

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-296/V1/17072024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de quizartinib (Vanflyta®) en combinación con quimioterapia estándar de inducción con citarabina y antraciclina y con quimioterapia estándar de consolidación con citarabina, seguido de terapia de mantenimiento con quizartinib en monoterapia, para pacientes adultos con leucemia mieloide aguda de nuevo diagnóstico que sea FLT3-ITD positiva

Fecha de publicación: 17 de julio de 2024

## Índice

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| Introducción .....            | 1  |
| Quizartinib (Vanflyta®) ..... | 3  |
| Farmacología .....            | 3  |
| Eficacia .....                | 4  |
| Seguridad .....               | 10 |
| Discusión .....               | 11 |
| Conclusión .....              | 16 |
| Grupo de expertos .....       | 18 |
| Anexo .....                   | 19 |
| Referencias .....             | 23 |

## Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad heterogénea que surge de la proliferación descontrolada de células hematopoyéticas clonales. Es la forma más común de leucemia aguda en adultos, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 68 años. La supervivencia global (SG) estimada a 5 años es del 31,7% y varía considerablemente entre los diferentes grupos de edad, alcanzando el 50% en pacientes más jóvenes, pero es menor del 10% en pacientes mayores de 60 años (1,2,3,4).

Según los datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) la incidencia anual de nuevos casos es de 4,1 por cada 100.000 habitantes (datos ajustados de acuerdo a los datos del periodo 2016-2022) (4).

De acuerdo a un estudio publicado en 2022, el cual examina la prevalencia de neoplasias mieloides en España durante el período 2002-2013 y se fundamenta en los datos proporcionados por la Red Española de Registros de Cáncer, se estima que la incidencia de la LMA en España en el año 2021 alcanzó un valor de 3,91. (IC95%: 3,79 a 4,02) (5).



En las últimas décadas, los avances logrados en la identificación y análisis de determinadas alteraciones citogenéticas y moleculares han posibilitado la clasificación de varios subgrupos y entidades, cada uno con un pronóstico significativamente diverso (6,7,8).

Utilizando las técnicas de citogenética y de hibridación in situ fluorescente (FISH), durante la década pasada se propusieron y validaron diversas clasificaciones pronósticas. Entre todas ellas, la clasificación del Medical Research Council británico es la más reconocida (9).

La adopción de técnicas avanzadas para el análisis de la expresión génica, como los microarrays, la hibridación genómica comparativa (CGH) y la secuenciación del genoma completo (WGS), ha enriquecido significativamente el estudio genético de la célula tumoral. Esta evolución metodológica ha permitido la identificación de múltiples mutaciones en las leucemias agudas, tanto en aquellas con alteraciones citogenéticas detectables como en las que no presentan tales alteraciones. Este avance ha sido especialmente crucial para la subclasificación pronóstica de las LMA con cariotipo normal (10,11). Tras confirmar la relevancia pronóstica de estas mutaciones, la Red Europea de Leucemia (European Leukemia Net, ELN) actualizó su clasificación previa para incorporar dichas mutaciones en subgrupos de riesgo, los cuales anteriormente se fundamentaban únicamente en datos citogenéticos. (8). La identificación de nuevas mutaciones ha alterado significativamente el valor pronóstico de aquellas previamente conocidas, redefiniendo así nuestra comprensión de su impacto en el curso de la enfermedad.

Las mutaciones somáticas son fundamentales en el desarrollo de la LMA. Aunque factores como el estado epigenético de las células leucémicas, el microambiente de la médula ósea, la salud de las células hematopoyéticas normales, entre otros, desempeñan roles cruciales en la biología de la leucemia, las mutaciones somáticas representan un aspecto que puede ser evaluado con relativa facilidad mediante técnicas actuales. La LMA emerge de la adquisición secuencial de mutaciones somáticas en células madre y progenitoras hematopoyéticas capaces de autorenovarse y propagar el clon neoplásico. Las mutaciones iniciadoras promueven un clon expandido de células, visible en la sangre periférica, conocido como hematopoyesis clonal, una condición premaligna que se vuelve más prevalente con el envejecimiento. Aunque ciertas mutaciones, como las presentes en DNMT3A, TET2, y ASXL1, son habituales en la hematopoyesis clonal y parecen ser eventos tempranos en la leucemogénesis, otras, incluyendo las mutaciones en FLT3, NRAS, y RUNX1, tienden a ocurrir más adelante en la evolución de la leucemia. Las combinaciones específicas de mutaciones que conducen a la leucemogénesis son resultado de la cooperación biológica y la exclusividad mutua entre los genes mutados. (7,12,13).

Entre las mutaciones identificadas en la LMA con cariotipo normal, la mutación en el gen FLT3 (13q12) es una de las más reconocidas, estando presente en aproximadamente un 30% de los casos de LMA de nuevo diagnóstico. (14,15).

FLT3 es un receptor de tirosina quinasa expresado en células hematopoyéticas inmaduras. La activación constante de la tirosina quinasa del receptor FLT3 puede ocurrir por dos mecanismos principales: la duplicación interna en tándem (ITD) de aminoácidos dentro del dominio yuxtamembrana del receptor, o mediante mutaciones puntuales en el dominio de la segunda tirosina quinasa (TKD, Tyrosine Kinase Domain). Aproximadamente dos tercios de los pacientes con mutaciones en FLT3 presentan el subtipo ITD, el cual está asociado a un pronóstico adverso y una alta tasa de recaída. Por otro lado, el 7,7% de los pacientes presentan el subtipo FLT3-TKD, cuyo pronóstico es objeto de debate, aunque generalmente se considera más favorable (16,17).

Esta mutación en FLT3 se ha convertido en un objetivo clave para las nuevas terapias dirigidas específicamente al subgrupo de LMA FLT3+. A pesar de los significativos avances logrados en el diagnóstico y tipificación de la LMA, el tratamiento de esta enfermedad (con la notable excepción de la LMA promielocítica) ha permanecido prácticamente inalterado durante las últimas cuatro décadas. Las terapias dirigidas ofrecen una promesa de cambio, apuntando a mejorar las tasas de supervivencia y la calidad de vida de los pacientes mediante la focalización en las características genéticas específicas de sus leucemias.

El tratamiento estándar de las LMA continúa basándose en regímenes de quimioterapia intensiva de inducción, los cuales integran antraciclinas y citarabina, seguidos por ciclos de quimioterapia de consolidación con citarabina a dosis intermedia o alta. Estos pueden o no ser complementados con un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), dependiendo del grupo de riesgo del paciente. Recientemente, se ha establecido como estándar la inclusión del inhibidor de quinasa midostaurina en el tratamiento de primera línea para pacientes con LMA que presentan la mutación FLT3 (18). Sin embargo, estos protocolos no son adecuados para pacientes de edad muy avanzada o aquellos con comorbilidades significativas, lo que subraya la necesidad de estrategias terapéuticas alternativas para estos grupos de pacientes (19).

El objetivo del tratamiento de la LMA en pacientes jóvenes es siempre la curabilidad y el TPH alogénico sigue consolidado como la terapia de intensificación, tanto para pacientes de alto riesgo en primera remisión completa, como para el tratamiento de rescate de segunda línea o de aquellos pacientes refractarios a quimioterapia.

Para pacientes mayores que no son candidatos a tratamientos quimioterápicos intensivos o que presentan características citogenéticas desfavorables, las opciones terapéuticas son limitadas y los resultados, frecuentemente insatisfactorios. Las guías internacionales sugieren, para este grupo de pacientes, el uso de agentes hipometilantes como la decitabina o la azacitidina en combinación con venetoclax, dosis bajas de citarabina, o la mejor opción de tratamiento de soporte, que puede incluir o no el uso de hidroxiurea con fines citolíticos. Sin embargo, el pronóstico desfavorable de la LMA en esta población subraya una urgente necesidad médica aún no satisfecha y representa un campo activo de investigación clínica, con varios tratamientos innovadores actualmente en etapas de ensayo clínico (19,20).

Persiste una necesidad de desarrollar nuevos tratamientos para la LMA, enfocándose en terapias dirigidas que ataquen nuevas dianas moleculares y que ofrezcan mejoras significativas en los resultados comparados con los alcanzados por la quimioterapia tradicional. Esta demanda subraya la importancia de la investigación continua y la innovación en el campo de la hematología para encontrar soluciones más eficaces y menos tóxicas para los pacientes afectados por esta compleja enfermedad.

## Quizartinib (Vanflyta®) (21)

Quizartinib está indicado, en combinación con quimioterapia estándar de inducción con citarabina y antraciclina y con quimioterapia estándar de consolidación con citarabina, seguido de terapia de mantenimiento con quizartinib en monoterapia, para pacientes adultos con LMA de nuevo diagnóstico que sea FLT3-ITD positiva.

La forma farmacéutica es comprimido recubierto. Se comercializa en dos dosis: 17,7 mg y 26,5 mg por comprimido.

Únicamente se debe iniciar el tratamiento con Quizartinib si el intervalo QT corregido mediante la fórmula de Fridericia (QTcF) es  $\leq 450$  ms. Quizartinib se debe administrar en combinación con quimioterapia estándar a una dosis de 35,4 mg ( $2 \times 17,7$  mg) una vez al día durante dos semanas en cada ciclo de inducción. Para los pacientes que alcancen remisión completa (RC) o remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi), quizartinib se debe administrar a una dosis de 35,4 mg una vez al día durante dos semanas en cada ciclo de quimioterapia de consolidación, seguido de una terapia de mantenimiento con quizartinib en monoterapia que se iniciará a una dosis de 26,5 mg una vez al día. Después de dos semanas, la dosis de mantenimiento se debe aumentar a 53 mg ( $2 \times 26,5$  mg) una vez al día si el QTcF es  $\leq 450$  ms. La terapia de mantenimiento en monoterapia se puede continuar durante un máximo de 36 ciclos.

