

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda de novo que exprese CD33 previamente no tratados

IPT, 31/2019. V1

Fecha de publicación: 15 de julio de 2019[†]

La leucemia aguda mieloblástica (LAM) es la leucemia aguda más frecuente del adulto. Cada año se diagnostican en Europa unos 18.000 nuevos casos (1). La mediana de edad al diagnóstico es de 64-67 años y su incidencia aumenta con la edad. Según los datos del SEER (2) la incidencia por 100.000 habitantes es de 4,3 casos, y según la edad: 1,0 caso entre 15-19 años; 1,1 casos de los 20-24 años, 7,9 entre los 60-64 años; 12,1 a los 65-69; 18,2 entre los 70-74 años y de 28,6 entre los 80-84 años. La supervivencia a 5 años en pacientes <65 años es del 45,6% mientras que en los > 65 es del 7,1% (2). Los datos europeos de supervivencia a 5 años son similares: 15-24 años 56%, de 25-64 años 30%, mientras que en los > 65 la supervivencia es solo del 5% (3,4). Los datos de incidencia en Europa son de 3,62-3,7 casos por 100.000 habitantes (4,5).

Para la curación de la LAM, excepto para la leucemia promielocítica aguda, se requieren tratamientos intensivos que no son aplicables a pacientes de edad avanzada o con comorbilidades importantes. En el grupo de pacientes candidatos a terapia intensiva es donde está indicado gemtuzumab ozogamicina. El régimen estándar de quimioterapia para el tratamiento de la LAM es desde 1973 la combinación de daunorubicina (3 días) y citarabina (7 días) (abreviado DA) y conocido por 3+7. Tras obtener la remisión completa (RC) con el ciclo de inducción se suelen administrar 2 ciclos de consolidación para eliminar la enfermedad no detectable.

En la LAM existen varios factores pronósticos siendo la citogenética el más significativo relacionado con la leucemia y la edad el factor pronóstico más significativo relacionado con el paciente.

Para la elaboración de este informe se ha empleado el informe EPAR para Mylotarg® de la EMA (6), la ficha técnica del medicamento, las guías NCCN para LAM del 2018 (7) así como la bibliografía referenciada a lo largo del informe. No se han incluido las guías ESMO ya que son del 2013 y no incluyen la nueva información e indicación aprobadas para gemtuzumab ozogamicina (8).

GEMTUZUMAB OZOGAMICINA (MYLOTARG®)

Gemtuzumab ozogamicina es un conjugado de anticuerpo y fármaco, compuesto por un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD33 unido covalentemente a un agente citotóxico semisintético (un derivado de la calicheamicina). El término ozogamicina en los conjugados con monoclonales indica que el monoclonal está unido a un agente citotóxico de la clase de la calicheamicina. Son ejemplos de

este tipo de compuestos Mylotarg® y Besponsa® (inotuzumab ozogamicina).

Gemtuzumab ozogamicina fue autorizado por la EMA el 19/04/2018 en combinación con daunorubicina y citarabina para el tratamiento de pacientes a partir de los 15 años de edad con leucemia mieloide aguda (LMA) CD-33 positiva *de novo* no tratada previamente, excepto la leucemia promielocítica aguda. Gemtuzumab ozogamicina se debe utilizar únicamente en pacientes aptos para recibir quimioterapia de inducción intensiva. La presentación comercializada de gemtuzumab ozogamicina es un vial conteniendo 5 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión.

Un aspecto esencial del fármaco es su posología, que ha sufrido importantes cambios a lo largo de su desarrollo. Actualmente la dosis recomendada es distinta para la quimioterapia de inducción y consolidación y distinta a la recomendada previamente (ver más adelante):

Para la inducción es de 3 mg/m²/dosis (hasta un máximo de 5 mg) perfundidos durante un periodo de 2 horas los días 1, 4 y 7 del ciclo en combinación con daunorubicina (60 mg/m²/día) perfundida durante 30 minutos los días 1, 2 y 3 del ciclo, y citarabina (200 mg/m²/día) administrada mediante perfusión continua del día 1 al día 7 del ciclo. Si el paciente requiere un segundo ciclo de tratamiento de inducción, no se debe administrar gemtuzumab ozogamicina en este segundo ciclo.

