

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
 IPT-247/V1/23022024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de ivosidenib (Tibsovo®) en combinación con azacitidina, en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda de nuevo diagnóstico con mutación IDH1 R132 no candidatos a quimioterapia de inducción estándar

Fecha de publicación: 23 de febrero de 2024

## Índice

Introducción.....	1
Ivosidenib (Tibsovo®).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia.....	4
Estudio principal, AG120-C-009, AGILE.....	4
Estudio soporte, AG221-AML-005.....	7
Seguridad.....	8
EA de especial relevancia.....	8
Valoración del beneficio clínico.....	11
Discusión.....	12
Conclusión.....	18
Grupo de expertos.....	20
Anexo.....	21
Referencias.....	27

## Introducción

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una enfermedad molecular y clínicamente heterogénea con una arquitectura clonal compleja<sup>(1)</sup>, resultado de la proliferación y acúmulo de mieloblastos (con mutaciones en genes involucrados en la hematopoyesis), principalmente en la Medula Ósea (MO), sangre periférica y en ocasiones en tejidos extramedulares. Esta neoplasia, resultado de la expansión de precursores mieloides indiferenciados, da lugar a una eritropoyesis inefectiva y fallo de MO, lo que se traduce en anemia, neutropenia y trombocitopenia. En la mayoría de los casos, la LMA aparece asociada frecuentemente a manifestaciones clínicas inespecíficas como fatiga, disnea, anorexia, pérdida de peso, infecciones y hemorragias<sup>(2)</sup>.

En una mayoría de los casos, la LMA aparece *de novo* en sujetos sin antecedentes médicos relevantes. La causa exacta de las mutaciones genéticas no está clara, pero algunos factores de riesgo incluyen la exposición a la radiación, a agentes quimioterapéuticos y el tabaquismo. La LMA también puede evolucionar a partir de trastornos mieloproliferativos, Síndrome Mielodisplásico (SMD), hemoglobinuria paroxística nocturna y anemia aplásica. También puede ser debida a mutaciones genéticas hereditarias.

En los últimos años ha habido un cambio de paradigma en el diagnóstico y estratificación pronóstica de la LMA. Las nuevas técnicas de secuenciación genética han permitido identificar numerosas mutaciones con importantes implicaciones pronósticas (3, 4). El sistema de clasificación de neoplasias hematopoyéticas revisado de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2022 (5) se centra en enfatizar los principales avances de los últimos años en el tratamiento y manejo de la enfermedad, integrando parámetros clínicos, moleculares/genéticos y patológicos, con énfasis en el juicio clínico-patológico. Una de las principales diferencias frente a la clasificación previa es que cataloga las LMA definidas en base a determinadas anomalías genéticas, de aquellas LMA definidas por diferenciación. Las anomalías genéticas encontradas en LMA son fusiones, reordenamientos, mutaciones y otras alteraciones genéticas, y también pertenece a este grupo la LMA relacionada con mielodisplasia. La mayoría de subgrupos de LMA con anomalías genéticas requieren una presencia de al menos un 20 % de mieloblastos para el diagnóstico, excepto la categoría LMA/SMD. En la nueva clasificación se ha introducido una nueva categoría de LMA/SMD, con un 10-19 % de blastos en la MO o en la sangre para reconocer casos que se encuentran en el límite entre LMA/SMD.

La nueva clasificación de riesgo 2022 de la Red Europea de Leucemia (ELN, por sus siglas en inglés, *European Leukemia Net*) (6) y la clasificación de los neoplasmas mieloides de la Clasificación Internacional de Consenso (ICC, por sus siglas en inglés, *International Consensus Classification*) (7) incluyen también las últimas recomendaciones integrando el conocimiento de nuevos hallazgos moleculares y recientes resultados de los ensayos (4), además de enfatizar la respuesta a la terapia inicial, y el riesgo dinámico basado en una evaluación de la respuesta, basada en la medición de la Enfermedad Mínima Residual (EMR) (8).

La LMA es el subtipo de leucemia más frecuentemente diagnosticado (9, 10). La tasa de incidencia anual de LMA en Europa es del 3,7 por 100 000 habitantes siendo más prevalente en varones que en mujeres (4 y 3,4/100 000 habitantes al año, respectivamente) (11). Estos datos están en consonancia con los proporcionados por el Titular de Autorización de Comercialización (TAC), como parte del informe de mantenimiento de la designación del medicamento huérfano objeto de evaluación en este IPT, ivosidenib (12), donde la tasa de prevalencia notificada fue de 1,11/10 000 habitantes, y la tasa de incidencia anual de 3,7/100 000 habitantes al año, con datos de la eurozona (13). Estos datos, son algo más bajos que los notificados en Estados Unidos (EE.UU.) (14) y Reino Unido (15). En cualquier caso, se estima que el número de casos incidentes de LMA en los países europeos aumentará aproximadamente un 18 % en 2030 (16), aunque no se sabe si esto tendrá un impacto en la prevalencia de la enfermedad. No obstante, dado que la mediana de edad de presentación de la LMA se sitúa entre los 65 y 70 años, la incidencia ajustada por edad para los mayores de 65 es más elevada, 20,1 por 100 000 personas-año, en comparación con el 2,0 por 100 000 personas-año estimado en menores de 65 (14).

El objetivo del tratamiento de la LMA es la curación, y pese a los grandes avances en el conocimiento de la biología tumoral y a los esfuerzos por optimizar el tratamiento estándar de la LMA (17), el clásico esquema de Quimioterapia Intensiva (QI) tipo 3+7, basado en la combinación de citarabina con una antraciclina, se ha mantenido casi invariable durante más de cuatro décadas. Entre el 40-60 % de los pacientes alcanzan una Remisión Completa (RC) con este tipo de quimioterapia, pero si ésta no se consolida, la mayoría de los pacientes recaen (6). El tratamiento de consolidación con quimioterapia de rescate, unido a la posibilidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) alogénico o autólogo, podría lograr una RC sostenida y/o la curación. La decisión terapéutica del tipo de quimioterapia depende de factores tales como la edad, historial previo de SMD, historial previo de terapia genotóxica, clasificación genética de la LMA y estado funcional según la clasificación ECOG (por sus siglas en inglés, *Eastern Cooperative Oncology Group*).

En cualquier caso, estas opciones terapéuticas se asocian con un riesgo elevado de toxicidad y excluyen a pacientes mayores frágiles o con comorbilidades limitantes. Varios estudios poblacionales señalan supervivencias con terapias intensivas a los 5 años para pacientes > 60 años, inferiores al 15 % (<sup>18, 19, 20</sup>) en comparación con las supervivencias de los pacientes más jóvenes, que varían del 35 % al 50 % (<sup>21, 22, 23, 24</sup>). Esto es debido no solo a la peor tolerancia del paciente de edad avanzada a los tratamientos de QI, sino también a aspectos biológicos diferenciales que condicionan peores respuestas. La LMA del paciente mayor se caracteriza por formas de presentación más adversas y con mayor presencia de alteraciones genéticas de mal pronóstico (<sup>6</sup>) relacionadas con mayor resistencia a la quimioterapia.

En los últimos años se han desarrollado nuevas terapias con fármacos dirigidos, genéticos y epigenéticos que van incorporándose al algoritmo terapéutico de la LMA (<sup>21</sup>). En particular, los agentes Hipometilantes (HMA) azacitidina, decitabina, venetoclax en combinación con HMA, y glasdegib en combinación con bajas dosis de citarabina (LDAC, por sus siglas en inglés, *Low Dose Cytarabine*) están autorizados en la UE para el tratamiento de la LMA de *novo* (o secundaria de nuevo diagnóstico en el caso de la decitabina en monoterapia y glasdegib en combinación con LDAC) en pacientes no candidatos a QI y/o TPH (<sup>25, 26</sup>). Ivosidenib (en el año 2023 recibió la autorización para esta indicación en combinación con azacitidina) es la única terapia que contiene la autorización establecida de forma específica para pacientes con LMA de nuevo diagnóstico, con mutación en el gen de la Isocitrato I deshidrogenasa (IDH), no candidatos a QI. Esta combinación es la que es objeto de evaluación en este IPT. Ver Tabla 1 del Anexo de opciones terapéuticas similares para el tratamiento de la LMA *de novo* en pacientes no candidatos a QI estándar.

## Ivosidenib (Tibsovo®)

Ivosidenib, en combinación con azacitidina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LMA de nuevo diagnóstico con mutación de la IDH1 R132, que no son candidatos a quimioterapia de inducción estándar (<sup>27</sup>).

Este medicamento posee otra indicación en monoterapia para el tratamiento de pacientes con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con mutación IDH1 R132, que han recibido al menos una línea previa de tratamiento sistémico.

La dosis recomendada es de 500 mg de ivosidenib (2 comprimidos de 250 mg) por vía oral una vez al día a la misma hora. Ivosidenib se debe iniciar el día 1 del ciclo 1, en combinación con azacitidina a 75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por vía Intravenosa (IV) o Subcutánea (SC) una vez al día los días 1 a 7 de cada ciclo de 28 días. El primer ciclo de tratamiento con azacitidina se debe administrar al 100 % de la dosis. Se recomienda que los pacientes sean tratados durante un mínimo de 6 ciclos. Para la posología y método de administración de azacitidina, se recomienda consultar su FT (<sup>28</sup>). El tratamiento se debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta que el paciente deje de tolerar el tratamiento.

Antes del inicio de tratamiento, se debe realizar un Electrocardiograma (ECG) y el intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca debe ser inferior a 470 ms. Tras el inicio, se debe realizar un ECG al menos una vez a la semana durante las primeras 3 semanas y posteriormente una vez al mes si el intervalo QTc permanece ≤ 480 ms, siguiendo las recomendaciones según FT (<sup>27</sup>). La administración concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc o de inhibidores moderados/potentes del CYP3A4 debe evitarse siempre que sea posible, y si es necesaria su administración deben utilizarse con precaución y monitorización estrecha. De la misma manera, antes de iniciar el tratamiento con ivosidenib, se debe evaluar el recuento hematológico completo y realizar un análisis bioquímico de la sangre, semanalmente durante el primer mes de tratamiento, cada dos semanas durante el segundo mes, y en cada visita médica durante la duración del tratamiento según se indique clínicamente.

Ivosidenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, e insuficiencia hepática moderada y grave, por falta de datos en estas poblaciones, y de usarse, el tratamiento debe ser monitorizado estrechamente.

Antes de tomar ivosidenib, los pacientes deben tener confirmación de una mutación IDH1 R132 mediante una prueba de diagnóstico adecuada, y el tratamiento debe ser iniciado bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Ivosidenib fue designado medicamento huérfano en diciembre de 2016, y en febrero de 2023 se confirmó el mantenimiento de las condiciones de su designación <sup>(12)</sup>. Además, ivosidenib presenta una autorización completa de comercialización en esta indicación <sup>(29)</sup>.

## Farmacología

Ivosidenib es un inhibidor de la enzima IDH1 mutada en R132. La IDH1 mutada convierte el alfa-cetoglutarato ( $\alpha$ -KG) en 2-hidroxioglutarato (2-HG), bloquea la diferenciación celular y, en consecuencia, favorece la carcinogénesis en neoplasias malignas tanto hematológicas como no hematológicas. El mecanismo de acción de ivosidenib, más allá de su capacidad para reducir el 2-HG y restaurar la diferenciación celular no se conoce por completo en todas las indicaciones <sup>(27, 29)</sup>.

## Eficacia

Los principales datos de eficacia de ivosidenib en LMA proceden del estudio principal, *AG120-C-009, AGILE* <sup>(30)</sup>, Ensayo Clínico (EC) de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con 146 pacientes adultos con LMA no tratada previamente con una mutación IDH1, que no eran candidatos para recibir QI intensiva. El TAC, como parte del dossier de autorización también presentó los datos de un estudio de soporte, *AG-221-AML-005* <sup>(31)</sup>, un estudio en fase Ib en pacientes con LMA recién diagnosticada con mutaciones IDH1 o IDH2, que no eran candidatos a QI.

### Estudio principal, *AG120-C-009, AGILE*

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 1:1 a recibir ivosidenib 500 mg (72 fueron aleatorizados y 71 lo recibieron) o placebo (74 fueron aleatorizados y 73 lo recibieron) por vía oral una vez al día, ambos brazos en combinación con azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup>/día por vía SC o IV durante 1 semana cada 4 semanas, hasta el final del estudio, la Progresión de la Enfermedad (PE) o una toxicidad inaceptable.

Los pacientes adultos incluidos en el estudio no debían ser candidatos a recibir QI intensiva (considerando también el TPH) y debían presentar al menos uno de los siguientes criterios de inelegibilidad para la QI intensiva: ser  $\geq$  de 75 años, presentar un estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) de 2, enfermedad cardíaca o pulmonar grave, insuficiencia hepática con bilirrubina  $>$  1,5 veces el límite superior de la normalidad, aclaramiento de creatinina  $<$  45 ml/min, u otra comorbilidad. El estado funcional ECOG si se presentaba otro de estos criterios podía ser de 0-2, además los pacientes debían presentar una adecuada función renal, y hepática. En todos los individuos se realizaron análisis de mutaciones genéticas para la confirmación centralizada de la mutación IDH1, con mutaciones R132C, R132G, R132H, R132L, o R132S (determinadas por un Comité de Revisión Independiente (CRI)) y medibles a partir de MO y/o sangre periférica. Las mujeres con capacidad reproductora, tenían que presentar un test de embarazo negativo antes de incorporarse al estudio. Las mujeres en edad fértil y las parejas de hombres que participaron en el estudio tenían que utilizar dos métodos anticonceptivos desde el consentimiento informado para entrar en el estudio hasta 90 días después de la última dosis recibida de ivosidenib.

Se excluyeron del estudio los pacientes que había recibido tratamiento previo con agentes HMA para el tratamiento del SMD, tratamientos para LMA (excepto tratamiento con hidroxiurea o leucaféresis) o tratamiento de otra enfermedad hematológica. Si recibían inductores del citocromo P450, o medicamentos que aumentan el intervalo QTc o presentaban infección (incluidas las infecciones virales del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), Hepatitis B (VHB), o Hepatitis C (VHC)) también fueron excluidos. Los pacientes con antecedentes de SMD u otro desorden mieloproliferativo fueron excluidos, al igual que aquellos con antecedentes de leucemia con afectación del

Sistema Nervioso Central (SNC) o leucoencefalopatía multifocal progresiva. Los pacientes con complicaciones graves de la leucemia, que incluso ponían en riesgo la vida, como sangrado incontrolado, neumonía con hipoxia o sepsis, o coagulación diseminada intravascular no se incluyeron en el estudio. Los pacientes con enfermedad extramedular única (que no fuera detectable en MO o en sangre periférica) también fueron excluidos del estudio.