## Farmacología (21)

Quizartinib es un inhibidor del receptor tirosina quinasa FLT3. Quizartinib y su metabolito principal, AC886, se unen de forma competitiva al lugar de unión de adenosina trifosfato (ATP) de FLT3 con gran afinidad. Quizartinib y AC886 inhiben

la actividad de quinasas de FLT3, impidiendo la autofosforilación del receptor y, por tanto, inhibiendo la señalización adicional posterior del receptor FLT3 y bloqueando la proliferación celular dependiente de FLT3-ITD.

## Eficacia (22,23,24)

La eficacia y seguridad de quizartinib en el tratamiento de la LMA se fundamenta principalmente en el estudio de fase III QuANTUM-First, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Este estudio comparó quizartinib con placebo en pacientes adultos de entre 18 y 75 años con LMA FLT3-ITD+ recién diagnosticada.

El objetivo principal del estudio QuANTUM-First fue comparar el efecto de quizartinib frente a placebo (administrados junto con la quimioterapia estándar de inducción y consolidación, seguido de su uso como terapia de mantenimiento hasta 36 ciclos) en la SG de pacientes con LMA recién diagnosticada portadores de mutaciones FLT3-ITD.

Se aleatorizó a 539 pacientes en una proporción de 1:1 para que recibieran quizartinib (35,4 mg diarios) o placebo durante dos semanas en cada ciclo de tratamiento, en combinación con la quimioterapia estándar, que incluye una fase de inducción seguida de una fase de consolidación para aquellos pacientes que mostraran respuesta. Esto fue seguido por una terapia de mantenimiento con quizartinib como monoterapia, administrando 26,5 mg diarios durante las primeras dos semanas y aumentando a 53 mg diarios posteriormente, o placebo. Este régimen se mantuvo por un máximo de 36 ciclos de tratamiento, con cada ciclo teniendo una duración de 28 días.

Los pacientes fueron tratados con hasta dos ciclos de quimioterapia de inducción, que incluyeron daunorubicina o idarubicina administrada durante los primeros tres días, complementada con citarabina durante una semana. Tras alcanzar la remisión, el tratamiento prosiguió con hasta cuatro ciclos de quimioterapia de consolidación y/o trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). La fase de consolidación se caracterizó por la administración de citarabina en los días 1, 3 y 5 de cada ciclo. Aquellos pacientes elegidos para el TCMH interrumpieron su participación en el tratamiento del estudio una semana antes de comenzar el régimen de acondicionamiento.

Los principales criterios de inclusión de la fase de inducción fueron los siguientes:

- Adultos con edades comprendidas entre 18 y 75 años.
- Diagnóstico reciente de LMA primaria, con documentación morfológica, o LMA secundaria originada por un síndrome mielodisplásico o una neoplasia mieloproliferativa, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2008, evaluado en el momento del cribado.
- Detección de una mutación activadora FLT3-ITD en la médula ósea, con una proporción alélica de FLT3-ITD sobre el total de FLT3 igual o superior al 3%.
- Clasificación en el estado funcional 0-2, según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
- Capacidad para someterse a quimioterapia de inducción y consolidación estándar.
- Funcionamiento adecuado de los riñones y el hígado.

Los criterios de inclusión para la fase de consolidación incluyeron:

- Haber logrado una RC o una RCi al finalizar la fase de inducción, según los análisis del laboratorio local.
- La capacidad para iniciar la fase de consolidación dentro de los 60 días posteriores al primer día del último ciclo de inducción.

Para la fase de mantenimiento, los criterios fueron:

- No presentar enfermedad de injerto contra receptor (GVHD) activa y aguda de grado 3 o mayor.
- No haber comenzado tratamiento para GVHD activa en los últimos 21 días, aunque la profilaxis estaba permitida.

- Confirmación de un porcentaje de blastos inferior al 5% en el aspirado de médula ósea más reciente, de acuerdo con los resultados del laboratorio local y realizado dentro de los 28 días anteriores al primer día del ciclo 1 de la terapia de continuación.
- Un recuento absoluto de neutrófilos superior a  $500/\text{mm}^3$  y un recuento de plaquetas superior a  $50.000/\text{mm}^3$  sin necesidad de soporte transfusional de plaquetas en las 24 horas previas al inicio del ciclo 1 día 1 de la terapia de continuación.
- Capacidad para iniciar la fase de mantenimiento dentro de los 60 días siguientes al día 1 del último ciclo de consolidación.

Los principales criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Diagnóstico de leucemia promielocítica aguda (APL) según la clasificación franco-americano-británica M3 o la clasificación de la OMS de APL con la translocación  $t(15;17)(q22;q12)$  o leucemia positiva para BCR-ABL (es decir, leucemia mielógena crónica en crisis blástica).
- Un diagnóstico de LMA secundaria a la exposición previa a quimioterapia o radioterapia administradas para otras neoplasias.
- Cualquier tratamiento previo para la LMA.
- Antecedentes de leucemia del sistema nervioso central (SNC), incluyendo la presencia de blastos de LMA en el líquido cefalorraquídeo; se recomendaba realizar una punción lumbar a los sujetos con síntomas de leucemia del SNC para descartar la infiltración extramedular del SNC.
- Historial de otras malignidades, con la excepción de cáncer de piel no melanoma que haya sido tratado de manera adecuada, enfermedad in situ tratada de forma curativa, u otros tumores sólidos tratados de manera curativa sin evidencia de enfermedad por al menos 2 años.
- Presencia de enfermedad cardiovascular significativa o no controlada.
- Infección sistémica, ya sea aguda o crónica, fúngica, bacteriana, o viral, que no esté bien controlada con terapia antifúngica, antibacteriana, o antiviral.

La aleatorización se realizó en una proporción de 1:1 para recibir quizartinib o placebo. Hubo tres criterios de estratificación: la región geográfica (Norteamérica, Europa, Asia/Otras regiones), la edad (menores de 60 años, 60 años o más) y el recuento de glóbulos blancos al momento de diagnosticar la LMA.

El periodo de tratamiento con el fármaco en estudio estaba planeado para extenderse hasta 42 ciclos, cubriendo las fases de inducción, consolidación y continuación del tratamiento. La permanencia de los sujetos en el estudio estaba prevista hasta que ocurriera alguno de los siguientes eventos: fallecimiento del participante, retiro voluntario del consentimiento por parte del sujeto, pérdida del seguimiento del participante, o el cierre oficial del estudio, dependiendo de cuál sucediera primero.

La variable principal de eficacia fue la SG, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

La variable secundaria supervivencia libre de eventos (SLE), evaluada por un Comité de Revisión Independiente (IRC, por sus siglas en inglés), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha más temprana que ocurra alguna de los siguientes eventos:

- Enfermedad refractaria o el fracaso del tratamiento, se determinan al final de la fase de inducción y se definen como la ausencia de RC o RCi durante la fase de inducción; presencia de menos del 5% de blastos si hay bastones de Auer positivos; o la aparición o empeoramiento de enfermedad extramedular.

- Recaída después de alcanzar RC o RCi se caracteriza por tener un porcentaje igual o superior al 5% de blastos en el aspirado de médula ósea y/o biopsia, no atribuible a otras causas; reaparición de blastos leucémicos en la sangre periférica y/o el surgimiento de leucemia extramedular; o la presencia de bastones de Auer.
- Muerte por cualquier causa en cualquier momento del estudio

Otras variables secundarias incluyeron:

- Tasa de Remisión Completa Compuesta (RCc): Esta se refiere al porcentaje de participantes que alcanzan una Remisión Completa (RC) o una Recuperación incompleta del hemograma (RCi) al concluir la fase de inducción, identificada como RC+RCi.
- Porcentaje de Participantes Alcanzando RCc con Negatividad para la Enfermedad Residual Mínima (MRD) FLT3-ITD: Este porcentaje indica la proporción de individuos que logran una RCc mientras presentan ausencia de MRD FLT3-ITD, medida al final de la etapa de inducción.
- Tasa de RC: Corresponde al porcentaje de participantes que logran una RC al terminar la fase de inducción.
- Porcentaje de Participantes Alcanzando RC con Negatividad para MRD FLT3-ITD: Se refiere a la proporción de sujetos que alcanzan una RC, evidenciando ausencia de MRD FLT3-ITD al finalizar la fase de inducción.

Para controlar la tasa de error tipo I para las variables de eficacia principal y secundarias, se implementó una estrategia de control jerárquico ordenado de manera secuencial. En primer lugar, se evaluó la SG en la población según la intención de tratar (ITT), utilizando un criterio de significancia estadística con un valor alfa bilateral de 0,05. Solo si esta evaluación resultaba estadísticamente significativa, se procedía a realizar un análisis estadístico de la SLE, según lo evaluado por el Comité de Revisión Independiente (IRC), siguiendo las directrices establecidas para la LMA por la FDA en 2020 (25) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2023 (26), en la población ITT.

Las características demográficas y basales de los sujetos analizados en la población ITT reflejan fielmente las de una población típica de pacientes recién diagnosticados con LMA y la mutación FLT3-ITD (+). Al comparar las características basales de la LMA entre los grupos de tratamiento con quizartinib y placebo, se observó una generalidad en la comparabilidad. En ambos grupos, la mayoría de los participantes fueron clasificados con un riesgo citogenético intermedio o desfavorable, representando esto el 80,6% (216 sujetos) en el grupo de quizartinib y el 81,2% (220 sujetos) en el grupo placebo. El 72,4% de los pacientes presentaba un riesgo citogenético basal intermedio.

En cuanto a la frecuencia de alelos variantes de FLT3-ITD (VAF), el 35,6% de los pacientes presentaban una VAF del 3-25%, mientras que el 52,1% tenía una VAF superior al 25-50%, y el 12,1% presentaba una VAF superior al 50%. La edad mediana de los sujetos fue de 56 años, con un 59,9% de los sujetos siendo menores de 60 años, un 40,1% entre 60 y 64 años, y un 25% de 65 años o mayores. Las mujeres constituyeron el 54,4% de los participantes y el 59,7% se identificaron como de raza blanca. Respecto al estado funcional según el ECOG, el 34,3% de los sujetos tuvo un puntaje de 0, el 50,1% tuvo ECOG 1 y el 15,4% ECOG 2.

