8):e339-346.
 14. Minami Y, Minami H, Miyamoto T, Yoshimoto G, Kobayashi Y, Munakata W, et al. Phase I study of glasdegib (PF-04449913), an oral smoothened inhibitor, in Japanese patients with select hematologic malignancies. *Cancer Sci.* agosto de 2017;108(8):1628-33.
 15. Savona MR, Pollyea DA, Stock W, Oehler VG, Schroeder MA, Lancet J, et al. Phase Ib Study of Glasdegib, a Hedgehog Pathway Inhibitor, in Combination with Standard Chemotherapy in Patients with AML or High-Risk MDS. *Clin Cancer Res.* 15 de 2018;24(10):2294-303.
 16. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, Fiedler W, Smith BD, Robak T, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2019;33(2):379-89.
 17. Cortes JE, Heidel FH, Fiedler W, Smith BD, Robak T, Montesinos P, et al. Survival outcomes and clinical benefit in patients with acute myeloid leukemia treated with glasdegib and low-dose cytarabine according to response to therapy. *Journal of Hematology & Oncology.* 14 de julio de 2020;13(1):92.
 18. Solem CT, Bell TJ, Kwon Y, Cappelleri JC, Johnson C, Bhattacharyya H, et al. A quality-adjusted survival time without symptoms or toxicities analysis of glasdegib plus low-dose cytarabine versus low-dose cytarabine as initial therapy for acute myeloid leukemia in patients who are not considered candidates for intensive chemotherapy. *Cancer.* 1 de octubre de 2020;126(19):4315-21.
 19. 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.* 15 de marzo de 2007;109(6):1114-24.
 20. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 20 de julio de 2012;30(21):2670-7.
 21. Dennis M, Hills RK, Russell NH, Copland M, Thomas I, McMullin MFF, et al. An Evaluation of 17 Years of Low Dose Cytarabine As Therapy for AML Patients Not Fit for Intensive Treatment, Including Patients with Adverse Cytogenetics, Shows Improving Survival, Potential Underutilisation and Highlights the Need for New Therapy. *Blood.* 7 de diciembre de 2017;130(Supplement 1):3874-3874.
 22. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood.* 11 de junio de 2020;135(24):2137-45.
 23. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood.* 16 de julio de 2015;126(3):291-9.
 24. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, Grauman PV, Shareef S, Allen SL, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood.* 26 de febrero de 2015;125(9):1367-76.
 25. Sekeres MA, Lancet JE, Wood BL, Grove LE, Sandalic L, Sievers EL, et al. Randomized phase IIb study of low-dose cytarabine and lintuzumab versus low-dose cytarabine and placebo in older adults with untreated acute myeloid leukemia. *Haematologica.* enero de 2013;98(1):119-28.
 26. Griffiths EA, Gore SD. Epigenetic therapies in MDS and AML. *Adv Exp Med Biol.* 2013;754:253-83.
 27. PTJA12-glasdegib-Project-Plan-final.pdf. Disponible:: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/05/PTJA12-glasdegib-Project-Plan-final.pdf>.
 28. Tremblay G, Westley T, Cappelleri JC, Arondekar B, Chan G,



Bell TJ, et al. Overall survival of glasdegib in combination with low-dose cytarabine, azacitidine, and decitabine among adult patients with previously untreated AML: comparative effectiveness using simulated treatment comparisons. Clinicoecon Outcomes Res. 6 de septiembre de 2019;11:551-65.

29. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol. 20 de agosto de 2006;24(24):3895-903.
30. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. marzo de 2009;10(3):223-32.
31. Thépot S, Itzykson R, Seegers V, Recher C, Raffoux E, Quesnel B, et al. Azacitidine in untreated acute myeloid leukemia: a report on 149 patients. Am J Hematol. abril de 2014;89(4):410-6.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León (CAFCYL)

Comunidad Autónoma de Andalucía

Felipe Casado Montero. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen de la salud. Toledo.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, el Foro Español de Pacientes, la 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 GC REvalMed SNS.