Para los pacientes que alcancen la remisión completa (esto es, menos del 5% de blastos en médula ósea junto con recuperación de cifras en sangre periférica, >1.000 neutrófilos/mm³, y >100.000 plaquetas/mm³) se recomienda la administración de hasta 2 ciclos de consolidación de daunorubicina intravenosa (60 mg/m²) durante 1 día [primer ciclo] o días 1 y 2 [en el segundo ciclo] en combinación con citarabina intravenosa (1000 mg/m² cada 12 horas), perfundida durante 2 horas del día 1 al día 4 de cada ciclo, con gemtuzumab ozogamicina intravenosa (3 mg/m²/dosis) perfundidos durante 2 horas hasta una dosis máxima de un vial de 5 mg el día 1 de cada ciclo de consolidación. Para los ciclos de consolidación hay que tener en cuenta el grado de recuperación de neutrófilos y plaquetas para determinar si se debe o no administrar gemtuzumab ozogamicina en el segundo ciclo de consolidación (ver indicaciones de ficha técnica).

Se recomienda la premedicación con un corticoesteroide, antihistamínico y paracetamol 1 hora antes de la administración de gemtuzumab ozogamicina para ayudar a mejorar los síntomas relacionados con la perfusión.

En pacientes con LAM hiperleucocitaria (recuento de leucocitos ≥30.000/mm³), se recomienda reducir su cifra mediante leucaféresis, hidroxiurea oral o citarabina con o sin hidroxiurea 48 horas antes de la administración de gemtuzumab ozogamicina. En estos casos gemtuzumab ozogamicina se administrará los días 3, 6 y 9 del ciclo. Se considera día 1 al del comienzo de la hidroxiurea o de la citarabina.

Un aspecto peculiar del fármaco es la hepatotoxicidad y en particular el desarrollo de enfermedad venooclusiva hepática (EVOH). Debido al riesgo de EVOH, se deben vigilar estrechamente los signos y síntomas asociados; éstos pueden incluir elevaciones de los valores de ALT, AST, bilirrubina total y fosfatasa alcalina, que se deben controlar antes de cada dosis de gemtuzumab ozogamicina, hepatomegalia (que puede ser dolorosa), aumento rápido de peso y ascitis (ver indicaciones específicas en ficha técnica). En los pacientes que desarrollen EVOH, gemtuzumab ozogamicina debe discontinuarse.

Farmacología

Gemtuzumab ozogamicina es un conjugado de anticuerpo y fármaco que consta de tres partes: un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado tipo IgG dirigido contra el antígeno CD33 (gemtuzumab) (hP67.6; anticuerpo recombinante humanizado de clase inmunoglobulina [Ig]G4/kappa producido en cultivos de células de ratón NS0); un potente agente citotóxico derivado de la

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 2 de abril de 2019.

calicheamicina, la N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida (N-Ac-gamma calicheamicina DMH); y un enlazador, el AcBut [ácido 4-(4-acetilfenoxi) butanoico] que une covalentemente el agente citotóxico al anticuerpo monoclonal. La calicheamicina es un antibiótico antitumoral derivado de la bacteria *Micromonospora echinospora* que se encuentra en el suelo calcáreo.

El anticuerpo monoclonal hP67.6 se une a la superficie de la célula que expresa el antígeno CD33. Este no es citotóxico por sí mismo (carece de citotoxicidad mediada por células anticuerpo dependiente, y de actividad citotóxica dependiente del complemento). Después de que gemtuzumab ozogamicina se una a la diana, se internaliza por endocitosis produciéndose la liberación intracelular de N-Ac-gamma calicheamicina DMH mediante la hidrólisis del enlazador. Una vez en el interior de la célula, la N-Ac-gamma calicheamicina DMH se debe activar para poder inducir daño en el DNA. Sin esta activación el N-Ac-gamma calicheamicina DMH se une al ADN sin producir daños. La activación se produce mediante su reacción no enzimática con el glutatión dando lugar al N-Ac-ε-calicheamicina. Este último compuesto induce roturas del ADN bicatenario, provocando posteriormente la interrupción del ciclo celular y la muerte celular apoptótica (6). De esta forma el gemtuzumab ozogamicina actúa como quimioterapia inmuno-dirigida a la célula diana leucémica.

El antígeno CD33 se expresa en la superficie de células mieloides normales y leucémicas, estando presente en el 80% de las células leucémicas de la LAM, pero no en precursores normales hematopoyéticos. También se expresa en las células endoteliales sinusoidales del hígado (9) lo que podría explicar la aparición de EVOH con el empleo de gemtuzumab ozogamicina, una toxicidad peculiar de este fármaco.