Durante la fase de inducción del estudio, se observó que el 34,7% de los participantes discontinuó el tratamiento, con una distribución idéntica entre los grupos de quizartinib y placebo, aunque por razones diferentes. La principal causa de discontinuación fue la enfermedad refractaria, representando el 43% en el grupo de quizartinib en comparación con el 75% en el grupo de placebo. Los eventos adversos también contribuyeron significativamente a la discontinuación, con un 30% en el grupo de quizartinib frente a un 12% en el grupo de placebo.

Tras superar la fase de inducción, el 65,3% de los sujetos avanzó a la fase de consolidación en ambos brazos del estudio. En esta etapa, el 21,5% de los pacientes en el grupo de quizartinib y el 31,0% en el grupo de placebo discontinuaron el tratamiento.

El estudio logró su objetivo principal, demostrando una mejora estadísticamente significativa en la SG para el grupo tratado con quizartinib en comparación con el grupo de placebo, con un Hazard Ratio (HR) de 0,776 (IC95%: 0,615 a 0,979) y un valor p bilateral de 0,03. Al momento de analizar los datos, se registraron 133 (49,6%) muertes en el grupo de quizartinib y 158 (58,3%) en el grupo de placebo. La mediana del seguimiento fue de 39,2 meses (IC95%: 37,2 a 41,5 meses) para el grupo de quizartinib (véase la tabla 1).

La curva de Kaplan-Meier (véase figura 1) mostró una meseta más elevada para el grupo de quizartinib, con un 49,9% (IC95%: 43,7 a 55,9) de pacientes sobreviviendo a los 3 años, en comparación con el 41,1% (IC95%: 35,0 a 47,0) en el grupo de placebo. Al inicio de la curva de SG (hasta aproximadamente 5 meses), se observó un cruce de curvas a favor del grupo de placebo, que se estabilizó después de los 6 meses. Se notó un mayor número de muertes tempranas, es decir, dentro de los 30 o 60 días desde el inicio del medicamento del estudio, en el grupo de quizartinib comparado con el placebo. Específicamente, 20 (7,5%) sujetos en el grupo de quizartinib y 13 (4,9%) en el grupo de placebo fallecieron dentro de los 60 días del inicio del tratamiento, de estos, 15 (5,7%) y 9 (3,4%) respectivamente, murieron dentro de los 30 primeros días.

Los datos sobre la SG se consideraron suficientemente maduros con un seguimiento de más del 96% de los sujetos en ambos grupos, incluyendo a aquellos que discontinuaron el estudio.

Tabla 1. Resultados de eficacia de QuANTUM-First (población ITT)

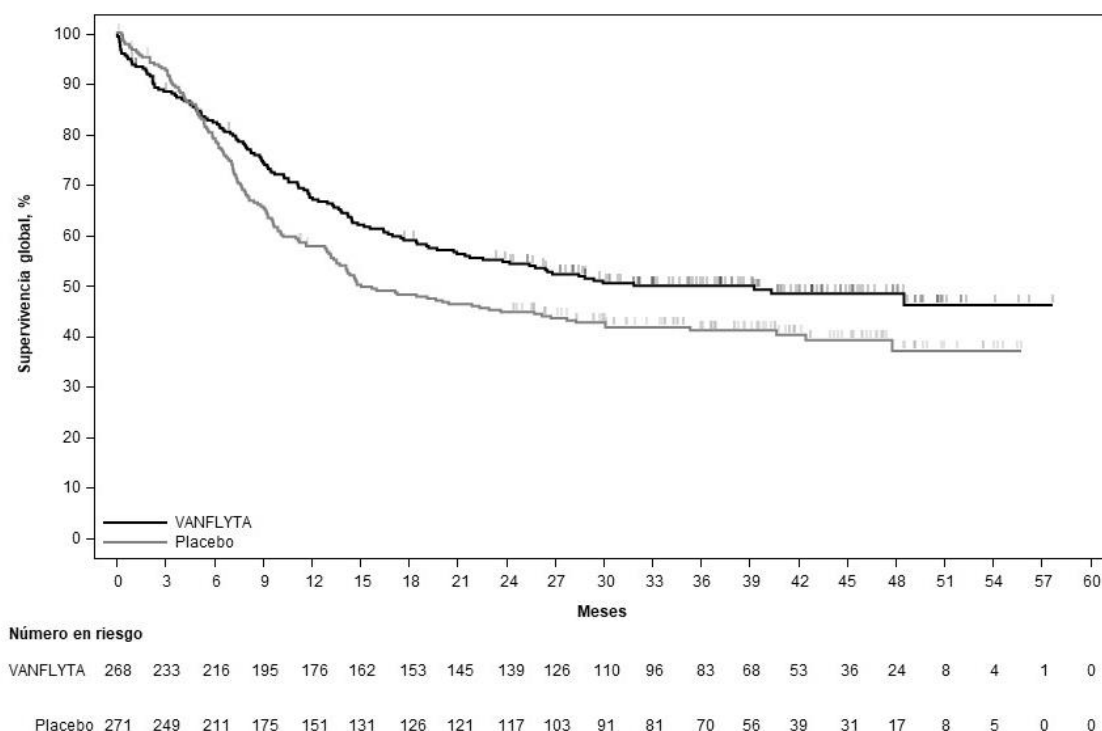
|                                                               | Quizartinib<br>N=268  | Placebo<br>N=271   |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|
| Variable principal: SG (meses)                                |                       |                    |
| Mediana (IC95%) <sup>a</sup>                                  | 31,9 (21,0 a NE)      | 15,1 (13,2 a 26,2) |
| HR <sup>b</sup> en relación con placebo (IC95 %)              | 0,776 (0,615 a 0,979) |                    |
| Valor p (prueba de rango logarítmico estratificado bilateral) | 0,0324                |                    |
| Tasa de SG (%) (IC95%) <sup>a</sup>                           |                       |                    |
| 12 meses                                                      | 67,4 (61,3 a 72,7)    | 57,7 (51,6 a 63,4) |
| 24 meses                                                      | 54,7 (48,4 a 60,5)    | 44,7 (38,7 a 50,6) |
| 36 meses                                                      | 49,9 (43,7 a 55,9)    | 41,1 (35,0 a 47,0) |
| 48 meses                                                      | 48,4 (41,9 a 54,5)    | 37,0 (29,8 a 44,2) |

IC = intervalo de confianza; NE = no estimable

<sup>a</sup> Estimación de Kaplan-Meier

<sup>b</sup> El hazard ratio (HR) se basó en el modelo de regresión de Cox estratificado.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global en QuANTUM-First



Los análisis de subgrupos predefinidos para la SG se basaron en factores demográficos (edad, sexo, raza y región geográfica) y características de la enfermedad al inicio (puntuación basal ECOG, recuento de glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés) en el momento del diagnóstico, elección de antraciclina durante la fase de inducción, puntaje de riesgo citogenético de la LMA, variante alélica de FLT3-ITD en la aleatorización y estado de la mutación NPM1). Los resultados de estos análisis se ilustran en el forest plot incluido en la figura 1 del anexo.

Se observó que los sujetos con un valor alto de WBC, las curvas de Kaplan-Meier (Figuras 2 y 3 del anexo) mostraron una clara separación entre los 2 grupos de tratamiento a favor de quizartinib, con un HR de 0,621 (IC95%: 0,451 a 0,855).

Respecto a los resultados de las variables secundarias, el resultado del análisis de la SLE se basó en la respuesta de RC evaluada por IRC. Siguiendo las directrices de la FDA para la LMA (25), el fracaso del tratamiento de inducción se definió como la incapacidad de alcanzar una RC dentro de los 42 días posteriores al inicio del último ciclo de quimioterapia de inducción. De acuerdo con esta definición, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la SLE entre los grupos de tratamiento con quizartinib y placebo (HR=0,916; IC95%: 0,754 a 1,114; p=0,2371), como se muestra en las tablas 2 y 3.

Los análisis de sensibilidad y suplementarios para la SLE se basaron en la evaluación de la RC o la RCc durante la fase de inducción. Estos análisis se realizaron sin considerar la ventana específica de 42 días, sino hasta el día 56 desde el inicio del último ciclo de quimioterapia de inducción, de acuerdo con el protocolo del estudio. Estos análisis adicionales ofrecen una perspectiva más amplia sobre la eficacia del tratamiento, tomando en cuenta otros marcos temporales para evaluar la respuesta al tratamiento. Se consideró que el momento más relevante sería el de 56 días, lo que mostró un efecto más consistente en los análisis exploratorios.

Para el análisis de la SLE usando la definición de fallo del tratamiento de inducción como no haber alcanzado la RC al final de la fase de inducción, se observa una diferencia estadísticamente significativa, aunque está cerca del límite de la

significancia (HR=0,818; IC95%: 0,669 a 0,999; p=0,0323). La mediana de SLE fue de 5 meses (IC95%: 1,8 a 9 meses) en el grupo de quizartinib, comparado con 3,4 meses (IC95%: 1,7 a 5,5 meses) en el grupo de placebo.

Usando la definición original del protocolo de fallo del tratamiento de inducción, es decir, no haber alcanzado la RCc al final de la fase de inducción, la mediana de SLE fue de 11,9 meses (IC95%: 8,1 a 16,5 meses) en el grupo de quizartinib y de 5,7 meses (IC95%: 4,0 a 6,9 meses) en el grupo placebo (HR [IC95%] = 0,729 [0,592 a 0,897], p = 0,0031).