La evaluación de la eficacia se basó en la variable primaria de eficacia, Supervivencia Libre de Eventos (SLE), medida desde la fecha de aleatorización hasta el fracaso del tratamiento, recaída tras remisión o muerte por cualquier causa. El fracaso del tratamiento se definió como la imposibilidad de alcanzar la Remisión Completa (RC) en la semana 24. La Supervivencia Global (SG), la tasa de RC, la tasa de RC + RC con recuperación hematológica parcial (RC + RCh) y la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) fueron variables secundarias de eficacia relevantes. La TRO se definió como RC + RCh incompleta + Remisión Parcial (RP) y un estado morfológico sin leucemia. Estas variables fueron controladas por multiplicidad y error de tipo I, en la secuencia descrita en las frases previas. Además, se llevaron a cabo evaluaciones sobre calidad de vida y de respuesta al tratamiento a través de biopsias o aspirados, junto con recuentos hematológicos y frotis de sangre periférica.

Se consideró que el sujeto había recaído si se cumplía alguno de los siguientes criterios: a) recaída en 2 evaluaciones consecutivas con al menos 4 semanas de diferencia; b) recaída sin más evaluaciones de la enfermedad antes de la interrupción del estudio o el inicio de una terapia oncológica posterior. La fecha de recaída considerada en los análisis fue la fecha en que se observó la primera recaída, que fue posteriormente confirmada.

El estudio era un estudio de superioridad, y los resultados se evaluaron en la población incluida en el ensayo (ITT, por sus siglas en inglés, *Intention To Treat*), hasta la fecha de corte de datos, 18 de marzo de 2021. Esta fecha corresponde al día en que se decidió interrumpir el tratamiento por razones de seguridad en base a los análisis llevados a cabo por un CRI, dado que se observaron más muertes en el brazo placebo que en el brazo experimental con ivosidenib. Sin embargo, como estos análisis no estaban ajustados y controlados por error de tipo I porque no estaban pre-especificados, los valores de p se han eliminado de la presentación de los resultados en FT, pero a efectos del cálculo del número necesario para tratar (NNT, por sus siglas en inglés, *Number Need to Treat*) se han mostrado en la Tabla 2 de Resultados de Eficacia del Anexo de este informe.

Las características basales de los pacientes incluidos en el ensayo, en general estaban muy equilibradas entre los distintos brazos de tratamiento. La mediana de la edad de los pacientes tratados fue de 76 años (intervalo: 58 a 84); el 58 % eran hombres; el 21 % eran de raza asiática, el 17 % de raza blanca, y del 61 % restante no se informó; y tenían un estado funcional ECOG de 0 (19 %), 1 (44 %) o 2 (36 %). El 75 % de los pacientes tenían LMA diagnóstica *de novo*. Los pacientes tenían un riesgo citogenético documentado favorable (4 %), intermedio (67 %) o desfavorable/otro (26 %) según la evaluación de los investigadores basada en la guía de práctica clínica de la Red Nacional Integral del Cáncer, 2017 (NCCN, por sus siglas en inglés, *National Comprehensive Cancer Network*).

En la población ITT, se observó una mejora clínicamente relevante en la variable principal SLE después del tratamiento con ivosidenib + azacitidina con un cociente del riesgo, *Hazard Ratio*, HR = 0,33; Intervalo de Confianza, IC 95 %: 0,16-0,69. Ver resultados del análisis principal en Tabla 2 y Figura 1 con gráfico de Kaplan-Meier de la SLE.

El análisis de tiempo de supervivencia medio restringido sin eventos es una variable que permite explicar la robustez de los resultados en la SLE<sup>(32, 33)</sup> y permite evaluar de forma complementaria la mediana de tiempo de supervivencia. En la fecha de la enmienda de cambio de variable, este análisis proporcionó consistencia con el resultado del análisis primario (el tiempo de supervivencia medio restringido para supervivencia sin eventos, calculado hasta 12,0 meses fue de 5,2 meses en el brazo de ivosidenib + azacitidina y de 2,1 meses en el brazo de placebo + azacitidina. La diferencia calculada fue de 3,1 meses (IC 95 %, de 1,0 a 5,3 meses; p unilateral = 0,0022)).

Por otro lado, los resultados de los análisis de sensibilidad (usando distintos test estadísticos y distintas estratificaciones o la población total) fueron consistentes con los resultados del análisis de la variable principal.

Como parte de los criterios de valoración secundarios, la tasa de RC fue mayor en el brazo de ivosidenib + azacitidina en comparación con el brazo de placebo + azacitidina: 47,2 % (IC 95 %: 35,3; 59,3) frente al 14,9 % (IC 95 %: 7,7; 25,0) con una razón de probabilidades, *Odds Ratio*, OR = 4,76 (IC 95 %: 2,15; 10,50) a las 24 semanas.

La mediana de SG fue de 24,0 meses (IC 95 %: 11,3-34,1 meses) en el brazo de ivosidenib + azacitidina y de 7,9 meses (IC 95 %: 4,1-11,3 meses) en el brazo de placebo + azacitidina. La mediana del tiempo de seguimiento fue de aproximadamente 15 meses para ambos brazos de tratamiento. Aunque la SG es inmadura, se demostró una mejora clínicamente relevante en la SG para los sujetos del grupo de ivosidenib + azacitidina en comparación con el grupo de placebo + azacitidina (HR = 0,44; IC 95 %: 0,27-0,73. El HR fue superior al límite pre-especificado de al menos 0,71, teniendo en cuenta el tamaño muestral. Ver Figura 2 con gráfico de Kaplan-Meier de la SG.

Un análisis actualizado de la SG (junio 2022), realizado con el 64,2 % (n = 95) de los eventos, confirmó el beneficio de ivosidenib en combinación con azacitidina en comparación con placebo en combinación con azacitidina, en la SG, con una mediana de SG de 29,3 meses frente a 7,9 meses, respectivamente (HR = 0,42; IC del 95%: 0,27 a 0,65).

La tasa de RC + RCh fue mayor en el brazo de ivosidenib + azacitidina (52,8 %; IC 95 %: 40,7; 64,7) que en el brazo de placebo + azacitidina (17,6 %; IC 95 %: 9,7; 28,2); OR= 5,01; IC 95 %: IC: 2,32; 10,81.

La TRO se logró en el 62,5 % (IC 95 %: 50,3; 73,6) de los sujetos en el brazo de ivosidenib + azacitidina y en el 18,9 % (IC 95 %: 10,7; 29,7) de los sujetos en el brazo de placebo + azacitidina. La TRO fue más alta en el brazo de ivosidenib + azacitidina que en el brazo de placebo + azacitidina (OR = 7,15; IC 95 %: 3,31; 15,44).

La mediana de duración de RC no fue estimable en el brazo de ivosidenib + azacitidina (IC 95 %: 13,0; NE), y en el brazo de placebo + azacitidina se alcanzó a los 11,2 meses (IC 95 %: 3,2; NE). Se observó durabilidad del efecto del tratamiento en remisión completa en el brazo de ivosidenib + azacitidina en el 93,3, 88,4, 88,4, 78,6 y 58,9 % de los pacientes a los 6, 9, 12, 18 y 24 meses, respectivamente. Estos porcentajes fueron del 87,5, 72,9, 36,5 y no evaluable en el brazo placebo + azacitidina. Ver Figura 3 con gráfico de Kaplan-Meier para la DR.

Las medianas de tiempo hasta la RC, RC + RCh, tiempo hasta la primera respuesta y tiempo hasta la RC + RCi correspondientes al brazo de ivosidenib + azacitidina son de 4,25, 4,02, 2,07 y 2,79, respectivamente. En el brazo de placebo + azacitidina, la mediana del tiempo correspondiente fue de 3,81, 3,91, 3,68 y 3,76, respectivamente.

Los datos de calidad de vida se recopilaron como parte del estudio de forma exploratoria (cuestionarios generales EORTC QLQ-C30, por sus siglas en inglés, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer- Quality of Life Questionnaire, 30 items*, y EQ-5D-5L, por sus siglas en inglés, *5-Level 5-Dimensions EuroQol group Questionnaire*). Más del 90 % de los sujetos completaron los cuestionarios iniciales, pero estos porcentajes disminuyeron según aumentaban los ciclos de tratamiento (80 % en el ciclo 5 y 70 % en el ciclo 19, sin datos para el brazo de placebo en combinación con azacitidina). Para puntuaciones iniciales más o menos similares, se observó una mejora significativa en el brazo experimental caracterizado por menor fatiga y mejor estado general.

Independientemente del estado de transfusión inicial, una mayor proporción de sujetos en el grupo de ivosidenib + azacitidina experimentaron independencia de transfusión de glóbulos rojos y plaquetas después del inicio en comparación con el grupo de control (placebo+ azacitidina) (56,9 % frente a 37,8 %).

Cinco sujetos se sometieron a un TPH alogénico, 4 de 71 pacientes del grupo experimental (5,6 %), 2 de ellos tenían PE, y 1 de 73 sujetos (1,4 %) del brazo placebo. Según las descripciones proporcionadas para cada sujeto, el TPH se realizó según el juicio del investigador y la SG media fue de 24,05 meses en la fecha de corte de datos.

De las variantes genéticas analizadas, R132-C fue la más frecuente tanto en el brazo de tratamiento como en el brazo control (62,5 % frente a 68,9 %, respectivamente). Se realizó un examen de sensibilidad en función del subtipo de alelo IDH1 mutado, en lo que se refiere a la combinación de resultados en varias variables (resultados en tasas de RC + CRh y resultados en SLE y SG). Según estos análisis exploratorios, la variante R132-C tuvo una asociación favorable con CR +

CRh, SLE y SG en el brazo de tratamiento en comparación con el brazo de control. Se detectaron otras variantes de R132 con una frecuencia más baja, en estos casos, no se identificaron diferencias significativas en el resultado clínico entre ambos brazos.

El análisis exploratorio de subgrupos para la SLE y SG se realizó con la prueba de rango logarítmico no estratificada y un modelo de regresión de Cox no estratificado. Los diferentes subgrupos estudiados fueron estado basal según clasificación ITR (por sus siglas en inglés, *Intensity of Treatment Rating scale*), según la región, edad, estado funcional ECOG, sexo, raza, estado citogenético basal, clasificación LMA, recuento hematológico de leucocitos y porcentaje de blastos en la MO. Habiendo solapamiento de los distintos IC, y debido al limitado tamaño muestral de muchos de ellos, no se pueden determinar diferencias entre los distintos subgrupos.

Los análisis de biomarcadores *in vitro* sugirieron que ni la co-mutación inicial, ni la presencia de la variante IDH1 R132 indican una resistencia primaria al tratamiento, incluidas las vías de resistencia primaria identificadas a partir de los estudios clínicos de monoterapia con ivosidenib.

### Estudio soporte, AG221-AML-005

AG-221-AML-005<sup>(31)</sup> es un estudio en fase 1b en pacientes con LMA recién diagnosticada con mutaciones IDH1 o IDH2, no candidatos a QI.

Se inscribieron 23 sujetos en el estudio AML-005 para evaluar la combinación de ivosidenib + azacitidina. La fecha de corte de datos fue el 19 de agosto de 2019. Los criterios de elegibilidad establecidos para el ensayo de apoyo enmarcan adecuadamente la inclusión de sujetos no tratados con LMA IDH1 o IDH2.

El objetivo principal de este estudio de apoyo fue determinar la dosis combinada recomendada para el tratamiento de pacientes con LMA con mutación de IDH en función de los datos de tolerabilidad de las dosis probadas. La TRO, RC y RCh fueron criterios de valoración secundarios del estudio, y la evaluación farmacodinámica fue un criterio de valoración exploratorio.

Debido al pequeño tamaño de las muestras (16 pacientes interrumpieron el tratamiento), no fue posible realizar comparaciones significativas entre las etapas de búsqueda de dosis y expansión. Por lo tanto, la evaluación de los resultados de eficacia se basó en los resultados combinados de estos dos pasos de la fase 1b.

La TRO evaluada por el investigador para los sujetos que recibieron la combinación ivosidenib + azacitidina fue del 78,3 % (IC 95 %: 56,3; 92,5) en 18 sujetos. La tasa global de RC fue del 56,5 % (IC del 95 %: 34,5; 76,8) en 13 sujetos que recibieron tratamiento con ivosidenib + azacitidina con una mediana de tiempo hasta la RC de 3,49 meses (intervalo: 0,5-15,7). La tasa de respuesta de RC + RCh fue del 65,2 % (IC 95 %: 42,7; 83,6) para 15 de 23 sujetos que lograron una RC/RCh y la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,83 meses (intervalo: 0,7-3,8).

La mediana de duración de RC no fue evaluable porque 13 (72,2 %) de 18 pacientes no presentaron refractariedad o progresaron en la fecha de corte de datos.

La mediana de la SG fue no evaluable en los sujetos tratados con ivosidenib + azacitidina en la fase de búsqueda de dosis porque 6 (85,7 %) de los 7 sujetos estaban participando en el estudio en la fecha de corte de datos. La mediana de duración de la SG en este grupo de tratamiento fue de 24,2 meses en la fase de expansión. La SLE se definió de forma diferente a como estaba definida en el estudio principal. Se definió como el momento de la recaída morfológica documentada, la progresión de acuerdo con los criterios modificados de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional (IWG, por sus siglas en inglés, *International Working Group*) de LMA o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriese primero. La mediana de la SLE no se alcanzó, IC 95 %: 9,9, NE.

Por otro lado, en lo que respecta a los tratamientos posteriores, de los sujetos tratados con ivosidenib + azacitidina durante la fase Ib, 1 (4,3 %) sujeto con un estado de enfermedad de RC, tuvo un TPH alogénico posterior para el tratamiento de LMA.

## Seguridad

El perfil de seguridad de ivosidenib se basa principalmente en los resultados (con fecha de corte de datos 1 de octubre de 2021) del estudio principal, *AG120-C-009, AGILE* (30). La mediana de la duración del tratamiento con ivosidenib fue de 8 meses (intervalo de 0,1 a 40,0 meses). Se han considerado también los datos de seguridad procedentes del estudio de soporte *AG-221-AML-005*, y de otros estudios, en particular *AG120-C-001, AG120-221-C-001* y *CS3010*. No han surgido nuevos eventos de seguridad post-comercialización a fecha de 16 de enero de 2022.

La incidencia de EA relacionados con el tratamiento fue similar entre el grupo control y el grupo experimental. Los EA de grado  $\geq 3$  relacionados con ivosidenib/placebo o azacitidina en monoterapia fueron comparables en el brazo experimental y el de control, aunque el número de eventos fue algo superior en el brazo de tratamiento experimental en el caso de los EA relacionados con ivosidenib + azacitidina. Los EA graves fueron menos frecuentes en el brazo de experimental que en el brazo de control, y más pacientes experimentaron EA graves relacionados con el tratamiento con ivosidenib y azacitidina que con placebo y azacitidina.