Se supone que es necesaria la saturación de un alto porcentaje de sitios antigénicos de CD33 para la distribución máxima de calicheamicina en los blastos leucémicos. Varios estudios midieron la dosis de saturación de la diana (CD33) tras la administración de gemtuzumab ozogamicina en pacientes con LAM recidivante y refractaria. En todos los estudios se observó una saturación de CD33 periférica casi máxima tras la administración de gemtuzumab ozogamicina en todos los niveles de dosis de 2 mg/m² y superiores, lo que sugiere que una dosis baja de gemtuzumab ozogamicina es suficiente para cubrir todos los sitios de CD33 disponibles (6).

La farmacocinética de gemtuzumab ozogamicina se describe midiendo las características farmacocinéticas del anticuerpo (hP67.6). No se han recogido datos farmacocinéticos clínicos usando la pauta posológica fraccionada actualmente recomendada. La farmacocinética para la posología fraccionada se simuló utilizando el modelo farmacocinético poblacional. Aunque la dosis total de la pauta posológica fraccionada equivale a la mitad de la pauta posológica original (9 mg/m² frente a 18 mg/m²), el AUC total previsto de hP67.6 a lo largo del tratamiento es del 25% y la C_{máx} es del 24% de los valores para la pauta posológica original de 9 mg/m², ya que la farmacocinética no es lineal.

La semivida plasmática terminal (t_{1/2}) para hP67.6 se estimó que era de 160 horas para un paciente tipo al nivel de dosis recomendado (3 mg/m²) de gemtuzumab ozogamicina.

El comportamiento farmacocinético de gemtuzumab ozogamicina es similar en población adulta y pediátrica con LAM. No obstante, no se ha establecido la seguridad y eficacia de gemtuzumab ozogamicina en pacientes menores de 15 años por lo que no es posible realizar recomendación posológica en esta población.

Eficacia

La autorización de gemtuzumab ozogamicina (GO) se basó en los resultados del estudio pivotal aleatorizado fase III en pacientes con 50-70 años con la pauta autorizada (10), otros cuatro ensayos fase III aleatorizados abiertos en pacientes con rangos de edad más

amplios y usando diversas pautas, que se integran en un metaanálisis junto al primero, y el estudio COG AAML0531, aleatorizado abierto en pacientes pediátricos y adultos jóvenes (0-29 años).

Estudio ALFA-0701 con pacientes con LMA de novo no tratados previamente (6, 10)

Se trata de un estudio de superioridad en fase III, multicéntrico, francés (27 centros), aleatorizado y abierto, que comparaba la incorporación de gemtuzumab ozogamicina en dosis fraccionadas según la posología autorizada, a una pauta de inducción de quimioterapia clásica 3+7 (GO-DA) frente a daunorubicina y citarabina (DA).

Se incluyeron 271 pacientes entre 50 y 70 años de edad con LAM *de novo*, función cardiaca normal y estado ECOG de 0-3. Se excluyeron los pacientes con leucemia promielocítica aguda, afectación del sistema nervioso central, pacientes con LAM secundaria, infecciones graves no controladas o función hepática (ALT ≥2,5 LSN y/o bilirrubina sérica ≥2 LSN) o renal (creatinina sérica ≥2,5 LSN) alteradas.

El objetivo principal fue la supervivencia libre de eventos (SLE), evaluada por los investigadores. La SLE se definió como el tiempo desde la aleatorización a la valoración de la respuesta si no se alcanzaba la remisión completa (RC) o la remisión completa con recuperación incompleta de plaquetas (es decir, <100.000 plaquetas/mm³, RCp), o existía recidiva o muerte. Las variables secundarias incluyeron las tasas de RC y RCp, definidas siguiendo los criterios internacionales (11), la supervivencia libre de recaída (SLR), la supervivencia global (SG) y la seguridad de la combinación GO-DA frente a DA.

Gemtuzumab ozogamicina se administró a dosis de 3 mg/m² los días 1, 4 y 7 del ciclo de inducción. Se permitió un segundo ciclo de tratamiento de inducción con DA, pero sin gemtuzumab ozogamicina con independencia del grupo de aleatorización. Este segundo ciclo de inducción se administraba cuando el aspirado medular practicado en el día +15 del ciclo mostraba >10% de blastos. Los pacientes con RC o RCp recibieron tratamiento de consolidación con 2 ciclos de tratamiento que incluyeron daunorubicina y citarabina con o sin gemtuzumab ozogamicina (3 mg/m² el día 1 de cada ciclo de consolidación) de acuerdo con su aleatorización inicial. Se requería premedicación de gemtuzumab ozogamicina con dexclorfeniramina y metilprednisolona. El régimen de daunorubicina y citarabina fue el mismo en ambas ramas y consistió en: ciclo de inducción, daunorubicina 60 mg/m²/día los días 1, 2 y 3 del ciclo, con citarabina 200 mg/m²/día los días 1 al 7 del ciclo; en consolidación, daunorubicina 60 mg/m²/día el día 1 del primer ciclo y días 1 y 2 del segundo ciclo, con citarabina 1.000 mg/m²/12h los días 1 al 4 de cada ciclo de consolidación. Los pacientes que experimentaron RC con riesgo citogenético intermedio II o desfavorable también fueron elegibles para el trasplante alogénico. Se recomendó un intervalo de al menos 2 meses entre la última dosis de gemtuzumab ozogamicina y el trasplante.