Tabla 2. Análisis de la supervivencia libre de eventos - evaluación IRC (población ITT)

| Estadísticas                                                   | Quizartinib<br>N=268 | Placebo<br>N=271 | Análisis (Quizartinib vs.<br>Placebo) |
|----------------------------------------------------------------|----------------------|------------------|---------------------------------------|
| Sujetos (%) con eventos                                        | 198 (73,9)           | 213 (78,6)       | —                                     |
| Enfermedad refractaria                                         | 136 (50,7)           | 131 (48,3)       | —                                     |
| Recaída                                                        | 30 (11,2)            | 53 (19,6)        | —                                     |
| Muerte                                                         | 32 (11,9)            | 29 (10,7)        | —                                     |
| Sujetos (%) sin eventos<br>(censurados)                        | 70 (26,1)            | 58 (21,4)        | —                                     |
| Sin evaluación de respuesta<br>post-basal, sin fecha de muerte | 1 (0,4)              | 1 (0,4)          | —                                     |
| Tuvo RC, sin recaída, sin fecha<br>de muerte                   | 69 (25,7)            | 57 (21,0)        | —                                     |
| Prueba de log-rank<br>estratificada*                           | —                    | —                | 0,2371                                |
| Razón de riesgo (relativa al<br>placebo)                       | —                    | —                | 0,916                                 |
| Intervalo de confianza del 95%                                 | —                    | —                | (0,754 a 1,114)                       |

\*El valor p es bilateral.

Tabla 3. Análisis de la supervivencia libre de eventos - evaluación IRC (población ITT)

| Estadísticas                   | Quizartinib<br>N=268 | Placebo<br>N=271   | Análisis (Quizartinib vs.<br>Placebo) |
|--------------------------------|----------------------|--------------------|---------------------------------------|
| Mediana de SLE (meses)         | 0,03                 | 0,71               | —                                     |
| Intervalo de confianza del 95% | (0,03 a 0,95)        | (0,03 a 3,42)      | —                                     |
| Tasa de SLE (%) (IC95%) a los: |                      |                    |                                       |
| 2 meses                        | 43,1 (37,1 a 48,9)   | 48,5 (42,4 a 54,3) | —                                     |
| 6 meses                        | 40,0 (34,1 a 45,8)   | 35,5 (29,7 a 41,2) | —                                     |
| 12 meses                       | 34,2 (28,5 a 40,0)   | 25,0 (19,9 a 30,4) | —                                     |
| 18 meses                       | 30,5 (24,9 a 36,1)   | 22,9 (17,9 a 28,2) | —                                     |
| 24 meses                       | 26,9 (21,6 a 32,5)   | 20,7 (15,9 a 25,9) | —                                     |
| 30 meses                       | 25,4 (20,2 a 31,0)   | 20,2 (15,5 a 25,4) | —                                     |

|          |                    |                    |   |
|----------|--------------------|--------------------|---|
| 36 meses | 24,1 (18,8 a 29,7) | 19,2 (14,5 a 24,3) | — |
|----------|--------------------|--------------------|---|

Debido a que el análisis de la SLE según los criterios de la FDA no fue estadísticamente significativo, no se continuó con las pruebas jerárquicas formales. Por lo tanto, los resultados de las otras variables secundarias de eficacia solo deben considerarse descriptivos. Véase los resultados en la tabla 2 del anexo.

## Seguridad

El perfil de seguridad de quizartinib se estableció a través de la evaluación de los datos de seguridad obtenidos del estudio clínico pivotal de fase III QuANTUM-First, complementado con un análisis agrupado de datos de seguridad provenientes de este y otros nueve estudios clínicos en LMA, sumando un total de 1081 pacientes. Estos estudios incluyeron dos enfocados en LMA recién diagnosticada con mutación FLT3-ITD (+) y siete en LMA recidivante o refractaria con la misma mutación.

En el estudio QuANTUM-First la mediana de la duración del tratamiento total fue de 75 días para quizartinib y 66,5 días para el placebo. Aproximadamente el 44% de los sujetos tratados con quizartinib lo recibieron como monoterapia durante la fase de mantenimiento del estudio, con una mediana de duración de tratamiento de 67 semanas. Alrededor del 30% de los pacientes (n=79) en el grupo de quizartinib fueron tratados durante más de un año.

Durante la fase de mantenimiento del estudio, los pacientes que formaban parte del grupo de tratamiento con quizartinib experimentaron una duración de tratamiento con una mediana de 16 ciclos, con un rango que iba desde 1 ciclo hasta un máximo de 36 ciclos. La distribución de la duración del tratamiento en esta fase fue variada, reflejando la adaptabilidad del régimen de tratamiento a las necesidades individuales de los pacientes:

- Un 28,4% de los sujetos recibió entre 12 y menos de 24 ciclos de tratamiento.
- El 36,2% de los pacientes fue tratado por 24 hasta 36 ciclos.
- Y el 15,5% de los participantes completó el máximo de 36 ciclos.

Teniendo en cuenta todos los estudios, la mediana de la duración del tratamiento total fue de 84 días en el conjunto de todos los pacientes con LMA.

Se observó una diferencia en las tasas de abandono y discontinuación del tratamiento entre los grupos tratados con quizartinib y con placebo. Se registró una mayor incidencia de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento (TEAEs) en el grupo de quizartinib. Concretamente, el 20,4% de los pacientes tratados con quizartinib cesaron el tratamiento debido a eventos adversos (EAs), en contraste con el 8,6% en el grupo placebo. Además, el ajuste de dosis debido a EAs se hizo necesario para el 18,9% de los pacientes en el grupo de quizartinib, frente al 6,3% en el grupo placebo.

La incidencia de EA en el estudio fue significativa, con prácticamente todos los pacientes experimentando al menos un EA de cualquier grado durante su tratamiento con quizartinib. Este alto nivel de incidencia de EA se refleja aún más en la proporción de pacientes que experimentaron eventos adversos de consideración, ya que aproximadamente el 92% de los pacientes notificaron al menos un EA de Grado 3 o superior asociado al tratamiento con quizartinib.

Los EA notificados en ambos grupos del estudio con mayor frecuencia en según las clases de sistema de órganos (SOC por sus siglas en inglés) fueron: de trastornos gastrointestinales, infecciones, trastornos generales y trastornos de la sangre.

Los TEAE más comúnmente notificados incluyeron neutropenia febril, fiebre, diarrea, baja en los niveles de potasio y náuseas, presentándose con frecuencias comparables en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, las diferencias

más notables en comparación con el grupo placebo se observaron en la neutropenia (20,4% en el grupo de quizartinib frente a 10,1% en el placebo), prolongación del QT en el electrocardiograma (ECG) (13,6% frente a 4,1%), cefalea (27,5% frente a 19,8%), disminución del recuento de neutrófilos (10,2% frente a 4,5%) y aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) (15,8% frente a 10,1%).

En cuanto a los EA de grado 3/4 más frecuentemente notificados (con una incidencia del  $\geq 10\%$ ) en el grupo de quizartinib, estos incluyeron citopenias e infecciones, siendo la neutropenia el único evento que presentó una incidencia superior al 5% en comparación con el grupo placebo (18,1% vs. 8,6%).

Respecto a los EA de especial la prolongación del QT, la elevación de las transaminasas y las infecciones fueron notificados como eventos relacionados que ocurrieron con más frecuencia con quizartinib.

Se observó un desequilibrio en los TEAE que resultaron fatales, principalmente infecciones, en las etapas iniciales del tratamiento. Hubo una incidencia más alta de TEAE que condujeron a la muerte dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del estudio en el grupo de quizartinib (11,3%) en comparación con el placebo (8,6%). De forma más específica, las muertes tempranas, definidas como aquellas que ocurren dentro de los 60 días después del inicio del tratamiento del estudio, fueron más frecuentes en el grupo de quizartinib en comparación con el grupo placebo (7,5% vs. 4,9%). La edad avanzada y un estado funcional ECOG PS más deteriorado se identificaron como factores potencialmente asociados con el incremento en las muertes tempranas observadas. Una tendencia similar con respecto a la edad avanzada y un estado ECOG peor se observó en aquellos pacientes que fallecieron tempranamente en comparación con aquellos que no, tanto en el grupo de quizartinib como en el de placebo. Estos factores se toman en cuenta de manera rutinaria al seleccionar pacientes para recibir quimioterapia intensiva. Solamente tres de las muertes fueron consideradas relacionadas directamente con el tratamiento de quizartinib por los investigadores.

La mayoría de los TEAE fueron manejables mediante ajuste de dosis o terapias de apoyo estándar.

## Discusión

La LMA es un cáncer de la sangre que se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células precursoras mieloides, principalmente en la médula ósea y a veces en la sangre. Varía ampliamente en síntomas, respuesta al tratamiento y expectativa de vida, dependiendo de diversos factores moleculares y genéticos. Un factor crítico es la mutación FLT3-ITD, presente en aproximadamente el 25-30% de los casos, que indica una alta carga tumoral, mayor riesgo de recaída y un pronóstico desfavorable, resaltando la necesidad de identificar y tratar específicamente a estos pacientes (2,15,27).

Las alternativas terapéuticas para la LMA han evolucionado significativamente en los últimos años, incluyendo el desarrollo de terapias dirigidas que apuntan específicamente a anomalías genéticas como FLT3. A pesar de los avances, la necesidad de opciones de tratamiento más efectivas y seguras para pacientes con mutaciones FLT3-ITD (+) sigue siendo crítica. Las terapias dirigidas, como los inhibidores de FLT3, han surgido como una estrategia prometedora, ofreciendo un enfoque más personalizado en el manejo de la LMA (27).

Además de la mutación FLT3-ITD, otros factores pronósticos en la LMA incluyen alteraciones genéticas como mutaciones en NPM1, CEBPA, así como alteraciones citogenéticas. La edad del paciente, el estado de salud general y las comorbilidades también juegan un papel crucial en el pronóstico y en la selección del tratamiento. Estos factores influyen no solo en la supervivencia global y libre de enfermedad, sino también en la respuesta al tratamiento y en la tolerancia a las terapias disponibles (28).

En este contexto, la autorización de terapias dirigidas, como quizartinib, representa un avance significativo en el tratamiento de la LMA, particularmente para aquellos pacientes con mutación FLT3-ITD.