En los pacientes tratados con ivosidenib en combinación con azacitidina, la frecuencia de suspensión del tratamiento con ivosidenib debido a EA fue del 6 %. Los EA que condujeron a la suspensión fueron prolongación del intervalo QT del ECG (1 %), insomnio (1 %), neutropenia (1 %) y trombocitopenia (1 %). La frecuencia de interrupción de la dosis de ivosidenib debido a EA fue del 35 %. Los EA más frecuentes que dieron lugar a la interrupción de la dosis fueron neutropenia (24 %), prolongación del intervalo QT del ECG (7 %), trombocitopenia (7 %), leucopenia (4 %) y síndrome de diferenciación (3 %). La frecuencia de reducción de la dosis de ivosidenib debido a EA fue del 19 %. Los EA que condujeron a la reducción de la dosis fueron prolongación del intervalo QT del ECG (10 %), neutropenia (8 %) y trombocitopenia (1 %). Los EA frecuentes ( $> 10$  %) relacionados con el tratamiento con ivosidenib (fecha de corte de datos, 1 de octubre de 2021) se debieron principalmente a toxicidades hematológicas y gastrointestinales: náuseas (44,4 %), vómitos (40,3 %), diarrea (34,7 %), pirexia (34,7 %), anemia (31,9 %), neutropenia febril (27,8 %), neutropenia (30,6 %), trombocitopenia (27,8 %), estreñimiento (30,6 %), neumonía (23,6 %). Además, también se observaron con frecuencia prolongación del intervalo QT en el ECG (20,8 %), insomnio (18,1 %), astenia (15,3 %), disminución del apetito (16,7 %), disnea (15,3 %), hipocalcemia (15,3 %), síndrome de diferenciación (13,9 %), dolor en extremidades (13,9 %), fatiga (12,5 %), hematoma (13,9 %), artralgia (16,7 %), cefalea (11,1 %), leucocitosis (11,1 %), edema periférico (12,5 %), disminución de recuento plaquetario (12,5 %), y prurito (11,1 %).

### EA de especial relevancia

- **Toxicidades hematológicas:** los EA de neutropenia (30,6 % frente a 21,6 %), trombocitopenia (27,8 % frente a 20,3 %) y leucocitosis (11,1 % frente a 2,7 %) se informaron con mayor frecuencia en el brazo de ivosidenib + azacitidina que en el brazo de placebo + azacitidina respectivamente.
- **Infecciones:** la incidencia de infecciones de cualquier grado fue menor en el grupo de ivosidenib + azacitidina (28,3 %) que en el grupo de placebo + azacitidina (49,3 %), así como las infecciones de grado  $\geq 3$ , las infecciones graves, las infecciones mortales y las interrupciones debido a infecciones. Además, en general, menos pacientes experimentaron EA de *COVID-19* en el brazo experimental (2,8 %, 2 pacientes) que en el brazo de control (6,8 %, 5 pacientes). Un evento en cada brazo condujo a la muerte, aunque el reducido tamaño muestral, no permite extraer conclusiones de causalidad.
- **Prolongación del intervalo QT:** la incidencia de prolongación del intervalo QT en el ECG fue mayor en el grupo de ivosidenib + azacitidina (20,8 %) que en el grupo de placebo + azacitidina (6,8 %). El QT prolongado llevó a la

interrupción de tratamiento en 4 casos (5,6 %), a reducción de dosis en 6 casos (8,5 %) y a suspensión del tratamiento en un caso (1,4 %). La mediana de aparición en el estudio principal fue de 29 días (intervalo 1-561 días) con aproximadamente un 26,7 % de los eventos que ocurrieron en los primeros 60 días. Este EA también se observó en los estudios de soporte. En base a estas observaciones, ivosidenib está contraindicado en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, antecedentes familiares de muerte súbita o arritmia ventricular polimórfica o un intervalo QT/QTc > 500 ms, independientemente del método de corrección. Para mitigar el riesgo, se recomienda controlar el ECG antes del inicio del tratamiento, al menos semanalmente durante las primeras 3 semanas y luego mensualmente. También se recomienda evitar el tratamiento concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc o inhibidores moderados o potentes de CYP3A4, o bien someter a los pacientes a un seguimiento más estrecho y modificar la dosis siempre que no sea posible el uso de una alternativa adecuada <sup>(27)</sup>.

- **Síndrome de diferenciación:** la incidencia del síndrome de diferenciación fue mayor en el brazo experimental (13,9 %) que en el brazo de control (8,1 %). Ningún paciente falleció debido a la presentación de este síndrome. En 8 sujetos del brazo experimental y 5 sujetos del brazo de control, el investigador evaluó el síndrome de diferenciación como relacionado con ivosidenib. La mediana del número de días hasta la primera aparición del síndrome de diferenciación fue de 19,5 días (intervalo: 3 a 33 días) en el brazo experimental y 44 días (intervalo: 4 a 86 días) en el brazo de control. La incidencia fue mayor en el estudio *AG-221-AML-005* (17,4 %), en el resto de estudios las incidencias fueron similares.

- **Síndrome de Guillain Barré (SGB) y otras polineuropatías:** aunque no se observaron eventos de SGB en el estudio principal o en el estudio de apoyo, se informó de 2 casos en el estudio *AMG120-C-001* (ivosidenib en monoterapia a 500 mg una vez al día) y el investigador los consideró relacionados con el tratamiento. Además, se recuperaron 3 casos adicionales (2 posteriores a la comercialización en EE. UU. y 1 en Francia por uso compasivo en otra indicación) a partir de la base de datos de seguridad europea, *Eudra Vigilance*, aunque con información limitada.

Por otro lado, se identificaron varios casos de neuropatía periférica en el estudio de apoyo *AG-221-AML-005* (2 pacientes), en un entorno posterior a la comercialización (4 pacientes) y en el estudio principal (2 pacientes cuyo evento se consideró relacionado con ivosidenib).

- **Leucoencefalopatías:** 1 paciente desarrolló síndrome de encefalopatía posterior reversible en el estudio de monoterapia con ivosidenib, *AMG120-C-001*. Este paciente había sido tratado previamente con cladribina, que es un factor de confusión; sin embargo, el investigador consideró que el evento estaba posiblemente relacionado con ivosidenib.

Con respecto a la leucoencefalopatía multifocal progresiva, no se informó ningún evento en el estudio principal y de soporte, pero sí de dos eventos en el estudio en monoterapia con ivosidenib, *AG120-C-001*. El investigador consideró que ambos eventos no estaban relacionados con el tratamiento del estudio. El paciente había recibido previamente cladribina que es un factor de confusión.

- **Síndrome de Lisis Tumoral (SLT):** el 7,4 % de los pacientes tratados en el estudio de monoterapia *AG120-C-001* experimentaron SLT, pero solo se notificó un caso de SLT en el grupo de control del estudio principal, y ninguno en el grupo de ivosidenib.
- **Sangrado:** los eventos hemorrágicos de cualquier grado ocurrieron con más frecuencia en el brazo de ivosidenib + azacitidina (41,7 %) que en el brazo de placebo + azacitidina (31,1 %). Sin embargo, los eventos de grado  $\geq 3$  (6,9 % y 8,1 % en el brazo experimental y en el brazo control, respectivamente) y los eventos hemorrágicos graves fueron comparables en ambos brazos de tratamiento. De los 3 EA hemorrágicos del brazo

experimental, 2 eventos fueron hemorragia intracraneal mortal de grado 5, y 1 hemorragia digestiva baja de grado 3. Estos eventos no se observaron en el brazo control.

Por otro lado, en el estudio *AG120-C-001*, 1 paciente murió de hemorragia cerebral, 1 paciente murió de una hemorragia subaracnoidea, y 1 paciente murió de una hemorragia del SNC. Y otro paciente falleció por hemorragia intracraneal en fase de escalada de dosis.

- **Muertes:** se consideraron muertes relacionadas con el tratamiento aquellas que ocurrieron desde el inicio del estudio hasta 28 días después de la última dosis. Los EA que provocaron la muerte fueron menores en el brazo de ivosidenib + azacitidina que en el brazo de placebo + azacitidina (11 muertes, 15,3 % y 23 muertes, 31,1 %, respectivamente) y ninguno de ellos se consideró relacionado con ninguno de los tratamientos del estudio. Entre las muertes que se describieron en el brazo de ivosidenib en combinación con azacitidina, cabe destacar 2 pacientes por hemorragia intracraneal, 1 por accidente cerebrovascular isquémico, 1 por crisis epiléptica, 4 por infecciones (1 por *COVID-19*, 2 por neumonías y 1 por shock séptico), 1 síndrome de disfunción orgánica, 1 por adenocarcinoma, y 1 por embolia pulmonar.

En los estudios de soporte también se notificó alguna muerte que no se consideró relacionada con el tratamiento.

**Seguridad en poblaciones especiales:** debido al limitado tamaño muestral de estas poblaciones, no se observó ninguna diferencia con respecto a la población global. Debido a que no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia orgánica, el solicitante realizará un estudio para evaluar la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad de ivosidenib en pacientes con neoplasias malignas hematológicas con una mutación IDH1 con insuficiencia hepática moderada, insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal grave.

## Limitaciones, validez y utilidad práctica

En el EC principal, *AGILE*, se ha observado un beneficio clínico en la población con LMA de nuevo diagnóstico con mutación IDH1 principalmente R132C, no candidatos a quimioterapia de inducción estándar. Los resultados de eficacia y seguridad de ivosidenib se han demostrado en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Había pacientes inscritos de varias regiones del mundo, lo cual permitió obtener un mayor tamaño muestral, y mejorar así la validez externa del estudio, además había 20 pacientes procedentes de España, o población mediterránea (33 pacientes)<sup>(34)</sup>. Por otro lado, según la directriz europea de la EMA<sup>(35)</sup>, se recomienda la inclusión de un brazo de control aleatorizado, particularmente cuando se prevé que sea un ensayo principal confirmatorio, recomendación que se ha seguido en el EC principal.

La variable de eficacia elegida, la SLE, no fue la originalmente determinada en el protocolo, la SG, que fue sustituida por la SLE en la enmienda 5. Esta modificación no fue apoyada por el Comité de Evaluación de Medicamentos Humanos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés, *European Medicines Agency*) ya que la SLE no se considera una variable válida subrogada de la SG. No obstante, una de las ventajas de esta variable es que no depende de la terapia administrada después de no lograr la remisión o recaer de ella; así SLE proporciona una evaluación más directa del beneficio basado en la terapia durante la inducción del tratamiento<sup>(36)</sup>. Además, dado que se trata de una enfermedad huérfana, la SLE permite reducir el tamaño muestral. Por otro lado, el procedimiento de censura de los datos de la SLE no estuvo en línea con las recomendaciones según la directriz de la EMA<sup>(35)</sup>, ya que no siguen el principio ITT. Sin embargo, se observa que se planificaron varios análisis de sensibilidad para la SLE, incluido un análisis que consideró los eventos, independientemente de la terapia posterior o las evaluaciones posteriores que no se habían llevado a cabo.

En lo que se refiere a las variables secundarias de eficacia, tanto las variables que evalúan la respuesta y duración de la respuesta, como las que miden la calidad de vida, se consideran apropiadas. La metodología estadística utilizada para

la evaluación de las variables primarias y secundarias (test de long-rank estratificado para la SLE y la SG, y el CMH estratificado para las tasas de respuesta) se considera apropiada.

No obstante, el tratamiento con ivosidenib para LMA presenta incertidumbre debido a las siguientes limitaciones:

- El tamaño muestral de eficacia y seguridad se considera limitado, aunque se reconoce la dificultad en enfermedades huérfanas como LMA, de reclutar pacientes con los criterios de inclusión y de la indicación; pacientes que no pueden recibir un régimen de inducción con quimioterapia estándar, y con una mutación IDH1.
- Se llevaron a cabo 9 enmiendas que no tuvieron un efecto en los resultados del estudio, aunque el cambio en la variable principal, como se ha comentado anteriormente, no fue aprobada por el CHMP. La mayoría de las enmiendas se llevaron a cabo cuando los resultados aún estaban cegados. Por otro lado, después de observar un desequilibrio en el número de muertes, el CRI solicitó obtener datos adicionales, incluidos los resultados de eficacia no enmascarados. Con base en estos datos, se hizo una recomendación para detener el reclutamiento que condujo a la notificación anticipada de los resultados del estudio. Dado que número de muertes era mayor en el grupo control (es decir, no era un problema de seguridad para el grupo experimental), la interrupción del estudio puede interpretarse como una interrupción anticipada no planificada, que planteó algunas inquietudes sobre la integridad del estudio (sin control de error de tipo I). No obstante, debido a la metodología estadística y procedimiento llevado a cabo antes del cierre del reclutamiento, así como varios análisis de sensibilidad, la validez interna del estudio se ha mantenido, eliminando las dudas al respecto.

## Valoración del beneficio clínico

Se considera que el beneficio clínico de ivosidenib ha sido demostrado en el ensayo clínico principal *AGILE*, fase 3, con comparador placebo, en una población con LMA *de novo* (75 %) con mutación IDH1, principalmente R132, no candidata a QI estándar. Los pacientes presentaban una mediana de edad de 76,5 años, en su mayoría presentaban un estado funcional ECOG 1-2, y un riesgo citogenético intermedio o desfavorable.

En la población ITT, se observó una mejora clínicamente relevante en la variable principal de SLE, tras el tratamiento con ivosidenib + azacitidina con unos porcentajes de supervivencia sin eventos del 36,1 % y 16,2 % respectivamente, y un HR = 0,33; IC 95 %: 0,16-0,69. La eficacia demostrada a través de la variable principal fue sustentada por los resultados del análisis de tiempo de supervivencia medio restringido sin eventos y los análisis de sensibilidad. La mediana del tiempo de seguimiento fue de aproximadamente 15 meses para ambos brazos de tratamiento. Aunque la SG es inmadura, se demostró una mejora clínicamente relevante en la SG para los sujetos del grupo de ivosidenib + azacitidina en comparación con el grupo de placebo + azacitidina, 24,0 meses frente 7,9 meses, respectivamente (HR = 0,44; IC 95 %: 0,27-0,73), resultados que apoyan los resultados observados en la variable principal. La diferencia en la SG entre los dos tratamientos es de 16 meses, lo cual se considera un beneficio relevante a nivel clínico, en esta población de pacientes de mal pronóstico y pocas opciones de tratamiento. El resto de variables secundarias, en particular las diferentes tasas de respuesta evaluadas, RC, RC + RCh, y TRO fueron más altas en el brazo experimental, con tasas de respuesta muy a favor del brazo con ivosidenib. La mediana de duración de RC no se alcanzó, lo cual indica una posible durabilidad del efecto del tratamiento con ivosidenib. Los resultados exploratorios en variables de calidad de vida, número de transfusiones se consideran de soporte sobre los resultados de la variable principal. No se han observado diferencias en el análisis de subgrupos exploratorio.