Los pacientes se clasificaron en grupos de riesgo de acuerdo con citogenética, genotipo, y según los criterios del NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) y ELN (*European Leukemia Net*) del 2010. En conjunto el 59,0% y el 65,3% de los pacientes padecían una enfermedad documentada de riesgo favorable/intermedio según las clasificaciones del riesgo del NCCN y de ELN de 2010, respectivamente, y del 32,8% y 26,9% de riesgo adverso.

Los grupos de riesgo citogenético se hicieron de acuerdo con el sistema internacional para la nomenclatura de citogenética humana y se dividieron en favorable, intermedio y desfavorable. Se consideró favorable la t(8;21), inv 16 y t(16;16). Se consideró desfavorable la monosomía 5 o del(5q), la monosomía 7 o del (7q), t(6;11), t(9;22), anomalías del 3q26 excluyendo t(3;5), anomalías 11q23 excluyendo la t(9;11), y los cariotipos complejos. Se consideró grupo intermedio

al resto de anomalías y los cariotipos normales. La distribución fue: el 3,3% favorable, 66,4% intermedio y 21% desfavorable. Los pacientes de los distintos subgrupos de riesgo estuvieron bien balanceados entre ambas ramas (GO-DAS vs DA).

Los grupos de riesgo genotípico se establecieron de acuerdo con los criterios de la ELN (12). Se consideró grupo favorable a los que presentaban un cariotipo normal con mutación NPM1 sin FLT3-ITD o cariotipo normal con mutación CEBPA. El 17% de los casos pertenecieron al grupo favorable, y el 71% al desfavorable, y estuvieron bien balanceados entre ambas ramas.

Se empleó un análisis por intención de tratar modificado, definido como todos los pacientes que fueron aleatorizados a excepción de los que retiraron el consentimiento informado antes de comenzar con el tratamiento. Este análisis incluyó 271 pacientes (135 pacientes asignados a la combinación GO-DA, y 136 al DA), entre enero 2008 y noviembre del 2010. Las características de los pacientes de ambas ramas estuvieron bien balanceadas con excepción del sexo (mayor porcentaje de hombres en el grupo GO-DA, 54,8% que en el grupo de DA, 44,1%).

Resultados:

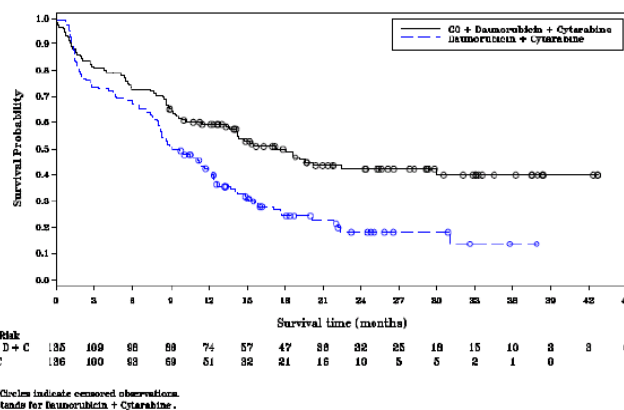
Se alcanzó el objetivo primario, al tener una SLE superior en el grupo de GO-DA frente a DA (tabla 1 y figura 1): la mediana de la SLE fue de 17,3 meses (IC del 95%: 13,4-30,0) en el grupo de GO-DA frente a 9,5 meses (IC del 95%: 8,1-12,0) en el grupo de DA; *hazard ratio* (HR) 0,562 (IC del 95%: 0,415-0,762); valor P = 0,0002 según el test de log-rank. La SLE a 3 años fue del 39,8% (IC del 95%: 62,9-49,3) en el grupo GO-DA vs 13,6% (IC del 95%: 5,8-24,8) en el DA.