El estudio QuANTUM-First se diseñó para evaluar tanto la eficacia como la seguridad de quizartinib, un inhibidor selectivo de FLT3. Este se administró en combinación con quimioterapia de inducción y consolidación, y posteriormente

como monoterapia de mantenimiento, a pacientes adultos recién diagnosticados con LMA que presentan la mutación FLT3-ITD (+). El diseño del estudio comprendió varias fases consecutivas —inducción, consolidación, mantenimiento y seguimiento a largo plazo—, lo cual permitió una evaluación de quizartinib a través de las distintas etapas del tratamiento para la LMA.

QuANTUM-First es un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, llevado a cabo en pacientes adultos, de 18 a 75 años, diagnosticados recientemente con LMA FLT3-ITD+. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir quizartinib (35,4 mg diarios, n=268) o placebo (n=271) durante dos semanas en cada ciclo de tratamiento. Esto se hizo en combinación con la quimioterapia estándar, que incluyó una fase de inducción seguida por una fase de consolidación para aquellos pacientes que mostraban respuesta, y luego se continuó con una terapia de mantenimiento con quizartinib en monoterapia (26,5 mg diarios durante dos semanas, seguido de 53 mg diarios a partir de entonces) o placebo por un máximo de 36 ciclos (28 días por ciclo). Durante la fase de inducción, los pacientes recibieron hasta dos ciclos de quimioterapia con daunorubicina (días 1, 2 y 3) o idarubicina (días 1, 2 y 3) y citarabina por 7 días. La fase posterior a la remisión consistió en hasta cuatro ciclos de quimioterapia de consolidación y/o TCMH. La quimioterapia de consolidación se administró con citarabina los días 1, 3 y 5. Los pacientes que procedieron al TCMH suspendieron el tratamiento del estudio 7 días antes del inicio del régimen de acondicionamiento.

Los criterios para incluir o excluir pacientes en este estudio se consideran apropiados, y se estima que la cohorte de participantes es representativa de un grupo de adultos relativamente sanos recién diagnosticados con LMA positiva para la mutación FLT3-ITD. Para ser seleccionados, los pacientes debían tener un ECOG y una función orgánica que les permitiera someterse a terapia de inducción y consolidación. Se definió un resultado positivo para FLT3-ITD como una proporción alélica de FLT3-ITD respecto al FLT3 total de  $\geq 3\%$  ya sea en la médula ósea o en sangre periférica. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares significativas no controladas fueron excluidos del estudio debido al riesgo de prolongación del intervalo QT.

Las características demográficas y clínicas iniciales de los pacientes mostraron un equilibrio entre los grupos de tratamiento. Aproximadamente un cuarto de los participantes tenía más de 65 años, y la distribución por edad, género y etnia fue uniforme entre ambos grupos. La mayoría de los pacientes presentaba un estado general de salud favorable, con un ECOG entre 0 y 1, y solo un 15% fue clasificado con un ECOG de 2. En cuanto a las características específicas de la LMA, ambos grupos eran comparables. El tiempo medio desde el diagnóstico hasta la inclusión en el estudio fue de alrededor de 1,8 semanas, lo cual refleja el tiempo necesario para confirmar la mutación FLT3-ITD. Cerca del 80% de los participantes en cada grupo tenían un riesgo citogenético clasificado como intermedio o desfavorable, indicando una distribución homogénea de este importante factor pronóstico.

Aproximadamente un tercio de los pacientes en ambos grupos discontinuó el tratamiento al concluir la fase de inducción. Aunque la proporción de abandonos fue similar entre los grupos, las razones para discontinuar el tratamiento variaron; en el grupo de quizartinib, más pacientes interrumpieron el tratamiento debido a EA, o tras decisiones tomadas por ellos mismos o por los investigadores.

La SG fue seleccionada como la principal variable de eficacia, considerada adecuada para demostrar el beneficio clínico en el tratamiento de primera línea de la LMA. Las variables de eficacia secundarias incluyen la SLE, RCc, RC, la RCi, y la RC con negatividad para la MRD específica de FLT3-ITD, todas las cuales se consideran criterios de valoración pertinentes y adecuados para la población de estudio.

Los resultados del estudio indicaron una mejora estadísticamente significativa en la SG de los pacientes que recibieron quizartinib en comparación con aquellos que recibieron placebo. El HR para la SG fue de 0,776, con un intervalo de confianza del 95% (0,615 a 0,979), y un valor p bilateral de 0,03, lo que demuestra la eficacia de quizartinib en prolongar la SG. Aunque la comparación directa de las medianas de SG (31,9 meses para quizartinib frente a 15,1 meses para

placebo) podría no ser del todo reveladora debido a la estabilización de las curvas de Kaplan-Meier en torno a las medianas, estas cifras no capturan completamente el efecto sostenido del tratamiento a lo largo del tiempo.

Con una mediana de seguimiento de 39,2 meses (IC95%: 37,2 a 41,5 meses) para el grupo de quizartinib, se observó una meseta más alta en la curva de supervivencia, con un 49,9% (IC95%: 43,7 a 55,9) de los pacientes vivos a los 3 años, en comparación con el 41,1% (IC95%: 35,0 a 47,0) de los pacientes en el grupo de placebo.

El deterioro inicial en la SG, evidenciado por el cruce de las curvas de supervivencia alrededor de los 5 meses y el posterior estancamiento, sugiere que la hipótesis de riesgos proporcionales no se sostiene. A pesar de esto, la prueba de log-rank mantiene su validez para contrastar la hipótesis nula de igualdad de supervivencia, incluso cuando los riesgos no son proporcionales. No obstante, la presencia de riesgos no proporcionales indica que el cociente de riesgos instantáneos (HR) puede no representar adecuadamente el efecto global del tratamiento.

Se permitió a los pacientes a recibir un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (allo-HSCT) tras lograr una RC o una RCi, conforme al protocolo. Este trasplante debía efectuarse después de la Fase de Inducción, en algún momento de la Fase de Consolidación, o bajo ciertas condiciones, dentro de los tres meses siguientes a la fase de mantenimiento. Se observó que una proporción ligeramente mayor de pacientes en el grupo de quizartinib, en comparación con el grupo placebo, procedió al allo-HSCT protocolizado después de la Fase de Inducción (102 [38,1%] pacientes en el grupo de quizartinib frente a 91 [33,6%] en el grupo placebo).

El análisis de subgrupos para la SG por sexo, raza, estado ECOG, elección de antraciclina muestra resultados consistentes, aunque los pacientes mayores (edad  $\geq 60$  años) parecen mostrar menos beneficio del tratamiento con quizartinib comparado con el placebo. No obstante, este análisis de subgrupos no tuvo el poder estadístico suficiente para obtener conclusiones sólidas y debe tenerse en cuenta como exploratorio. No obstante, se observó que en aquellos pacientes con un elevado WBC, las curvas de Kaplan-Meier, ilustradas en las figuras 2 y 3 del anexo, revelan una distinción pronunciada a favor de quizartinib en comparación con el placebo, evidenciado por un HR de 0,621 (IC95%: de 0,451 a 0,855). Este resultado destaca una mejora significativa en la supervivencia de los pacientes tratados con quizartinib dentro de este subgrupo específico, lo que sugiere que los beneficios de quizartinib son particularmente notorios en pacientes con altos recuentos de glóbulos blancos al inicio del tratamiento.

La variable secundaria de eficacia, SLE, se determinó basándose en la RC evaluada por el IRC. Para este análisis, se consideró un fracaso del tratamiento de inducción a aquellos casos en los que no se alcanzó una RC dentro de los 42 días posteriores al inicio del último ciclo de quimioterapia de inducción, de acuerdo con las directrices de la FDA para la LMA. Siguiendo esta definición, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de quizartinib y el grupo placebo. Esto puede atribuirse a los bajos valores medianos de SLE observados (0,03 meses en el grupo de quizartinib vs. 0,71 meses en el grupo placebo), lo cual es en parte resultado de la rigurosa definición de fracaso del tratamiento de inducción. Es decir, una gran cantidad de pacientes con enfermedad refractaria fueron clasificados como eventos de SLE desde el Día 1, debido al criterio de la ventana de tiempo de 42 días.

Debido a que no se demostró diferencias estadísticamente significativas en la SLE, no se pudo continuar con las pruebas jerárquicas formalmente previstas en el diseño del estudio. Como resultado, la interpretación de los datos obtenidos para las otras variables secundarias de eficacia se limita a una perspectiva descriptiva. Esto significa que, aunque estos hallazgos puedan aportar señales relevantes sobre diversos aspectos del tratamiento y su impacto en los pacientes, no es posible emitir juicios concluyentes sobre la eficacia del tratamiento basándose en estas variables secundarias.

Se analizaron las tasas de RC, la RC con negatividad para la MRD del FLT3-ITD, y la RC completa con negatividad para la MRD de FLT3-ITD tras la fase de inducción. Los resultados no mostraron diferencias numéricas significativas entre los grupos de tratamiento en estas variables. No obstante, se registró una mayor incidencia de RCi entre los pacientes tratados con quizartinib (16,8%) en comparación con aquellos en el grupo placebo (9,6%). Es importante mencionar que la RCi representa un criterio de respuesta menos riguroso debido a que no se alcanza una recuperación hematológica

completa. La importancia clínica de esta observación permanece incierta, especialmente por la mortalidad no asociada a la recaída, que se atribuyó a infecciones.

Se destacó una mejora en la SLP y en la duración de la RC para los pacientes que recibieron quizartinib, con una mediana de SLP de 39,3 meses frente a 13,6 meses, y una duración media de la RC de 38,6 meses en comparación con 12,4 meses para el grupo placebo. Sin embargo, cabe señalar que el diseño del estudio no tuvo como objetivo principal detectar diferencias en estas variables, limitando así la interpretación de la durabilidad del beneficio asociado con quizartinib.