Los resultados del estudio de soporte, *AG120-AML-005*, respaldan lo observado en el estudio principal, una mejora clínicamente significativa de TRO, RC, RC/RCh, tiempo hasta la remisión y tiempo hasta la respuesta en sujetos del brazo de ivosidenib + azacitidina en comparación con el brazo de control.

Con respecto al perfil de seguridad, la frecuencia de EA fue algo superior en el brazo experimental con respecto al brazo control, aunque los EA de grado 3 o graves fueron comparables o incluso inferiores en el brazo experimental. Los EA frecuentes que se dieron más frecuentemente en el brazo de tratamiento con ivosidenib frente a placebo fueron náuseas, vómitos, neutropenia, trombocitopenia, prolongación del intervalo QT, insomnio, disnea, síndrome de diferenciación, dolor en las extremidades, hematoma, artralgia, cefalea, leucocitosis, disminución del recuento plaquetario y prurito. Se requiere una monitorización de los EA relacionados con prolongación del intervalo QT y el síndrome de diferenciación. Estos EA se controlarán a través de medidas de minimización del riesgo apropiadas. Además, se evaluarán anualmente algunas polineuropatías, el SLT y el sangrado.

## Discusión

La autorización de comercialización de ivosidenib ha estado respaldada principalmente por los resultados del ensayo principal *AGILE*, fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, dónde se ha evaluado la eficacia y seguridad del tratamiento combinado de ivosidenib con azacitidina frente al tratamiento con placebo en combinación con azacitidina en pacientes con LMA *de novo* y con mutación IDH1, que no se consideran candidatos apropiados para la quimioterapia de inducción estándar.

Se ha observado una mejora clínicamente relevante en la variable principal SLE, tras el tratamiento con ivosidenib + azacitidina frente al tratamiento con placebo + azacitidina, con un HR = 0,33; IC 95 %: 0,16-0,69, los porcentajes de supervivencia libre de eventos (censurados) fueron de 36,1 % y 16,2 % en el brazo experimental y en el brazo placebo, respectivamente. La eficacia demostrada a través de la variable principal fue sustentada por los resultados del análisis de tiempo de supervivencia medio restringido sin eventos y los análisis de sensibilidad. La mediana del tiempo de seguimiento fue de aproximadamente 15 meses para ambos brazos de tratamiento. La mediana de SG fue de 24,0 meses (IC 95 %: 11,3-34,1 meses) en el brazo de ivosidenib + azacitidina y de 7,9 meses (IC 95 %: 4,1-11,3 meses) en el brazo de placebo + azacitidina. La diferencia en la mediana de SG es de 16 meses, lo cual se considera un beneficio relevante en esta población de pacientes de mal pronóstico y pocas opciones de tratamiento. Aunque la SG es inmadura, se demostró una mejora clínicamente relevante en la SG para los sujetos del grupo de ivosidenib + azacitidina en comparación con el grupo de placebo + azacitidina (HR = 0,44; IC 95 %: 0,27-0,73). Los resultados actualizados, con fecha de corte el 30 de junio de 2022, proporcionan una mediana de SG de 29,3 meses para el brazo de tratamiento con ivosidenib (HR = 0,42; IC 95 %: 0,27; 0,65).

El resto de variables secundarias, en particular las diferentes tasas de respuesta evaluadas, RC, RC + RCh, y TRO fueron más altas en el brazo experimental, con una TRO muy a favor del brazo con ivosidenib. La tasa de RC + RCh fue de 5,01 % (IC 95 %: 2,32; 10,81), de 4,76 % (IC 95 %: 2,15; 10,50) para la RC, y de 7,15 % (IC 95 %: 3,31; 4,44) para la TRO. La mediana de la duración de la RC no se alcanzó, indicando una posible durabilidad del efecto del tratamiento con ivosidenib. La tasa de remisión completa se observó en el brazo de ivosidenib + azacitidina en el 93,3, 88,4, 88,4, 78,6 y 58,9 % de los pacientes a los 6, 9, 12, 18 y 24 meses, respectivamente.

Los resultados exploratorios en variables de calidad de vida se consideran de soporte sobre el beneficio clínico observado en la variable principal.

No se observaron diferencias significativas en el requisito de transfusión entre los dos brazos de tratamiento durante el estudio, independientemente del estado de transfusión inicial. En otros estudios, se ha observado que una mayoría de pacientes (61,5 %-80,1 %) que no son candidatos a QI de inducción, requieren transfusiones de plaquetas y/o glóbulos rojos <sup>(37)</sup>. Así, la no necesidad de transfusiones, podría estar asociada a una respuesta al tratamiento <sup>(38)</sup>, aunque otros factores podrían estar también implicados, como la necesidad de hospitalización e infecciones <sup>(39)</sup>. El hecho de que la combinación de ivosidenib y azacitidina no aumente la necesidad de transfusiones se podría considerar un aspecto positivo ya que las transfusiones se utilizan como medida de soporte para el manejo de los síntomas de anemia, prevención del sangrado asociado a la trombocitopenia y para producir un aumento de los

linfocitos ligados a la lucha contra las infecciones, y, por ende, podría influir en una mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Los análisis de subgrupos se realizaron con una finalidad descriptiva, sin encontrar diferencias significativas.

Tras una mediana de seguimiento de 15 meses para ambos tratamientos, a pesar de que los porcentajes de tasas de respuesta y SLE son clínicamente relevantes tras el tratamiento con ivosidenib, el 63,9 % de los pacientes en tratamiento con ivosidenib presentaron evento (definido como fracaso del tratamiento, recaída tras remisión o muerte por cualquier causa). Los análisis de secuenciación de ADN de células individuales han demostrado que la recaída sucede con frecuencia debido a múltiples mecanismos de resistencia diferentes que ocurren en paralelo. Entre las diferentes causas que pueden motivar la falta de respuesta, recaída o muerte se encuentran otras mutaciones características de LMA, que modifican el perfil genético de LMA aumentando así la heterogeneidad de la enfermedad y la posibilidad de recaída y resistencia. Solo unas pocas mutaciones (en *FLT3*, *NPM1* y en *DNMT3A*) están presentes en más de una cuarta parte de los pacientes con LMA <sup>(40)</sup>. Otras mutaciones se dan en genes de rutas de señalización de quinasas, como son los oncogenes de la familia *RAS*, y *KIT* <sup>(41, 42)</sup>, en genes de factores de transcripción involucrados en la diferenciación (es decir, *RUNX1*, *CEBPA*, *GATA2*) y/o en reguladores de la cromatina y modificadores epigenéticos (es decir, *ASXL1*, *IDH1/2*, *TET2*). Otras mutaciones que se pueden encontrar son las que afectan a la proteína anti-tumoral TP53 <sup>(43)</sup>.

En los clones de células con mutaciones en IDH, se han descrito la aparición de mutaciones en un segundo sitio que afecta al sitio de unión de IDH1 (es decir, D279N, S280F) <sup>(42, 44)</sup> o el cambio de isoforma <sup>(45)</sup>. Ambas se asocian con un nivel creciente de 2-HG en la recaída. En última instancia, estos patrones de resistencia a los inhibidores de IDH respaldan la evaluación y el uso continuo de terapias combinadas para prevenir la resistencia a la monoterapia con inhibidores de IDH <sup>(46)</sup>.

Respecto a la seguridad, la base de datos del tratamiento con ivosidenib contiene información tan solo de 71 pacientes procedentes del estudio pivotal y 23 pacientes del estudio de soporte. Aunque se considera un tamaño muestral muy limitado, se ha considerado aceptable ya que la población objeto de tratamiento es muy específica y es una subpoblación de pacientes con LMA. Además, se han proporcionado datos de seguridad procedentes de la experiencia post-comercialización en EE. UU. y otros datos de estudios de soporte, lo que ayuda a discriminar los EA por ivosidenib. Los EA frecuentes que se dieron más frecuentemente en el brazo de tratamiento con ivosidenib frente a placebo fueron náuseas, vómitos, neutropenia, trombocitopenia, prolongación del intervalo QT, insomnio, disnea, síndrome de diferenciación, dolor en las extremidades, hematoma, artralgia, cefalea, leucocitosis, disminución del recuento plaquetario y prurito. Especial consideración y monitorización requieren los EA de prolongación del intervalo QT y el síndrome de diferenciación. Además, se evaluarán anualmente algunas polineuropatías, el SLT y el sangrado. La gestión de algunos de estos EA queda recogida en la FT, con medidas de minimización de riesgo apropiadas.

En lo que respecta a las toxicidades hematológicas observadas en el tratamiento con ivosidenib, la neutropenia, la trombocitopenia y la leucocitosis se reportaron más frecuentemente en el brazo de tratamiento con ivosidenib + azacitidina que en el brazo con placebo + azacitidina, incluyendo toxicidades hematológicas  $\geq$  grado 3. Sin embargo, el tratamiento con azacitidina se asocia también, a toxicidad hematológica <sup>(47)</sup>. Ivosidenib produce una disminución de 2-HG y aumenta las dioxigenasas dependientes de  $\alpha$ -ketoglutarato, incluidas las histonas y las desmetilasas de ADN, que desempeñan un papel en la hipometilación de histonas y ADN junto con otros procesos celulares. Estos cambios conllevan una inducción en la diferenciación celular, incluida la diferenciación hematopoyética, lo cual puede contribuir a algunas de las toxicidades hematológicas que se han observado con ivosidenib. Por otra parte, las toxicidades gastrointestinales fueron similares entre ambos brazos excepto los vómitos. Se sabe que la azacitidina está también asociada con toxicidad gastrointestinal <sup>(48)</sup>, pero ivosidenib parece estar particularmente asociado a la aparición de vómitos. A diferencia de los eventos hematológicos, los eventos gastrointestinales fueron principalmente de bajo grado. El mayor riesgo de ivosidenib es el riesgo de prolongación del intervalo QT, que ocurre en el 19,7 % de

los pacientes con un 9,9 % de grado  $\geq 3$ , con el riesgo potencial de arritmias ventriculares, potencialmente mortales, como muerte súbita cardíaca. Teniendo en cuenta que los pacientes de los estudios clínicos fueron cuidadosamente seleccionados (QT < 470 ms, sin enfermedad cardíaca), lo cual no es el caso de los pacientes de un entorno posterior a la comercialización y que la relación dosis-exposición es muy variable, con una gran proporción de pacientes expuestos a riesgos potencialmente críticos, las recomendaciones se reforzarán aún más, con el fin de garantizar una mejor prevención y gestión de este riesgo, que se revisará a través de los Informes Periódicos de Seguridad. El síndrome de diferenciación también ocurrió más frecuentemente en el brazo experimental. Este EA ya se ha notificado con otros agentes inhibidores de IDH (<sup>49, 50, 51</sup>), donde tras el tratamiento se liberan grandes cantidades de citoquinas debido a la diferenciación de los blastocitos. La aparición del síndrome de diferenciación con los inhibidores de IDH sugiere la diferenciación de clones mutados en IDH, pero esto puede no ser suficiente para inducir una RC en presencia de múltiples clones diferentes (<sup>51</sup>). Los factores que pueden inducir síndrome de diferenciación son múltiples, como es presentar recuentos sanguíneos por encima de un valor o mutaciones concomitantes en *TET2* y *SRSF2* y otras diferencias en el estado basal (<sup>51</sup>). El SLT es un síntoma potencial del síndrome de diferenciación (<sup>52</sup>), que puede dar lugar a complicaciones potencialmente mortales, como desequilibrio electrolítico, insuficiencia renal aguda, desequilibrio ácido-base, e incluso la muerte (<sup>53</sup>). El SLT solo se notificó en un paciente del estudio principal. Entre las razones por las que se observó una menor frecuencia, posiblemente fue que los investigadores, conscientes del posible riesgo, habían tomado medidas de precaución para mitigar su aparición.

Por otro lado, han surgido preocupaciones sobre el mayor riesgo de hemorragia y hematomas en el brazo experimental, (41,7 %) en comparación con el brazo control (31,1 %), aunque las hemorragias de grado 3 fueron similares en los distintos brazos de tratamiento (6,9 % y 8,1 % en el brazo experimental y el brazo control respectivamente). La evaluación del riesgo de hemorragia relacionado con el tratamiento es difícil ya que las características iniciales mostraron que la mediana del recuento de plaquetas fue menor en el brazo experimental en comparación con el brazo de control. Cabe mencionar que se notificaron dos casos mortales de hemorragia intracraneal en el estudio principal, que no se consideraron directamente relacionados con el tratamiento ya que había otras posibles causas (medicación, enfermedad concomitante como epilepsia y enfermedad cerebrovascular aguda), pero se produjeron unos 20-26 días tras la finalización del tratamiento con ivosidenib, por lo que no se pueden descartar, ya que había además otros tipos de hemorragias notificados como EA de ivosidenib. Dado que la trombocitopenia ya figura en la FT, no se ha considerado el establecimiento de medidas adicionales para este riesgo, pero deberá de monitorizarse estrechamente. Además, aunque no se observaron eventos de SGB o polineuropatía (sí en el estudio de soporte), o leucoencefalopatía en el estudio principal, se informó un pequeño número de estos eventos en el estudio de monoterapia con ivosidenib en pacientes con LMA en Recaída y Refractaria (R/R), y en un entorno posterior a la comercialización. Estos EA de neurotoxicidad podrían ser debidos al tratamiento (<sup>54</sup>) o debidos a la propia enfermedad, con afectación del SNS (<sup>55</sup>).

Actualmente, azacitidina (<sup>28</sup>) y decitabina (<sup>56</sup>), venetoclax en combinación con HMA (<sup>57</sup>) y glasdegib en combinación con citarabina (<sup>58</sup>), están autorizados en la UE y se consideran opciones para el tratamiento de LMA (*de novo*, o secundaria), en pacientes que no son candidatos a QI estándar (<sup>24</sup>). En la actualidad, hasta que el medicamento objeto de evaluación en este IPT, ivosidenib en combinación con azacitidina esté disponible, otra opción que podría considerarse (a parte de las ya mencionadas) es el tratamiento experimental con un inhibidor IDH en monoterapia.

Las mutaciones en IDH1 o IDH2 se detectan en aproximadamente el 20 % (8 and 12 %, respectivamente) de los pacientes con LMA, e inducen cambios de aminoácidos en residuos conservados que dan como resultado una función enzimática neomórfica y la producción de un oncometabolito, 2-HG. Esto conduce a una hipermetilación del ADN, expresión génica aberrante, proliferación celular y diferenciación mieloide anormal. Tal y como se ha comentado, las mutaciones de IDH afectan de manera diversa el pronóstico de los pacientes con LMA según la ubicación de la mutación y otras anomalías genómicas concurrentes (<sup>59</sup>). El impacto de las mutaciones de IDH en el pronóstico de la LMA sigue siendo algo controvertido, aunque generalmente se observa un resultado inferior con las mutaciones de

IDH1 en el marco de la QI estándar (<sup>60, 61, 62, 63, 64</sup>). Las mutaciones de IDH1 e IDH2 están asociadas con ciertas características específicas del paciente y de la enfermedad; en particular, una edad más avanzada en la presentación, citogenéticas de riesgo intermedio (entre otras, trisomía 8) y un recuento de plaquetas sostenido (<sup>62</sup>).

Decitabina o azacitidina se han usado comúnmente en pacientes mayores, pero no está muy clara su eficacia frente a terapias convencionales de QI estándar. Con decitabina, el análisis primario con 396 muertes (81,6 %) mostró un aumento no significativo en la mediana de SG (7,7 meses; IC 95 %: 6,2-9,2) frente a QI (5,0 meses; IC 95 %: 4,3; 6,3); con un HR = 0,85; IC 95 %: 0,69; 1,04). Un análisis no planificado con 446 muertes (92 %) indicó la misma mediana de SG (HR = 0,82; IC 95 %: 0,68; 0,99; valor de p nominal = 0,037) (<sup>65</sup>). Con azacitidina, la SG media aumentó frente a QI: 10,4 meses (IC 95 %, 8,0; 12,7 meses) frente a 6,5 meses (IC 95 %, 5,0; 8,6 meses), respectivamente (HR = 0,85; IC 95 %, 0,69; 1,03; valor de p estratificado = 0,1009) (<sup>66</sup>). Por el momento, no se dispone de información molecular que recomiende o favorezca el uso de un HMA frente a otro. LDAC es una alternativa en pacientes con LMA no candidatos a QI estándar, excepto en el caso de pacientes con elevado riesgo citogenético, pacientes con mutaciones en *TP53*, y cariotipos complejos. Los pacientes con LMA con un perfil biológico complejo se consideran resistentes a la quimioterapia, y por lo tanto el tratamiento con LDAC está menos favorecido. Con LDAC se han obtenido medianas de SG que varían entre 5-10 meses (<sup>67, 68</sup>).

En este sentido, cabe mencionar que, con los agentes HMA, (y a diferencia con el tratamiento convencional con el que la falta de remisión tras un ciclo se interpreta de forma desfavorable), la evaluación de la respuesta (o la falta de ella), suele requerir varios ciclos de tratamiento. Además, el control de la enfermedad y la prolongación de la supervivencia no suele ser necesariamente gracias a la obtención de una RC. A pesar de obtenerse RC bajas con los agentes HMA, los pacientes pueden mejorar su calidad de vida al aumentar los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos, e incluso se logra vivir sin necesidad de transfusiones. Todos estos agentes en monoterapia fueron considerados la terapia estándar hace unos años, sin embargo, a día de hoy ya no pueden considerarse como tal, ya que la eficacia de los mismos ha sido incrementada por tratamientos de medicamentos en combinación (<sup>69</sup>).

Las combinaciones de venetoclax con agentes HMA (azacitidina o decitabina) (<sup>57</sup>) o LDAC (la combinación de venetoclax con LDAC no se encuentra autorizada) se han probado en pacientes con LMA adultos no candidatos a QI estándar (<sup>70</sup>). Venetoclax es un inhibidor pro-apoptótico de la proteína BCL2. En el EC de fase III, *VIALE-A*, azacitidina añadida a venetoclax mejoró las respuestas de SG versus azacitidina en monoterapia, en pacientes  $\geq 75$  años o con comorbilidades significativas (RC compuesta del 66,4 % frente 28,3 %, valor de p < 0,001; mediana de SG 14,7 meses frente a 9,7 meses, HR = 0,66, IC 95 %: 0,52-0,85, p < 0,001) (<sup>71</sup>). En pacientes con mutaciones IDH1 o IDH2, la tasa de RC fue del 75,4 % (IC 95 %: 62,7; 85,5) en el grupo de venetoclax en combinación con azacitidina y del 10,7 % (IC 95 %: 2,3; 28,2) en el grupo control (valor de p < 0,001), con tasas de SG a los 12 meses de 66,8 % en el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina frente al 35,7 % para el brazo de azacitidina en monoterapia. Aproximadamente el 60 % de los pacientes eran  $\geq 75$  años, por lo que el papel de venetoclax en combinación con HMA, en comparación con QI en pacientes más jóvenes sin comorbilidades aún no está claro. Con respecto a la combinación de venetoclax con decitabina también ha probado la eficacia frente a QI estándar en términos de SG y tasas de respuesta (<sup>72</sup>). En el ensayo *VIALE-C*, se evaluó venetoclax en combinación con LDAC frente esta misma en monoterapia. No se alcanzó la significación estadística para la variable principal de SG (mediana de la SG = 7,2 meses frente a 4,1 meses, HR = 0,75, IC 95 %: 0,52; 1,07; valor de p = 0,11) (<sup>73</sup>). Este resultado fue debido en parte, a un tamaño muestral más reducido (431 frente 211), así como a la inclusión de pacientes que recibieron agentes HMA como terapia previa en el ensayo *VIALE-C*. En un análisis post-hoc con 6 meses adicionales seguimiento, se observó una ventaja en la SG (8,4 frente 4,1 meses, HR = 0,7, IC 95 %: 0,5; 0,98, valor de p = 0,04). En el análisis de subgrupos según mutación, la SG en los pacientes con mutación IDH1/2 fue de 10,8 meses (IC 95 %: 4,2; no disponible) en el grupo de tratamiento de combinación frente a la monoterapia con 9,0 meses (IC 95 %: 2,2; no disponible), HR = 0.72 (IC 95 %: 0,30; 1,8).

En general, en lo que se refiere al perfil de seguridad, los EA más frecuentemente notificados han sido toxicidades gastrointestinales y hematológicas, en particular neutropenias, y neutropenia febril. El tratamiento puede requerir reducciones de dosis debido a la toxicidad o al tratamiento concomitante de inhibidores CYP3A. Una de las ventajas de este tratamiento, es que gracias a lograr altas tasas de RC a corto plazo y EMR negativas con toxicidades aceptables con HMA y venetoclax, de forma consecutiva se puede realizar el TPH alogénico en pacientes elegibles para ese procedimiento, y potencialmente podría conducir a mejores resultados a largo plazo (<sup>74, 75</sup>).

Por otro lado, un análisis de datos agrupados del estudio principal de fase 3 (*VIALE-A*) y el estudio de fase 1b (*ABT-199*) previo con venetoclax ha confirmado que en pacientes con LMA sin mutaciones IDH1/IDH2 la respuesta al tratamiento es más modesta y está condicionada a si el paciente presenta o no alto riesgo citogenético (<sup>76</sup>). En la población evaluable mediante biomarcadores, se detectó IDH1/2mut en 81 (26%) y 28 (22%) pacientes en los brazos de tratamiento venetoclax + azacitidina y azacitidina. Las tasas RC y RC con recuperación hematológica incompleta entre pacientes con IDH1/2mut fueron 79 %/11 % en los pacientes del brazo venetoclax + azacitidina y azacitidina, respectivamente. La duración media de la remisión fue 29,5/9,5 meses, y la mediana de SG fue de 24,5/6,2 meses, en los pacientes del brazo venetoclax + azacitidina y azacitidina, respectivamente. Estas mismas variables, en los pacientes sin mutaciones en IDH1/IDH2 fueron para la tasa de RC y RC con recuperación incompleta hematológica del 63 %/31 % las duraciones de respuesta de 17,5/10,3 meses y la mediana de la supervivencia global de 12,3/10,1 meses en cada brazo de tratamiento respectivamente.

Venetoclax también podría usarse en combinación con otra quimioterapia, terapia dirigida e inmunoterapia (<sup>77</sup>) (combinaciones no autorizadas por el momento). En particular, con venetoclax en combinación con quimioterapia intensiva (cladribina, idarubicina, and citarabina) en pacientes con LMA *de novo*, más jóvenes o con una edad igual a 65 años (<sup>78</sup>) se han observado tasas de RC del 93 %, y el 84 % de los pacientes que remitieron lograron EMR negativa. Con una mediana de tiempo de seguimiento de 22 meses, no se alcanzaron la mediana de la SG y de la Supervivencia Libre de Progresión (SLP), y la SG estimada a 24 meses fue del 63,5 % (IC 95 %: 52; 78). Estos buenos resultados podrían deberse a la inclusión de pacientes más jóvenes.

La vía hedgehog es una vía de señalización embrionaria crítica que se sobreexpresa en las células de LMA (<sup>79</sup>). Un inhibidor de esta vía, glasdegib ha sido autorizado en combinación con LDAC (<sup>80</sup>), en una población de pacientes no elegible para QI (*BRIGHT AML 1003*) (<sup>26</sup>). Las tasas de RC fueron del 17 % frente al 2,3 % (valor de  $p < 0,05$ ) y la mediana de SG fue de 8,8 frente 4,9 meses (HR = 0,51; IC 80 %: 0,39 -0,67, valor de  $p = 0,0004$ ) con glasdegib en combinación con LDAC frente LDAC en monoterapia, respectivamente (<sup>81</sup>). Existen varias comparaciones indirectas del tratamiento de glasdegib en combinación con LDAC en comparación con HMA, azacitidina o decitabina, donde se demuestra la superioridad de la combinación, a pesar de las limitaciones metodológicas de estas comparaciones (<sup>82, 83</sup>). Los EA más comunes observados en el brazo de glasdegib + LDAC fueron las citopenias y los eventos gastrointestinales, junto con los EA graves como son la toxicidad renal y los eventos musculoesqueléticos.

Ivosidenib se ha estudiado también en pacientes con LMA R/R a QI con mutaciones IDH1. En estos pacientes ivosidenib, demostró unas RC/RCh del 30,2 % (n = 54 de 179) (<sup>84</sup>). Posteriormente, en pacientes con LMA *de novo* (n = 34; mediana de edad, 76,5 años), la tasa de RC/rRCh en monoterapia fue de 42,4 % (IC 95 %: 5,5; 60,8), y con un periodo de seguimiento de 23,5 meses, la mediana de la SG fue de 12,6 meses (IC 95 %: 4,5; 25,7) (<sup>85</sup>). Finalmente, ivosidenib en combinación con azacitidina (<sup>27</sup>), ha demostrado en la variable principal, una SLE con HR = 0,33; IC 95 %: 0,16-0,69, a favor de la combinación de ivosidenib con azacitidina, frente a azacitidina en monoterapia.

Actualmente se encuentran en estudio nuevos esquemas de tratamiento para pacientes con LMA diagnosticada *de novo* y no candidata a QI estándar: inhibidor de la selectina E, uproleselan en combinación con quimioterapia (GM-1271, NCT03701308), inhibidor anti-CD47, magrolimab, en combinación con azacitidina y venetoclax (*ENHANCE 3*, NCT05079230); y anti-TIM 3, sibatolimab en combinación con azacitidina (*STIMULUS-AML1*, NCT04150029). Otros tratamientos de inmunoterapia en desarrollo incluyen terapias con anticuerpos biespecíficos y con células T con un

receptor de antígeno quimérico (CAR-T, por sus siglas en inglés, *Chimeric Antigen Receptor- T cells*) dirigidas contra multitud de antígenos diferentes, incluidos, CD123, CD33 y CD70 <sup>(86, 87, 88)</sup>.

Por otro lado, debido a los problemas de resistencias notificados con los inhibidores IDH, el tratamiento a través de terapia combinada y el uso de otros inhibidores IDH1 (como *BAY1436032*, *FT-2102* o *IDH305*) o inhibidores múltiples, podrá en cierta manera resolver este problema <sup>(89)</sup>, aunque en la actualidad estos inhibidores se están probando y evaluando en LMA avanzada R/R. Mientras tanto, las disparidades raciales y étnicas de las mutaciones de IDH también deben considerarse y estudiarse <sup>(90)</sup>. Las mutaciones de IDH a menudo van acompañadas de una metilación anormal del ADN y, por lo tanto, los inhibidores de IDH combinados con agentes desmetilantes pueden convertirse en una de las principales formas terapéuticas para el tratamiento de pacientes con LMA con mutación de IDH. Además, debido a que las mutaciones de IDH son relativamente frecuentes en la LMA, la aplicación de inhibidores de IDH es amplia, tanto para pacientes con LMA *de novo* como con LMA R/R.

No se dispone de estudios comparativos directos de ivosidenib en combinación con azacitidina frente otras opciones terapéuticas (en particular frente a venetoclax con HMA o glasdegib con LDAC). No obstante, el TAC, como parte de los datos presentados en el informe de mantenimiento de la designación de medicamento huérfano, ha realizado varias revisiones sistemáticas, metaanálisis o comparaciones indirectas, con el objetivo de probar el beneficio significativo de ivosidenib frente al resto de terapias existentes <sup>(12)</sup>, entre las que se incluyen en particular los resultados de los estudios principales de venetoclax + azacitidina (*VIALE-A*) y glasdegib + LDAC (*BRIGHT-AML1003*). Al tratarse de comparaciones indirectas, deben de considerarse como datos de soporte, ya que presentan múltiples limitaciones y sesgos relacionados con las diferencias de diseño y heterogeneidad poblacional de cada EC. En cualquier caso, el Comité de Medicamentos Huérfanos de la EMA aceptó estas comparaciones con el fin del mantenimiento de la designación y sus requisitos, aun y cuando los estudios realizados con venetoclax y glasdegib fueron llevados a cabo en poblaciones sin selección molecular IDH1, ya que se reconoce que el efecto pronóstico de las mutaciones en IDH1 no está bien establecido.

El TAC presentó también una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorios y estudios retrospectivos que comparaba la eficacia de la monoterapia con decitabina y azacitidina en una población con LMA *de novo*. A pesar de la heterogeneidad de los estudios, se observaron tasas de respuesta (38 % y 40 %, respectivamente) y SG (10,04 y 8,79 meses) similares con ambos tratamientos. De esta comparación se concluyó que, si con ivosidenib en combinación con azacitidina se había demostrado superioridad frente a azacitidina en monoterapia, la superioridad también se presentaba con ivosidenib y azacitidina frente a la decitabina en monoterapia.