En cuanto a la duración de la respuesta (DOR, por sus siglas en inglés), aunque la proporción de pacientes que alcanzaron una RC fue similar entre ambos grupos de tratamiento, la comparación de la DOR no se realizó de manera aleatoria y se centró únicamente en aquellos pacientes que experimentaron una remisión completa después del tratamiento.

No hubo diferencias significativas en las características demográficas y clínicas basales de los pacientes que lograron una RC entre los distintos grupos de tratamiento. Esto incluye aspectos como los grupos de riesgo citogenético, los subgrupos de la frecuencia alélica variable (VAF) de FLT3-ITD, y el estado de las mutaciones de NPM1. Adicionalmente, los análisis de sensibilidad realizados respaldan la consistencia de estos hallazgos con los resultados iniciales respecto a la DOR.

Aunque el ensayo pivotal muestra resultados positivos en su variable principal, la influencia observada en la SG no se ve reforzada por efectos significativos en marcadores farmacodinámicos relevantes como la RC o la MRD. Esta situación añade cierta incertidumbre dado que la solidez estadística de la evidencia que respalda la eficacia del tratamiento es limitada, reflejada en un valor de  $p=0,03$ . Esta circunstancia sugiere que, a pesar del resultado positivo en el objetivo principal del estudio, la ausencia de mejoras contundentes en variables secundarias clave asociadas a la dinámica de la enfermedad subraya la necesidad de interpretar los hallazgos con cautela. La relación entre la mejora en la SG y la falta de impacto en la RC o MRD plantea interrogantes sobre la relevancia clínica y el mecanismo de acción del tratamiento evaluado, destacando la importancia de considerar múltiples dimensiones de eficacia al valorar intervenciones terapéuticas.

Entre las limitaciones adicionales del estudio, se destaca la metodología utilizada para analizar las fases de inducción/consolidación y mantenimiento/continuación. Al no diferenciar de manera clara la contribución individual de cada una de estas fases al resultado general, se dificulta la interpretación de los datos y se pierde la oportunidad de entender completamente la dinámica y el impacto específico de las distintas etapas del tratamiento.

Ante las incertidumbres surgidas por las limitaciones en la interpretación de los resultados de las variables secundarias, se recurrió a la consulta de un grupo de expertos. La mayoría del grupo asesor científico consideró que el efecto observado en la SG era convincente y estaba adecuadamente respaldado por datos exploratorios, ofreciendo una visión optimista sobre los beneficios del tratamiento evaluado.

Por otro lado, una fracción minoritaria del grupo manifestó su discrepancia, argumentando que la significancia estadística alcanzada no era suficientemente robusta. Esta postura crítica destacó varios aspectos preocupantes, incluyendo:

- La unicidad del estudio pivotal: La dependencia en un solo estudio pivotal para la evidencia de eficacia plantea interrogantes sobre la generalizabilidad y la solidez de los resultados.
- Fallo en alcanzar variables secundarias planificadas: La incapacidad de cumplir con los objetivos secundarios predeterminados, especialmente en análisis ajustados por multiplicidad, sugiere limitaciones en la eficacia del tratamiento.
- Ausencia de un efecto en la negatividad MRD: La falta de impacto en la MRD negatividad cuestiona la profundidad y durabilidad de la respuesta al tratamiento.

- Toxicidad adicional considerable: Los efectos secundarios significativos, junto con una mayor tasa de mortalidad temprana.

Respecto al perfil de seguridad, la base de datos se considera aceptable para establecer el perfil de seguridad en pacientes recién diagnosticados con LMA, aunque aún es limitada para identificar eventos adversos raros.

Casi todos los participantes del estudio pivotal experimentaron al menos un EA de cualquier grado y aproximadamente el 92% tuvieron al menos un EA de grado 3 o superior con el tratamiento de quizartinib. Esto también se observó en el grupo placebo y es esperado considerando la intensiva terapia de quimioterapia de base. La mayoría de las otras categorías de TEAE se notificaron con una frecuencia numéricamente mayor en el brazo de quizartinib comparado con el placebo, en particular los TEAE asociados con la discontinuación/interrupción y los TEAEs relacionados con el tratamiento.

Los EA se notificaron más frecuentemente en las categorías de trastornos gastrointestinales, infecciones, trastornos generales y trastornos sanguíneos. Los TEAE más frecuentes en el brazo de quizartinib fueron neutropenia febril, fiebre, diarrea, hipokalemia y náuseas, todos ocurriendo con frecuencias similares en ambos brazos de tratamiento. Las diferencias más grandes comparadas con el placebo se observaron para los TEAE de neutropenia, prolongación del QT en el ECG, cefalea, disminución del recuento de neutrófilos y aumento de ALT.

La mayoría de estas toxicidades también se observaron en los estudios preclínicos, en especial la prolongación del QT y alteraciones en las enzimas hepáticas.

Los TEAE de grado 3/4 más frecuentemente notificados en el brazo de quizartinib incluyeron citopenias e infecciones, siendo la neutropenia la única con una incidencia >5% más alta en comparación con el placebo.

Una incidencia mayor de TEAE asociados con la muerte dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del medicamento de estudio se observó en el brazo de quizartinib en comparación con el placebo. Las principales causas de muerte en las fases tempranas de tratamiento fueron infecciones. Aunque solo tres muertes fueron consideradas relacionadas con el tratamiento por el investigador, para la mayoría de los pacientes se informaron EA de neutropenia e infección, lo que podría ser secundario tanto a la LMA como a la quimioterapia intensiva, pero no se puede descartar completamente que el efecto mielosupresor de quizartinib haya contribuido también.

Los EA asociados con la discontinuación del fármaco de estudio se informaron más frecuentemente para quizartinib. Las diferencias más grandes con el placebo se observaron en la fase de mantenimiento, principalmente debido a trastornos gastrointestinales y citopenias. Las reducciones de dosis se informaron principalmente debido a citopenias y prolongación del QT en el ECG.

El perfil de seguridad de quizartinib fue peor en ancianos y parecía ligeramente peor en mujeres en comparación con hombres. Los estudios de toxicología revelaron que quizartinib tiene una significativa hematotoxicidad intrínseca, además de hepatotoxicidad y renal.

En resumen, el perfil de seguridad de quizartinib refleja los riesgos conocidos asociados con el tratamiento de la LMA.

La midostaurina es un inhibidor multiquinasa de varios receptores tirosina-quinasa como son FLT3, KIT, KDR, PKC y PDGFR. Midostaurina inhibe la transducción de señales del receptor FLT3 e induce la detención del ciclo celular y la apoptosis en células leucémicas que expresan los receptores mutados FLT3 (ITD o TKD) o que sobreexpresan los receptores no mutados FLT3. Midostaurina fue autorizado en 2017 para pacientes adultos con LMA de nuevo diagnóstico con mutación FLT3, en combinación con la quimioterapia estándar de inducción (daunorubicina y citarabina) y de consolidación (altas dosis de citarabina) seguido de un tratamiento de mantenimiento en monoterapia con midostaurina en pacientes que hayan alcanzado RC (18,29).

La eficacia clínica de la midostaurina se evaluó a través del estudio RATIFY, que, a pesar de tener un diseño similar al estudio QuANTUM First, difiere en algunos aspectos en las poblaciones estudiadas. En RATIFY, los participantes eran

más jóvenes, con una mediana de edad de 47,9 años y una edad máxima de 60,9 años, comparada con la mediana de 56 años y 75 años de edad máxima en el estudio QuANTUM First. Además, el 22,6% de los pacientes en RATIFY tenían mutaciones FLT3-TKD, no consideradas en QuANTUM First. La eficacia se midió principalmente por la SG, observándose una reducción del 23% en el riesgo de muerte en el grupo tratado con midostaurina en comparación con el placebo. A 1 y 5 años, las tasas de supervivencia fueron del 76% vs. 68% y 51% vs. 43%, respectivamente, en los grupos de midostaurina y placebo. La mediana de SLE fue significativamente mayor en el grupo de midostaurina, con 8,2 meses frente a 3,0 meses en el grupo placebo (30).

En el estudio, los pacientes tratados con midostaurina mostraron un 21,6% menos riesgo de padecer un evento comparados con el grupo placebo, SLE de 26,7 meses frente a 15,5 meses en el placebo. Este dato subraya la eficacia de combinar midostaurina con quimioterapia estándar. Aunque los resultados en SG a 4 años—63,7% con midostaurina vs. 55,7% con placebo—no alcanzaron significación estadística ( $p=0,08$ ), el análisis tras censura estadística confirmó el beneficio clínico de este tratamiento (29,31).

Aunque el tratamiento del estudio RATIFY incorporó una fase de mantenimiento con un solo agente durante 12 ciclos mensuales, el valor de añadir terapia de mantenimiento sigue siendo incierto (32).

En un estudio prospectivo no aleatorizado, midostaurina también mostró un efecto beneficioso en pacientes de hasta 70 años de edad en comparación con un grupo de control histórico (33).

No existen comparaciones aleatorizadas de quimioterapia más midostaurina vs. quizartinib; las diferencias en los perfiles de seguridad podrían guiar la elección.

En la fecha de redacción de este informe de posicionamiento terapéuticos (marzo 2024), se han localizado estudios de fase III para la misma indicación objeto del informe:

- Estudio aleatorizado de fase III de crenolanib versus midostaurina administrado después de la quimioterapia de inducción y la terapia de consolidación en sujetos recién diagnosticados con leucemia mieloide aguda mutada FLT3. Actualmente en proceso de reclutado de pacientes (34).
- Estudio de fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado, de gilteritinib versus midostaurina en combinación con terapia de inducción y consolidación seguido de un año de mantenimiento en pacientes con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada o síndromes mielodisplásicos con exceso de blastos-2 (MDS-EB2) con mutaciones FLT3 elegibles para quimioterapia intensiva (HOVON 156 AML / AMLSG 28-18) (35).