Para la comparación de eficacia del tratamiento combinado de ivosidenib con el tratamiento combinado de venetoclax + azacitidina, o glasdegib + LDAC, se presentaron los resultados de un metaanálisis en red (que mantiene el efecto de la aleatorización) y de varias comparaciones indirectas ajustadas (y no ajustadas). En este sentido, la población del estudio con ivosidenib (*AGILE*) presentaba un mejor estado funcional ECOG, era más joven, y había menos pacientes con riesgo citogenético alto, con respecto a los pacientes de *VIALE-A* y *BRIGHT-AML*. Con respecto al metaanálisis en red, para la variable de SG y SLE, se demostraron unos HR a favor de ivosidenib en combinación con azacitidina frente al resto de los tratamientos en combinación (para la SG, en la comparación de la combinación ivosidenib + azacitidina frente a venetoclax + azacitidina, la HR fue de = 0,67; IC 95 %: 0,38; 1,16; y para la comparación frente a glasdegib + LDAC, la HR fue = 0,80; IC 95 %: 0,40; 1,61), si bien los IC solapaban y superaban el 1, por lo que existe incertidumbre sobre el beneficio comparado, y no se pueden extraer conclusiones definitivas. En comparación con los tratamientos en monoterapia (LDAC, azacitidina, y decitabina), ivosidenib sí demostró beneficio de forma estadísticamente significativa. Con respecto al análisis de los resultados haciendo uso de comparaciones indirectas ajustadas, se observó el mismo efecto que con el metaanálisis en red, los HR mostraban una mejora en la SG (y también para la variable SLE, aunque tras el ajuste se perdían muchos datos del estudio *AGILE* por lo hay que interpretar estos datos de la evaluación de SLE con acautela) a favor de ivosidenib en todos los escenarios de sensibilidad propuestos con respecto al tratamiento con venetoclax + azacitidina (en particular para la comparación

indirecta ajustada anclada en SG, HR = 0,66; IC 95 %: 0,37; 1,20), sin embargo, todos los IC de la mediana de SG se solapaban y los HR superaban el 1, indicando las mismas incertidumbres que con el análisis previo por metaanálisis. No se realizó un análisis de comparaciones indirectas ajustadas con glasdegib debido a que las poblaciones del estudio eran muy diferentes con respecto a las características basales (en el estudio *BRIGHT-AML* se incluyeron pacientes con AML secundaria). La consistencia de los resultados obtenidos tanto con el metaanálisis en red como con la comparación indirecta, sustenta que es posible que la diferencia entre poblaciones de los EC con las combinaciones de ivosidenib o venetoclax no esté impactando los resultados de estos análisis. En este sentido, el TAC presentó los resultados de una comparación indirecta simple (que debe considerarse exploratoria), teniendo en cuenta la mediana de SG basada en los resultados obtenidos con fecha de corte más reciente y actualizada de *AGILE* (30 de junio de 2022; mediana de seguimiento: 28,6 meses, mediana de SG 29,3 meses, IC 95 %: 13,2; NE) y *VIALE-A* (1 de diciembre de 2021; mediana de seguimiento: 43,2 meses, mediana de SG de 14,7 meses, IC 95 %: 11,9; 18,7). Estos resultados sugirieron un beneficio (comparación exploratoria) en la SG de ivosidenib versus venetoclax (HR = 0,67; IC 95 %: 0,47-0,94; valor de p: 0,0226). El porcentaje de supervivencia posterior a los 42 meses, fue también favorable a la combinación con ivosidenib (35,8 % frente al 20 % con venetoclax).

Por último, en este informe de mantenimiento de designación de medicamento huérfano también se notificó sobre otras variables. Cabe mencionar que, aunque, la tasa de independencia de transfusión fue similar entre las combinaciones de ivosidenib y venetoclax, y lo mismo ocurrió para el cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30, sí que se observaron diferencias en la calidad de vida entre esos dos tratamientos cuando se utilizó el cuestionario EORTC EQ-5D-5L usando la escala analógica visual.

Aunque, conceptualmente, en el futuro, la combinación de un agente HMA con venetoclax y un inhibidor de la IDH podría ofrecer la mayor posibilidad de respuesta, disminuyendo la posibilidad de resistencia y proporcionando remisiones a largo plazo, por el momento, no existen datos disponibles del efecto real de esta triple terapia combinada y, de utilizarse, deberá de ser con cautela en el contexto de EC.

## Conclusión

Ivosidenib, en combinación con azacitidina, está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda de nuevo diagnóstico con mutación IDH1 (R132), no candidatos a quimioterapia de inducción estándar.

La eficacia de ivosidenib se ha demostrado principalmente a través del estudio principal de fase 3, *AGILE*, con comparador placebo + azacitidina. Los resultados del estudio de soporte, *AG120-AML-005*, respaldan lo observado en el estudio principal. En la población ITT del estudio principal, con una mediana de seguimiento de 15 meses para ambos brazos de tratamiento, se observó una mejora clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la SLE después del tratamiento con ivosidenib + azacitidina con un HR = 0,33; IC 95 %: 0,16-0,69. El resultado en la SG se considera inmaduro, ya que el estudio se encuentra aún en curso, aunque a favor del tratamiento con ivosidenib, con ivosidenib + azacitidina la SG mejoró frente al tratamiento con placebo + azacitidina (SG = 24,0 frente 7,9 meses; HR = 0,44; IC 95 %: 0,27-0,73). La diferencia en la mediana SG entre los dos tratamientos es de 16 meses, lo cual se considera un beneficio relevante a nivel clínico, en esta población de pacientes de mal pronóstico y pocas opciones de tratamiento. El resto de variables secundarias, en particular las diferentes tasas de respuesta evaluadas, RC, RC + RCh, y TRO demostraron resultados muy a favor del brazo con ivosidenib. La mediana de la duración de la RC no se alcanzó.

Entre las principales limitaciones del estudio principal se encuentra, por un lado, la sustitución de la variable principal SG por SLE, y la interrupción anticipada no planificada del estudio, que, si bien no parece que haya tenido consecuencias directas en los resultados del estudio, no contaba con la previsión adecuada para controlar el riesgo de tipo I en caso de interrupciones inesperadas. Además, existen pruebas limitadas del efecto del tratamiento a largo plazo, más allá de los 28,6 meses de mediana de seguimiento. Todas estas limitaciones subrayan la necesidad de interpretar los resultados con precaución.

En cuanto al perfil de seguridad, ivosidenib está asociado a EA graves. Los EA más frecuentes del tratamiento con ivosidenib fueron náuseas, vómitos, neutropenia, trombocitopenia, prolongación del intervalo QT, insomnio, disnea, síndrome de diferenciación, dolor en las extremidades, hematoma, artralgia, cefalea, leucocitosis, disminución del recuento plaquetario y prurito. Cabe mencionar que muchos de estos EA condujeron a la interrupción del tratamiento y/o dosis y reducciones de la dosis, si bien es cierto que, en ambos brazos de tratamiento, tanto las interrupciones del tratamiento como las reducciones de dosis fueron eventos que no ocurrieron con una elevada frecuencia. Especial consideración y monitorización requieren los EA de prolongación del intervalo QT y el síndrome de diferenciación. Además, se evaluarán anualmente determinadas polineuropatías, el SLT y el sangrado.

Los sujetos del estudio principal de forma general eran pacientes mayores (mediana de 76,5 años), con un buen estado funcional (ECOG 0-2), un riesgo citogenético intermedio/desfavorable y con mutación IDH1 (variante R132-C). Se desconoce la eficacia de este tratamiento en pacientes tratados previamente con hipometilantes, ya que no fueron incluidos en el estudio, al igual que en pacientes que tomen medicamentos que prolonguen el intervalo QT o con otras condiciones médicas que conlleven tener un QTc > 470 ms, además debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada grave o insuficiencia renal grave.

Hasta que existan más datos disponibles de la eficacia y seguridad a largo plazo, así como resultados comparativos directos de ivosidenib en combinación con azacitidina frente otros tratamientos con la misma indicación (en particular frente a venetoclax con HMA o glasdegib con LDAC), ivosidenib en combinación con azacitidina se presenta como una nueva opción de tratamiento en pacientes con LMA *de novo* con mutación IDH1 (R132), no candidatos a quimioterapia de inducción estándar. El tratamiento con ivosidenib en combinación con azacitidina deberá considerarse en pacientes con confirmación de una mutación IDH1 R132 mediante una prueba de diagnóstico adecuada.

## Grupo de expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Asociación Española de Afectados por Linfoma Mieloma y Leucemia (AEAL), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras opciones terapéuticas similares para el tratamiento de la LMA *de novo* en pacientes no candidatos a quimioterapia de inducción estándar.

Nombre	Venetoclax en combinación con un HMA <sup>(57)</sup>	Glasdegib con LDAC <sup>(58)</sup>	Ivosidenib en combinación con azacitidina <sup>(57)</sup>
<b>Presentación</b>	Comprimidos recubiertos con película, con 10, 50 o 100 mg de venetoclax.	Comprimidos recubiertos con película, de 25 o 100 mg de glasdegib.	Comprimidos recubiertos con película con 250 mg de ivosidenib.
<b>Posología</b>	<p>El primer día debe tomarse una dosis diaria de 100 mg, el segundo día una dosis de 200 mg, y desde el tercer día y posteriores, 400 mg de venetoclax.</p> <p>-Azacitidina debe administrarse a 75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por vía IV o SC los días 1-7 de cada ciclo de 28 días comenzando el día 1 del ciclo 1. Consultar FT azacitidina <sup>(26)</sup>.</p> <p>-Decitabina debe administrarse a 20 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por vía IV los días 1-5 de cada ciclo de 28 días comenzando el día 1 del ciclo 1. Consultar FT decitabina <sup>(56)</sup>.</p>	<p>La dosis recomendada es de 100 mg de glasdegib una vez al día en combinación con dosis bajas de citarabina <sup>(Error! Marcador no definido)</sup>. El tratamiento con glasdegib se debe continuar mientras el paciente obtenga un beneficio clínico.</p>	<p>La dosis recomendada es de 500 mg de ivosidenib (2 comprimidos de 250 mg) por vía oral una vez al día. Ivosidenib se debe iniciar el día 1 del ciclo 1, en combinación con azacitidina a 75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por vía IV o SC una vez al día los días 1 a 7 de cada ciclo de 28 días. El primer ciclo de tratamiento con azacitidina se debe administrar al 100 % de la dosis. Consultar FT de azacitidina en lo que se refiere al método de administración y posología <sup>(26)</sup>.</p> <p>Se recomienda que los pacientes sean tratados durante un mínimo de 6 ciclos.</p>
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	Venetoclax en combinación con un agente hipometilante, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos LMA de nuevo diagnóstico que no son candidatos a recibir quimioterapia intensiva.	Glasdegib en combinación con dosis bajas de citarabina está indicado, en combinación con dosis bajas de citarabina, para el tratamiento de la LMA <i>de novo</i> o secundaria de nuevo diagnóstico en pacientes adultos que no son candidatos para la quimioterapia de inducción estándar.	Ivosidenib en combinación con azacitidina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LMA de nuevo diagnóstico con mutación de la isocitrato deshidrogenasa-1 (IDH1) R132, que no son candidatos a quimioterapia de inducción estándar.
<b>Eventos Adversos</b>	En el estudio principal, VIALE-A, los EA más frecuentes (≥20 %) de cualquier grado en los pacientes que recibieron venetoclax en combinación con azacitidina fueron trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril, náuseas, diarrea, vómitos, anemia, fatiga, neumonía, hipopotasemia y pérdida de apetito. Los EA graves notificados con mayor frecuencia (≥5 %) en los pacientes que recibieron venetoclax en combinación con azacitidina fueron neutropenia febril, neumonía, sepsis y hemorragia.	Los EA más frecuentes fueron anemia, hemorragias, neutropenia febril, náuseas, disminución del apetito, fatiga, espasmos musculares, trombocitopenia, pírexia, diarrea, neumonía, disgeusia, edema periférico, estreñimiento, dolor abdominal, erupción cutánea, disnea, vómitos, y disminución del peso corporal.	Los EA más frecuentes fueron vómitos, neutropenia, trombocitopenia, prolongación del intervalo QT del ECG, e insomnio. Los EA graves más frecuentes fueron el síndrome de diferenciación y trombocitopenia.
<b>Utilización de recursos</b>	El tratamiento con venetoclax lo debe iniciar y supervisar un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.	El tratamiento con glasdegib debe ser prescrito por o bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.	El tratamiento debe ser iniciado bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer. Antes de tomar ivosidenib, los pacientes deben tener confirmación de una mutación IDH1 R132 mediante una prueba de diagnóstico adecuada.
<b>Conveniencia</b>	-Los pacientes tratados con venetoclax pueden desarrollar SLT. Debe seguirse la información descrita en esta sección, que incluye la evaluación del riesgo, medidas profilácticas, calendario de ajuste de dosis,	-Se deben evaluar los medicamentos concomitantes. Se deben considerar alternativas para aquellos medicamentos con efectos conocidos sobre la prolongación del QT y/o aquellos que sean potenciales inhibidores	-La administración concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc, o de inhibidores moderados o potentes del CYP3A4 puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc y se debe evitar