## Conclusión

Los resultados del estudio QuANTUM First indican que la inclusión de quizartinib en el régimen estándar de quimioterapia mejora SG en comparación con el tratamiento exclusivo de quimioterapia convencional (HR= 0,776; IC 95%: 0,615 a 0,979) para pacientes recién diagnosticados con LMA y mutación FLT3-ITD.

Este estudio constituye un avance crucial, ya que se centra en un subgrupo específico de pacientes con LMA, quienes tradicionalmente han enfrentado un pronóstico adverso debido a la mutación FLT3-ITD.

Aunque el ensayo reveló una diferencia aproximada del 10% en la tasa de curación potencial, según se evidencia en las mesetas de las curvas de Kaplan-Meier, esta mejora no estuvo acompañada de diferencias clínicamente y estadísticamente significativas en las variables secundarias. Sin embargo, se considera que la eficacia de quizartinib para esta indicación específica ha quedado suficientemente demostrada.

La mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento con quizartinib experimentaron al menos un TEAE de grado 3 o superior. De estos, la neutropenia y la prolongación del intervalo QT fueron los eventos más comúnmente observados asociados con quizartinib. No obstante, se logró manejar la mayoría de los TEAE ajustando las dosis o mediante el uso

de terapias de apoyo convencionales. Pese a este manejo, se detectó un incremento en los TEAE fatales, principalmente infecciones, durante las etapas iniciales del tratamiento. La edad avanzada y un estado de salud deteriorado según la escala ECOG se señalaron como factores que podrían estar relacionados con las muertes tempranas observadas. A pesar de estos retos, el perfil de seguridad de quizartinib se considera aceptable y manejable.

Quizartinib se considera una opción de tratamiento superior frente al régimen estándar de quimioterapia para los pacientes recién diagnosticados con LMA y mutación FLT3-ITD. Por otro lado, la ausencia de comparaciones directas o indirectas con midostaurina impide la determinación de la superioridad de uno sobre el otro tratamiento.

## 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), Agrupación Española de Entidades de Lucha Contra la Leucemia y Enfermedades de la Sangre (AELCLÉS), 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 alternativas similares

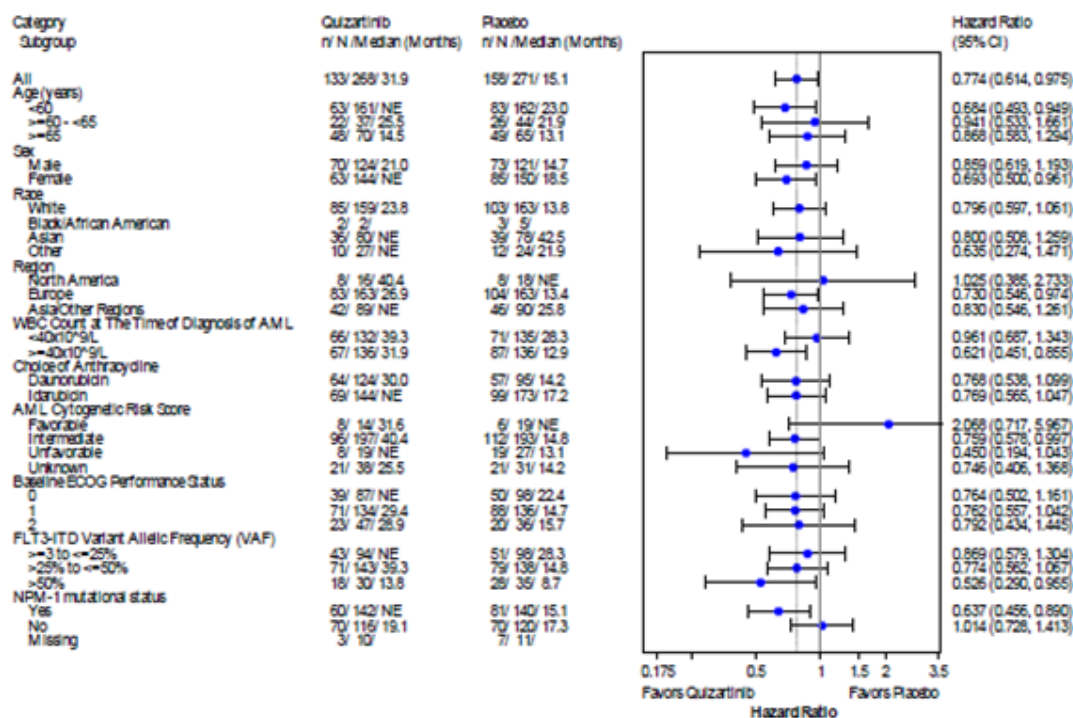
| Nombre                         | Quizartinib (21)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Midostaurina(18)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Presentación                   | Comprimidos recubiertos (17,7 y 26,5 mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Cápsula blanda (25mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Posología                      | <p>Quizartinib se debe administrar en combinación con quimioterapia estándar a una dosis de 35,4 mg (2 × 17,7 mg) una vez al día durante dos semanas en cada ciclo de inducción. Para los pacientes que alcancen remisión completa (RC) o remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi), quizartinib se debe administrar a una dosis de 35,4 mg una vez al día durante dos semanas en cada ciclo de quimioterapia de consolidación, seguido de una terapia de mantenimiento con quizartinib en monoterapia que se iniciará a una dosis de 26,5 mg una vez al día.</p> <p>Después de dos semanas, la dosis de mantenimiento se debe aumentar a 53 mg (2 × 26,5 mg) una vez al día si el intervalo QT corregido mediante la fórmula de Fridericia (QTcF) es ≤450 ms. La terapia de mantenimiento en monoterapia se puede continuar durante un máximo de 36 ciclos.</p> | <p>La dosis recomendada de midostaurina es de 50 mg por vía oral dos veces al día.</p> <p>Midostaurina se toma del día 8 al día 21 de los ciclos de quimioterapia de inducción y de consolidación y, después, en pacientes en respuesta completa, cada día en el tratamiento de mantenimiento en monoterapia hasta la recaída durante 12 ciclos de 28 días cada uno. En pacientes que reciban un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se debe suspender midostaurina 48 horas antes del inicio del tratamiento de acondicionamiento previo al TPH.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Indicación aprobada en FT o no | Indicado en combinación con quimioterapia estándar de inducción con citarabina y antraciclina y con quimioterapia estándar de consolidación con citarabina, seguido de terapia de mantenimiento con quizartinib en monoterapia, para pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico que sea FLT3-ITD positiva.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Indicado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- para pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico con mutación FLT3, en combinación con la quimioterapia estándar de inducción (daunorubicina y citarabina) y de consolidación (altas dosis de citarabina) seguido de un tratamiento de mantenimiento en monoterapia con midostaurina. en pacientes que hayan alcanzado respuesta completa;</li> <li>- en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA), mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA), o leucemia de mastocitos (LM).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Efectos adversos               | <p><b>Muy frecuentes:</b> infección del tracto respiratorio superior, infecciones por hongos, infecciones por herpes, bacteriemia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, apetito disminuido, cefalea, epistaxis, diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos, dispepsia, ALT elevada, edema en el lugar de la administración, QT largo en el electrocardiograma.</p> <p><b>Frecuentes:</b> Pancitopenia</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p><b>Muy frecuentes:</b> artralgia, cefalea, dermatitis exfoliativa, disminución de la hemoglobina, disminución de RAN, dolor de espalda, dolor en la parte superior del abdomen, dolor laríngeo, elevación de ALT, elevación de AST, enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, epistaxis, estomatitis, hemorroides, hiperhidrosis, hiperleucemia, hipernatremia, hipersensibilidad, hipotensión, infección relacionada con un dispositivo (producto sanitario), insomnio, linfopenia, náuseas, neutropenia febril, petequias, pirexia, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, vómitos, prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada.</p> <p><b>Frecuentes:</b> aumento de peso, derrame pericárdico, derrame pleural, dolor en el cuello, dolor en las extremidades, dolor óseo, edema palpebral, hipercalcemia, hipertensión, hiperuricemia, infección de vías respiratorias altas, malestar abdominal, malestar anorrectal, nasofaringitis, piel seca, queratitis, síncope, síndrome de dificultad respiratoria aguda, taquicardia sinusal, temblor, trombosis relacionada con catéter.</p> |

|                         |                         |                         |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Utilización de recursos | N/A                     | N/A                     |
| Conveniencia            | Administración vía oral | Administración vía oral |

Tabla 2. Análisis de variables de eficacia secundarias - evaluación IRC (población ITT)

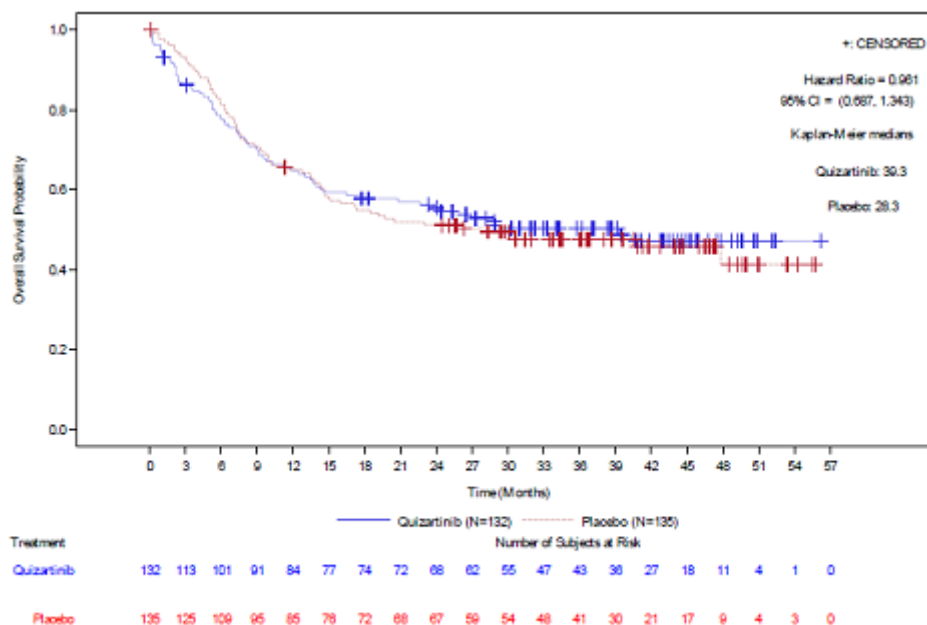
| Estadísticas                            | Quizartinib<br>N=268 | Placebo<br>N=271 |
|-----------------------------------------|----------------------|------------------|
| <b>RC</b>                               |                      |                  |
| n (%)                                   | 147 (54,9)           | 150 (55,4)       |
| IC del 95%                              | (48,7 a 60,9)        | (49,2 a 61,4)    |
| <b>RC con negatividad FLT3-ITD MRD</b>  |                      |                  |
| n (%)                                   | 54 (20,1)            | 51 (18,8)        |
| IC del 95%                              | (15,5 a 25,5)        | (14,3 a 24,0)    |
| <b>RCc (RC + RCi)</b>                   |                      |                  |
| n (%)                                   | 192 (71,6)           | 176 (64,9)       |
| IC del 95%                              | (65,8 a 77,0)        | (58,9 a 70,6)    |
| <b>RCc con negatividad FLT3-ITD MRD</b> |                      |                  |
| n (%)                                   | 66 (24,6)            | 58 (21,4)        |
| IC del 95%                              | (19,6 a 30,2)        | (16,7 a 26,8)    |
| <b>Rci</b>                              |                      |                  |
| n (%)                                   | 45 (16,8)            | 26 (9,6)         |
| IC del 95%                              | (12,5 a 21,8)        | (6,4 a 13,7)     |
| <b>Rci con negatividad FLT3-ITD MRD</b> |                      |                  |
| n (%)                                   | 12 (4,5)             | 7 (2,6)          |
| IC del 95%                              | (2,3 a 7,7)          | (1,0 a 5,2)      |

Figura 1. Forest plot para la SG (población ITT)



AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; *FLT3*-ITD = FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication; ITT = intent-to-treat; NE = not estimable; NPM1 = nucleophosmin 1; OS = overall survival; WBC = white blood cell  
 Notes: Hazard ratio was obtained from unstratified Cox proportional hazard model. The dotted line indicates the hazard ratio for the overall OS analysis. Median, median OS from Kaplan-Meier analysis.  
 Data cutoff date: 13 Aug 2021

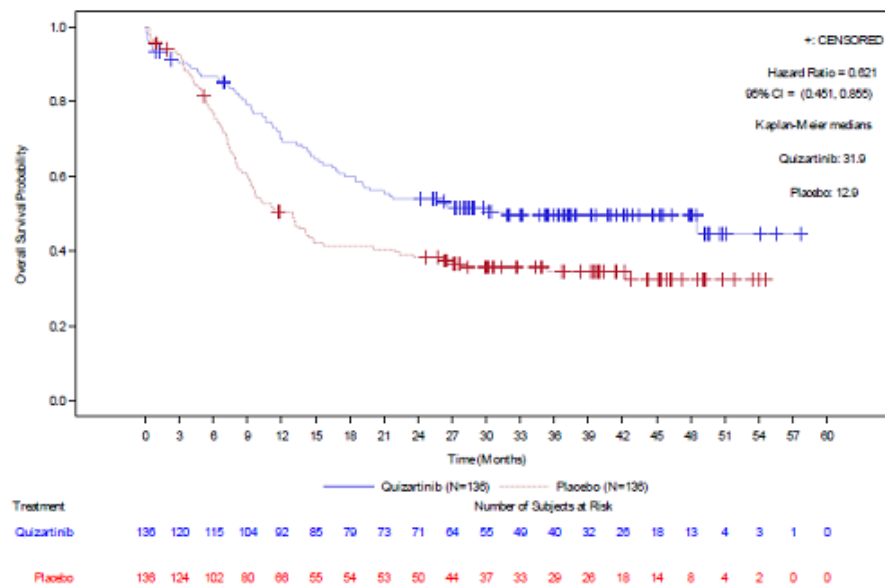
Figura 2. Kaplan-Meier de la SG en pacientes con un WBC<40 x 10<sup>9</sup>/L



CI = confidence interval

Note: Statistical model for hazard ratio: unstratified Cox proportional hazard model.

Figura 3. Kaplan-Meier de la SG en pacientes con un recuento de glóbulos blancos  $\geq 40 \times 10^9 /L$



CI = confidence interval

Note: Statistical model for hazard ratio: unstratified Cox proportional hazard model.

## Referencias

- <sup>1</sup> Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2015 Sep 17;373(12):1136-52. doi: 10.1056/NEJMra1406184.
- <sup>2</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 Jun 9;374(23):2209-2221
- <sup>3</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 Apr 30;113(18):4179-87.
- <sup>4</sup> SEER data base: Cancer Stat Facts: Leukemia — Acute Myeloid Leukemia (AML). Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html> [Acceso Marzo 2024]
- <sup>5</sup> Solans M, Sanvisens A, Ameijide A, Merino S, Rojas D, Alemán A, et al. Incidence of myeloid neoplasms in Spain (2002-2013): a population-based study of the Spanish network of cancer registries. Sci Rep. 2022 Jan 10;12(1):323.
- <sup>6</sup> Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19; 127 (20): 2391-405.
- <sup>7</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 Jun 9; 374(23):2209-2221.
- <sup>8</sup> Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al B. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022 Sep 22;140(12):1345-1377.
- <sup>9</sup> Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the united kingdom medical research council trials. Blood. 2010 22; 116(3): 354-365.
- <sup>10</sup> Li Z, Herold T, He C, Valk PJM. Identification of a 24-gene prognostic signature that improves the european leukemianet risk classification of acute myeloid leukemia: an international collaborative study. Journal of Clinical Oncology. 2013 15; 31(9): 1172-1181.
- <sup>11</sup> The Cancer Genome Atlas Research Network Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2013; 368: 2059-74.
- <sup>12</sup> Cancer Genome Atlas Research Network; Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2013 May 30;368(22):2059-74.
- <sup>13</sup> Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. Science. 2019 Nov 1;366(6465):eaan4673.
- <sup>14</sup> Kindler TL, Lipka DB, Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. Blood. 2010;116(24):5089-102
- <sup>15</sup> Gilliland, D. G., & Griffin, J. D. (2002). The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. Blood, 100(5), 1532-1542.
- <sup>16</sup> Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, Belton AA, The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. Blood. 2001;98(6):1752-9
- <sup>17</sup> Thiede C, Steudel C, Mohr B, Schaich M, Schäkel U, Platzbecker U et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. Blood. 2002; 99(12):4326-3
- <sup>18</sup> Ficha técnica de midostaurina (Rydapt®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/rydapt-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2024]
- <sup>19</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 Sep 22;140(12):1345-1377.
- <sup>20</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Version 1.2024- February 28, 2024.NCCN.org Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf) [Acceso marzo 2024]
- <sup>21</sup> Ficha técnica de quizartinib (Vanflyta®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/vanflyta-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/vanflyta-epar-product-information_es.pdf) [Acceso marzo 2024]

- <sup>22</sup> European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Vanflyta® (EMA/H/C/005910/0000). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vanflyta-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Acceso marzo 2024]
- <sup>23</sup> Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, Patkowska E, Vrhovac R, Žák P, et al; QuANTUM-First Study Group. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 May 13;401(10388):1571-1583.
- <sup>24</sup> A Phase 3, Double-Blind, Placebo-controlled Study of Quizartinib Administered in Combination With Induction and Consolidation Chemotherapy, and Administered as Continuation Therapy in Subjects 18 to 75 Years Old With Newly Diagnosed FLT3-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (QuANTUM First). Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02668653> [Acceso marzo 2024]
- <sup>25</sup> Acute Myeloid Leukemia: Developing Drugs and Biological Products for Treatment Guidance for Industry. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/140821/download> [Acceso marzo 2024]
- <sup>26</sup> EMA - Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf) [Acceso marzo 2024]
- <sup>27</sup> Kennedy VE, Smith CC. FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Key Concepts and Emerging Controversies. *Front Oncol*. 2020 Dec 23;10:612880.
- <sup>28</sup> Wang R, Xu P, Chang LL, Zhang SZ, Zhu HH. Targeted therapy in NPM1-mutated AML: Knowns and unknowns. *Front Oncol*. 2022 Sep 27;12:972606.
- <sup>29</sup> Informe de Posicionamiento Terapéutico de midostaurina (Rydapt®) en leucemia mieloblástica aguda (LMA). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-midostaurina-Rydapt-LMA.pdf> [Acceso marzo 2024]
- <sup>30</sup> Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):454-464.
- <sup>31</sup> European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Rydapt® (EMA/H/C/004095/0000). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rydapt-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rydapt-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Acceso marzo 2024]
- <sup>32</sup> Larson RA, Mandrekar SJ, Huebner LJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, et al. Midostaurin reduces relapse in FLT3-mutant acute myeloid leukemia: the Alliance CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia*. 2021 Sep;35(9):2539-2551.
- <sup>33</sup> Döhner H, Weber D, Krzykalla J, Fiedler W, Wulf G, Salih H, et al. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications. *Blood Adv*. 2022 Sep 27;6(18):5345-5355.
- <sup>34</sup> Phase III Randomized Study of Crenolanib Versus Midostaurin Administered Following Induction Chemotherapy and Consolidation Therapy in Newly Diagnosed Subjects With FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03258931> [Acceso marzo 2024]
- <sup>35</sup> A Phase 3, Multicenter, Open-label, Randomized, Study of Gilteritinib Versus Midostaurin in Combination With Induction and Consolidation Therapy Followed by One-year Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndromes With Excess Blasts-2 (MDS-EB2) With FLT3 Mutations Eligible for Intensive Chemotherapy (HOVON 156 AML / AMLSG 28-18). Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04027309> [Acceso marzo 2024]