	<p>monitorización analítica y las interacciones de fármacos para prevenir y reducir el riesgo de SLT. El uso concomitante de venetoclax con inhibidores moderados o potentes del CYP3A incrementa la exposición a venetoclax (es decir, C<sub>max</sub> y el AUC) y podría aumentar el riesgo de SLT al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis y por otros efectos tóxicos.</p> <p>No se deben tomar productos con pomelo, naranjas de Sevilla (naranjas amargas), ni carambola (fruta estrella) mientras esté tomando este medicamento, ni complementos que pudieran contenerlos.</p> <p>-Los pacientes deben ingerir los comprimidos enteros con agua, aproximadamente, a la misma hora cada día. Los comprimidos se deben tomar junto con una comida para evitar un riesgo de pérdida de eficacia. Los comprimidos no se deben masticar, triturar ni partir antes de tragarlos.</p> <p>-No se deben administrar vacunas vivas durante el tratamiento ni después de este, hasta la recuperación de los linfocitos B.</p> <p>-Las mujeres en edad fértil tienen que emplear un método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento con venetoclax. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con venetoclax. Es posible que el tratamiento con venetoclax afecte a la fertilidad masculina, es por ello que se puede considerar un asesoramiento sobre almacenamiento de esperma en algunos pacientes varones antes de iniciar el tratamiento.</p>	<p>potentes del CYP3A4. Se debe monitorizar el ECG antes del inicio del tratamiento, una semana después del inicio, y luego una vez al mes durante los siguientes dos meses para evaluar la prolongación del intervalo QTc. No se deben tomar productos con pomelo,</p> <p>-Se debe informar a todos los pacientes que comienzan el tratamiento con glasdegib del riesgo de EA relacionados con los músculos.</p> <p>- Si glasdegib se usa en mujeres en edad fértil, se les debe aconsejar que eviten quedarse embarazadas. Se debe comprobar si las pacientes en edad fértil están embarazadas antes de iniciar el tratamiento. Si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento, se le debe informar sobre el peligro potencial para el feto. Glasdegib puede estar presente en el semen. Los pacientes no deben donar semen durante el tratamiento y durante al menos 30 días después de la última dosis. Se debe informar a los pacientes con parejas femeninas sobre el riesgo potencial de exposición a través del semen y recomendarles utilizar siempre métodos anticonceptivos eficaces. Dado el potencial de EA graves en lactantes con glasdegib, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento, y durante al menos una semana después de la última dosis.</p>	<p>siempre que sea posible durante el tratamiento con ivosidenib. Este medicamento también está contraindicado en pacientes con síndrome QT largo congénito, antecedentes familiares de muerte súbita o arritmia ventricular polimórfica o intervalo QT/QTc &gt; 500 ms, independientemente del método de corrección.</p> <p>Se debe aconsejar a los pacientes que eviten el pomelo y el zumo de pomelo durante el tratamiento.</p> <p>-Los comprimidos se toman una vez al día aproximadamente a la misma hora. Los pacientes no deben comer nada durante 2 horas antes y 1 hora después de tomar los comprimidos. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.</p> <p>- Las mujeres en edad fértil deben someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con y evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento. Además, las mujeres en edad fértil y los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ivosidenib, y durante, al menos, 1 mes después de la última dosis. Ivosidenib puede disminuir las concentraciones sistémicas de los anticonceptivos hormonales y, por tanto, se recomienda el uso concomitante de un método anticonceptivo de barrera. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con ivosidenib, y al menos 1 mes después de la última dosis. Se han observado efectos indeseables en los órganos reproductores en un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 28 días en ratas, pero se desconoce la relevancia clínica de estos efectos en la fertilidad en humanos.</p>
<p><b>Otras características diferenciales</b></p>		<p>Los pacientes que experimentan fatiga u otros síntomas (por ejemplo, calambres musculares, dolor, náuseas) que afectan a la capacidad de reaccionar normalmente mientras toman glasdegib deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas.</p>	<p>Ivosidenib contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.</p> <p>La influencia de ivosidenib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. En algunos pacientes que recibían ivosidenib se han notificado fatiga y mareo.</p>

**Tabla 2.** Resumen de eficacia de los pacientes con LMA de nuevo diagnóstico en combinación con azacitidina (datos de corte procedentes del análisis del 18 de marzo de 2021). 15 meses de seguimiento.

Variable	Ivosidenib (500 mg al día) + azacitidina	Placebo + azacitidina
	N = 72	N = 74
<b>SLE, eventos (%)</b>	46 (63,9)	62 (83,8)
Fracaso del tratamiento	42 (58,3)	59 (79,7)
Recaída	3 (4,2)	2 (2,7)
Muerte	1 (1,4)	1 (1,4)
Hazard ratio <sup>1</sup> (IC 95 %)	0,33 (0,16; 0,69), valor de p = 0,0011	
NNT (IC 95 %) *	5 (3,17)	
<b>RC, n (%)</b>	34 (47,2)	11 (14,9)
IC 95 % <sup>3</sup>	(35,3; 59,3)	(7,7; 25,0)
Odds ratio <sup>4</sup> (IC 95 %)	4,76 (2,15; 10,50); valor de p < 0,0001	
NNT (IC 95 %) *	3 (2; 5)	
<b>SG, eventos de muerte (%)</b>	28 (38,9)	46 (62,2)
Mediana de la SG (IC 95 %) meses	24,0 (11,3; 34,1)	7,9 (4,1; 11,3)
Hazard ratio <sup>1,2</sup> (IC 95 %)	0,44 (0,27; 0,73), valor de p = 0,0005	
NNT (IC 95 %) *	4 (3; 13)	
<b>Tasa de RC + RCh, n (%)</b>	38 (52,8)	13 (17,6)
IC 95 % <sup>3</sup>	(40,7; 64,7)	(9,7; 28,2)
Odds ratio <sup>4</sup> (IC 95 %)	5,01 (2,32; 10,81); valor de p < 0,0001	
NNT (IC 95 %) *	3 (5; 2)	
<b>Tasa de RC + RCi, n (%)</b>	39 (54,2)	12 (16,2)
IC 95 % <sup>3</sup>	(42,0; 66,0)	(8,7; 26,6)
Odds ratio <sup>4</sup> (IC 95 %)	5,90 (2,69; 12,97); valor de p < 0,0001	
NNT (IC 95 %) *	3 (4; 2)	
<b>TRO, n (%)</b>	45 (62,5)	14 (18,9)
IC 95 % <sup>3</sup>	(50,3; 73,6)	(10,7; 29,7)
Odds ratio <sup>4</sup> (IC 95 %)	7,15 (3,31; 15,44), valor de p < 0,0001	
NNT (IC 95 %) *	2 (3; 2)	

SLE: Supervivencia Libre de Eventos; IC: Intervalo de Confianza; SG = supervivencia global; RC = Remisión Completa; RCh = Remisión Completa con recuperación Hematológica parcial; RCi = Remisión Completa con recuperación hematológica incompleta; NNT = del inglés, *Number Need to Treat*, número necesario de pacientes para

tratar para encontrar un beneficio del tratamiento experimental frente al control.

NOTA: Las variables presentadas en esta tabla fueron controladas por multiplicidad y error de tipo I, en la secuencia descrita.

<sup>1</sup> El cociente del riesgo, Hazard ratio (HR) se estimó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con placebo + azacitidina como denominador con IC 95 % de una cola, estratificado por los factores de estratificación aleatorizados (estado de la LMA y región geográfica).

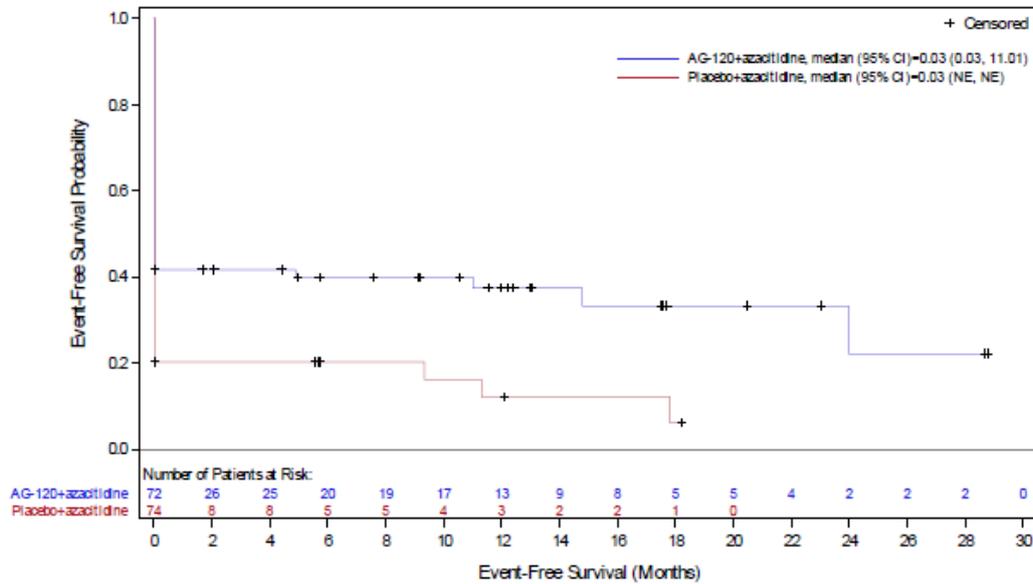
<sup>2</sup> El valor de p se ha calculado con un modelo de regresión logística de una cola, estratificado por los factores de estratificación aleatorizados estado de la LMA y región geográfica).

<sup>3</sup> IC del porcentaje se calcula con el método de Clopper y Pearson (Binomio exacto).

<sup>4</sup> La estimación de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) para la odds ratio se calcula con placebo + azacitidina como denominador.

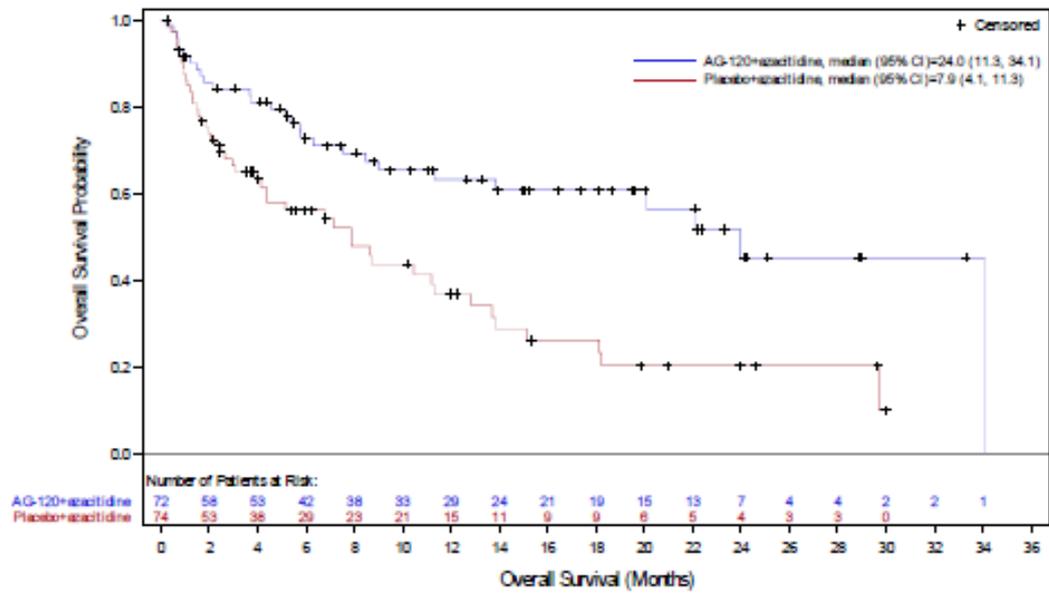
\* Para el cálculo de los valores de NNT se ha tenido en cuenta el Riesgo Absoluto (RA) de cada tratamiento para cada variable, considerando únicamente los pacientes con evento. Los valores de p resultado de los distintos análisis realizados a pesar de ser significativos, a efectos del estudio, no estaban ajustados y controlados por error de tipo I porque no estaban pre-especificados al realizar un análisis previo a la fecha de fin estimada. Sin embargo, se han indicado en esta tabla con fin descriptivo y porque se ha calculado el NNT. Se ha utilizado el Programa CASPe: <http://www.redcaspe.org/herramientas/hojas.asp>.

**Figura 1.** Gráfico de Kaplan Meier de la Supervivencia Libre de Eventos (SLE) en pacientes con LMA de nuevo diagnóstico tratados con ivosidenib (AG-120) en combinación con azacitidina (datos de corte procedentes del análisis del 18 de marzo de 2021).



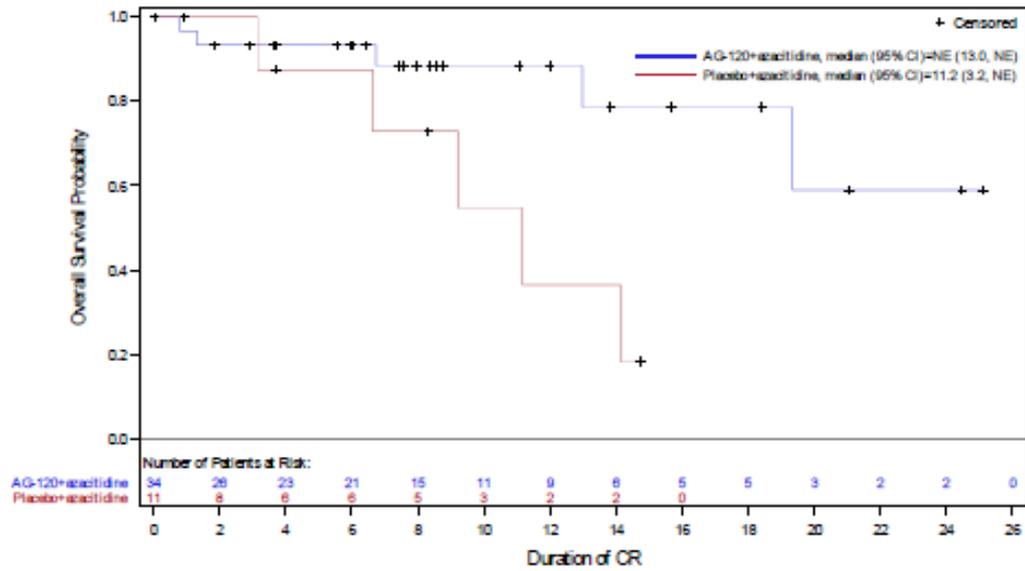
Source: [Figure 14.2.1-1.1](#); [Listing 16.2.1-1.1](#); Data cutoff date: 18 March 2021  
 Abbreviations: CI = confidence interval; NE = not estimable

**Figura 2.** Gráfico de Kaplan Meier de la Supervivencia Global (SG) en pacientes con LMA de nuevo diagnóstico en combinación con azacitidina (datos de corte procedentes del análisis del 18 de marzo de 2021).



Source: Figure 14.2.1-2.1, Listing 16.2.1-2.1. Data cutoff date: 18 March 2021

**Figura 3.** Gráfico de Kaplan Meier de la Duración de la Respuesta (DR) en pacientes con LMA de nuevo diagnóstico en combinación con azacitidina (datos de corte procedentes del análisis del 18 de marzo de 2021).



Source: Figure 14.2.1-3.1; Listing 16.2.1-3.1. Data cutoff date: 18 March 2021

Abbreviations: CR = Complete remission; DOCR = duration of complete remission

DOCR was defined, for subjects who achieved CR, as the time from the first occurrence of CR to confirmed relapse or death due to any cause.

## Referencias

- <sup>1</sup> Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways *J Clin Oncol*. 2017. 20;35(9):934-946.
- <sup>2</sup> Vakiti A, et Mewawalla P. Acute Myeloid Leukemia. *StatPearls*. 2023.
- <sup>3</sup> Christen F, Hoyer K, Yoshida K, Hou HH, Waldhueter N, Heuser M, et al. Genomic Landscape and Clonal Evolution of Acute Myeloid Leukemia With t(8;21): An International Study on 331 Patients. *Blood*. 2019. 133(10):1140-51
- <sup>4</sup> El Chaer F, Hourigan CS, et Zeidan AM. How I Treat AML in 2023 Incorporating the Updated Classifications and Guidelines. *Blood*. 2023. 2022017808.
- <sup>5</sup> Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022. 36(7):1703-1719.
- <sup>6</sup> Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022. 140 (12): 1345–1377.
- <sup>7</sup> Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. *Blood*. 2022.
- <sup>8</sup> Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2021. 138(26):2753-67.
- <sup>9</sup> Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:7–30.
- <sup>10</sup> Rodríguez-Abreu D, Bordoni A, et Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Ann Oncol*. 2007. 18 (1): i3-i8.
- <sup>11</sup> Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev*. 2019. 36:70-87.
- <sup>12</sup> EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application. Tibsovo® (ivosidenib). Sponsor: Les Laboratoires Servier. EMADOC-36052170-1417853. 2023.
- <sup>13</sup> Sistema de Información Europeo sobre el Cáncer. ECIS (por sus siglas en inglés, European Cancer Information System). Disponible en: <http://ecis.jrc.ec.europa.eu>. 2022.
- <sup>14</sup> Información del National Cancer Institute, Cancer Stat Facts: Leukemia — Acute Myeloid Leukemia (AML). Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>
- <sup>15</sup> Información del Cancer Research UK, disponible en: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/leukaemia-aml/incidence#heading=Zero>.
- <sup>16</sup> Research Reports | Market Assessment. Acute Myeloid Leukemia – Epidemiology – Europe. Clarivate. 2020.
- <sup>17</sup> Burnett AK, Hills RK, Milligan DW, Goldstone AH, Prentice AG, McMullin MF, et al. Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial. *J Clin Oncol*. 2010. 28 (4):586-95.
- <sup>18</sup> Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, Hoang KQ, Momin F, et Reyes C. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. *Ann Hematol*. 2015. 94(7):1127-38.
- <sup>19</sup> Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006. 107 (9):3481-5.
- <sup>20</sup> Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica*. 2012. 97(12):1916-24.
- <sup>21</sup> Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015; 373:1136.
- <sup>22</sup> Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009. 113 (18): 4179–4187.
- <sup>23</sup> Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt AS, Hagberg O, et Höglund M. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood*. 2012. 119(17):3890-9.
- <sup>24</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Acute Myeloid Leukemia Version 3.2023 — April 5, 2023.

- <sup>25</sup> Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, Alibhai S, Altman JK, Buckstein R, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Adv.* 2020. 4(15):3528-3549.
- <sup>26</sup> Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023. 98(3):502-526.
- <sup>27</sup> Ficha técnica de ivosidenib (Tibsovo®), comprimidos recubiertos con película. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_es.pdf)
- <sup>28</sup> Ficha técnica de azacitidina (Vidaza®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information_es.pdf).
- <sup>29</sup> European Public Assessment Report (EPAR). International non-proprietary name: ivosidenib. Procedure No. EMEA/H/C/005936/0000. 2023.
- <sup>30</sup> Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2022. 386(16):1519-1531.
- <sup>31</sup> DiNardo CD, Stein AS, Stein EM, Fathi AT, Frankfurt O, Schuh AC, et al. Mutant Isocitrate Dehydrogenase 1 Inhibitor Ivosidenib in Combination With Azacitidine for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2021. 39(1):57-65. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2021. 39(4):341.
- <sup>32</sup> Royston P, Parmar MK. The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt. *Stat Med.* 2011. 30(19):2409-21.
- <sup>33</sup> Uno H, Claggett B, Tian L, Inoue E, Gallo P, Miyata T, et al. Moving beyond the hazard ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis. *J Clin Oncol.* 2014. 32(22):2380-5.
- <sup>34</sup> Supplementary Appendix. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2022. 386(16):1519-1531.
- <sup>35</sup> Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6.
- <sup>36</sup> Othus M, van Putten W, Lowenberg B, Petersdorf SH, Nand S, Erba H, et al. Relationship between event-free survival and overall survival in acute myeloid leukemia: a report from SWOG, HOVON/SAKK, and MRC/NCRI. *Haematologica.* 2016. 101(7): e284-6.
- <sup>37</sup> Bui CN, Marshall T, Kamalakar R, Posadas T, et Potluri J. Transfusion Requirements and Hospitalization during First Line Treatment Among Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients Who Were Ineligible for Intensive Chemotherapy. *Blood.* 2018. 132 (Supplement 1): 4849.
- <sup>38</sup> Wolach O, Garcia JS, Vachhani P, Zeidner J, Lai C, Moshe Y. Transfusion independence among newly diagnosed acute myeloid leukemia patients receiving venetoclax-based combinations vs other therapies: results from the aml real world evidence (arc) initiative. *HemaSphere.* 2022. 6 :p 418-419.
- <sup>39</sup> Lee S, Parra P, Udoyen I, Grover K, Kane K, Desai P, et al. Factors Affecting Transfusion Utilization in Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients Undergoing Initial Therapy. *Blood.* 2017; 130 (Supplement 1): 3870.
- <sup>40</sup> Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia [published correction appears in *N Engl J Med.* 2013;369(1):98]. *N Engl J Med.* 2013. 368(22):2059-2074.
- <sup>41</sup> Amatangelo MD, Quek L, Shih A, Stein EM, Roshal M, David MD, et al. Enasidenib induces acute myeloid leukemia cell differentiation to promote clinical response. *Blood.* 2017. 130(6):732-741.
- <sup>42</sup> Choe S, Wang H, DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, et al. Molecular mechanisms mediating relapse following ivosidenib monotherapy in IDH1-mutant relapsed or refractory AML. *Blood Adv.* 2020. 4(9):1894-1905.
- <sup>43</sup> DiNardo CD, et Cortes JE. Mutations in AML: prognostic and therapeutic implications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016. (1):348-355.
- <sup>44</sup> Intlekofer AM, Shih AH, Wang B, Nazir A, Rustenburg AS, Albanese SK, et al. Acquired resistance to IDH inhibition through trans or cis dimer-interface mutations. *Nature.* 2018. 559(7712):125-129.
- <sup>45</sup> Harding JJ, Lowery MA, Shih AH, Schwartzman JM, Hou S, Famulare C, et al. Isoform Switching as a Mechanism of Acquired Resistance to Mutant Isocitrate Dehydrogenase Inhibition. *Cancer Discov.* 2018. 8(12):1540-1547.

- <sup>46</sup> Issa GC, DiNardo CD. Acute myeloid leukemia with IDH1 and IDH2 mutations: 2021 treatment algorithm. *Blood Cancer J.* 2021. 11(6):107.
- <sup>47</sup> Gao C, Wang J, Li Y, Zhao H, Li R, Hou L, et al. Incidence and risk of hematologic toxicities with hypomethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2018. 97(34):e11860.
- <sup>48</sup> Moreno Vanegas Y, et Badar T. Clinical Utility of Azacitidine in the Management of Acute Myeloid Leukemia: Update on Patient Selection and Reported Outcomes. *Cancer Manag Res.* 2022. 14:3527-3538.
- <sup>49</sup> Norsworthy KJ, Mulkey F, Scott EC, Ward AF, Przepiorka D, Charlab R, et al. Differentiation Syndrome with Ivosidenib and Enasidenib Treatment in Patients with Relapsed or Refractory IDH-Mutated AML: A U.S. Food and Drug Administration Systematic Analysis. *Clin Cancer Res.* 2020. 26(16):4280-4288.
- <sup>50</sup> Fathi AT, DiNardo CD, Kline I, Kenvin L, Gupta I, Attar EC, et al. Differentiation Syndrome Associated With Enasidenib, a Selective Inhibitor of Mutant Isocitrate Dehydrogenase 2: Analysis of a Phase 1/2 Study. *JAMA Oncol.* 2018. 4(8):1106-1110.
- <sup>51</sup> Norsworthy KJ, Mulkey F, Scott EC, Ward AF, Przepiorka D, Charlab R, et al. Differentiation Syndrome with Ivosidenib and Enasidenib Treatment in Patients with Relapsed or Refractory IDH-Mutated AML: A U.S. Food and Drug Administration Systematic Analysis. *Clin Cancer Res.* 2020. 26(16):4280-4288.
- <sup>52</sup> Fathi, AT, Stein, EM, DiNardo, CD, Levis, MJ, Montesinos, P, et de Botton, S. Differentiation syndrome with lower-intensity treatments for acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2021; 96: 735- 746.
- <sup>53</sup> Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011. 364(19):1844-54.
- <sup>54</sup> Magge RS, DeAngelis LM. The double-edged sword: Neurotoxicity of chemotherapy. *Blood Rev.* 2015. 29(2):93-100.
- <sup>55</sup> El Karak F, El Rassy E, Tabchi S, Chouery E, Megarbane A, et Kattan J. Pseudo-Guillain-Barré syndrome masking acute myeloid leukemia relapse: Brief report and review. *Leuk Res Rep.* 2015. 4(2):42-4.
- <sup>56</sup> Ficha técnica de decitabina (Dacogen ®). Disponible en: [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dacogen-epar-product-information\\_es.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dacogen-epar-product-information_es.pdf).
- <sup>57</sup> Ficha técnica de venetoclax en combinación con HMA (Venclyxto ®). Disponible en: [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_en.pdf).
- <sup>58</sup> Ficha técnica de glasdenib en combinación con dosis bajas de citarabina (Daurismo ®). Disponible en: [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/daurismo-epar-product-information\\_es.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/daurismo-epar-product-information_es.pdf).
- <sup>59</sup> Montalban-Bravo G, DiNardo CD. The role of IDH mutations in acute myeloid leukemia. *Future Oncol.* 2018 Apr;14(10):979-993.
- <sup>60</sup> Im AP, Sehgal AR, Carroll MP, Smith BD, Tefferi A, Johnson DE, et al. DNMT3A and IDH mutations in acute myeloid leukemia and other myeloid malignancies: associations with prognosis and potential treatment strategies. *Leukemia.* 2014. 28(9):1774-83.
- <sup>61</sup> Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2016. 374(23):2209-2221.
- <sup>62</sup> Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2012. 366(12):1079-89.
- <sup>63</sup> Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, Habdank M, Krönke J, Bullinger L, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication. *J Clin Oncol.* 2010. 28(22):3636-43.
- <sup>64</sup> Boissel N, Nibourel O, Renneville A, Gardin C, Reman O, Contentin N, et al. Prognostic impact of isocitrate dehydrogenase enzyme isoforms 1 and 2 mutations in acute myeloid leukemia: a study by the Acute Leukemia French Association group. *J Clin Oncol.* 2010. 28(23):3717-23.
- <sup>65</sup> Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012. 30(21):2670-7.
- <sup>66</sup> 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.* 2015. 126(3):291-9.

- <sup>67</sup> 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.
- <sup>68</sup> Heiblig M, Elhamri M, Tigaud I, Plesa A, Barraco F, Labussière H, et al. Treatment with Low-Dose Cytarabine in Elderly Patients (Age 70 Years or Older) with Acute Myeloid Leukemia: A Single Institution Experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016. 8(1):e2016009.
- <sup>69</sup> Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute Myeloid Leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and Follow-up. *Ann Oncol*. 2020. 31(0): 0-0.
- <sup>70</sup> Informe de Posicionamiento Terapéutico de venetoclax (Venclyxto®) en combinación con hipometilante en pacientes diagnosticados de LMA no candidatos a quimioterapia intensiva. IPT, 119-2023 VI. Fecha de publicación: Marzo 2023.
- <sup>71</sup> DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020. 383(7):617-629.
- <sup>72</sup> Maiti A, Qiao W, Sasaki K, Ravandi F, Kadia TM, Jabbour EJ, et al. Venetoclax with decitabine vs intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: A propensity score matched analysis stratified by risk of treatment-related mortality. *Am J Hematol*. 2021. 96(3):282-291.
- <sup>73</sup> 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*. 2020. 135(24):2137-2145.
- <sup>74</sup> Pollyea DA, Winters A, McMahon C, Schwartz M, Jordan CT, Rabinovitch R, et al. Venetoclax and azacitidine followed by allogeneic transplant results in excellent outcomes and may improve outcomes versus maintenance therapy among newly diagnosed AML patients older than 60. *Bone Marrow Transplant*. 2022. 57(2):160-166.
- <sup>75</sup> Pasvolsky O, Shimony S, Ram R, Shimoni A, Shargian L, Avni B, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission after 5-azacitidine and venetoclax: a multicenter retrospective study. *Ann Hematol*. 2022. 101(2):379-387.
- <sup>76</sup> Pollyea DA, DiNardo CD, Arellano ML, Pigneux A, Fiedler W, Konopleva M, et al. Impact of Venetoclax and Azacitidine in Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia and IDH1/2 Mutations. *Clin Cancer Res*. 2022 Jul 1;28(13):2753-2761.
- <sup>77</sup> Shimony S, Stone RM, Stahl M. Venetoclax combination therapy in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Hematol*. 2022. 29(2):63-73.
- <sup>78</sup> Kadia TM, Reville PK, Borthakur G, Yilmaz M, Kornblau S, Alvarado Y, et al. Venetoclax plus intensive chemotherapy with cladribine, idarubicin, and cytarabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndrome: a cohort from a single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021. 8(8):e552-e561.
- <sup>79</sup> Irvine DA, Copland M. Targeting hedgehog in hematologic malignancy. *Blood*. 2012. 119(10):2196-2204.
- <sup>80</sup> Ficha técnica de citarabina. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/49154/49154\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/49154/49154_ft.pdf)
- <sup>81</sup> Informe de Posicionamiento Terapéutico de glasdegib (Daurismo®) en leucemia mieloide aguda. IPT, 55/2022 VI. Fecha de publicación: Julio 2022.
- <sup>82</sup> Glasdegib in combination with low-dose cytarabine, for the treatment of newly diagnosed de novo or secondary acute myeloid leukaemia (aml) in adult patients who are not candidates for standard induction chemotherapy Project ID: PTJA12. Relative effectiveness assessment of pharmaceutical technologies. EUnetHTA Joint Action 3 WP4.
- <sup>83</sup> 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*. 2019.11:551-565.
- <sup>84</sup> DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 2018. 378(25):2386-2398.
- <sup>85</sup> Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Mims AS, Prince GT, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020. 135(7):463-471.
- <sup>86</sup> Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023. 98(3):502-526.

- <sup>87</sup> Mardiana S, Gill S. CAR T cells for acute myeloid leukemia: state of the art and future directions. *Front Oncol.* 2020. 10:697.
- <sup>88</sup> Guy DG, Uy GL. Bispecific antibodies for the treatment of acute myeloid leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018. 13(6):417-425.
- <sup>89</sup> Liu X, Gong Y. Isocitrate dehydrogenase inhibitors in acute myeloid leukemia. *Biomark Res.* 2019. 7:22.
- <sup>90</sup> Wei H, Wang Y, Zhou C, Lin D, Liu B, Liu K, et al. Distinct genetic alteration profiles of acute myeloid leukemia between Caucasian and eastern Asian population. *J Hematol Oncol.* 2018.11(1):18.