Tabla 1. Resultados del estudio ALFA-0701

Estudio ALFA-0701	GO-DA	DA	HR / P
SLE a 3 años, global	39,8%	13,6%	0,562 / 0,0002
Objetivo primario			
Citogenética favorable /intermedia , Mediana de la SLE en meses	22,5	11,6	0,460 / <0,0001
Citogenética desfavorable , Mediana de la SLE en meses	4,5	2,8	1,11 / 0,715
NCCN favorable/intermedio , Mediana de la SLE en meses	20,3	12,4	0,480 / 0,0005
NCCN adverso , Mediana de la SLE en meses	8,6	7,0	0,738 / 0,211
ELN favorable/intermedio , Mediana de la SLE en meses	22,5	12,2	0,485 / 0,0003
ELN adverso , Mediana de la SLE en meses	7,4	4,0	0,720 / 0,209
Genotipo favorable SLE a 2 años (12)	52,4%	19,8%	0,64 / 0,30
Genotipo desfavorable SLE a 2 años (12)	34,5%	17,2%	0,60 / 0,003

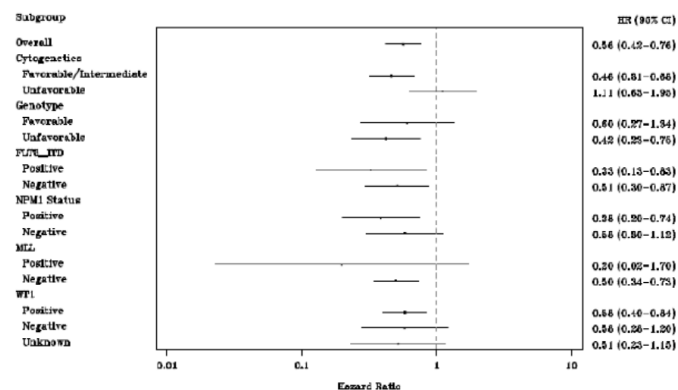
Estudio ALFA-0701	GO-DA	DA	HR / P
FLT3-ITD + SLE a 2 años (12)	53%	12,3%	0,32 / 0,002
FLT3-ITD negativo SLE a 2 años (12)	39,3%	19%	0,64 / 0,008
NPM1 mutado SLE a 2 años (12)	51,1%	17,8%	0,47 / 0,006
NPM1 No mutado SLE a 2 años (12)	34%	16,9%	0,64 / 0,02

Figura 1- Análisis de Kaplan-Meier de la SLE, mITT (agosto 2011) (6)



En el análisis de subgrupos para SLE, los resultados fueron consistentes con el global del estudio, a excepción del factor de riesgo citogenético, que presenta interacción. Se observó que la adición de gemtuzumab ozogamicina a la quimioterapia combinada estándar mejoró significativamente la SLE en los pacientes de grupo de riesgo citogenético favorable o intermedio (HR 0,46; IC del 95% 0,31-0,67; P <0,0001) pero no en el subgrupo de pacientes con citogenética de riesgo adverso (HR 1,11; IC del 95%: 0,63-1,95; P 0,71) (tabla 1 y figura 2).

Figura 2. Forest-plot de SLE, evaluación del investigador (población mITT) (Estudio ALFA0701)



Los únicos factores pronósticos para supervivencia fueron el grupo de tratamiento (GO-DA vs DA), citogenética y genotipo. Tras ajustar para estos factores, el tratamiento con gemtuzumab ozogamicina permaneció significativamente asociado con mejor SLE (HR 0,61; IC del 95% 0,45–0,82; P=0,001) y una más larga supervivencia libre de recidiva (HR 0,54; IC del 95% 0,37–0,78; p=0,001), pero no con supervivencia global (HR 0,66; IC del 95% 0,41–1,04; p=0,07), aunque el poder estadístico podría resultar insuficiente para detectar diferencias relevantes en esta última variable, como se observa por el valor de HR y el amplio intervalo de confianza.

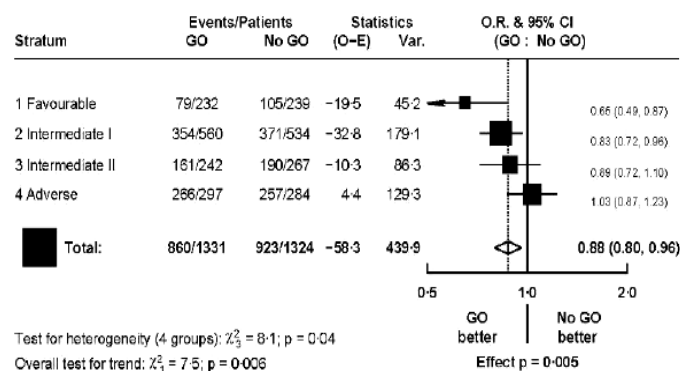
La supervivencia global (SG) a 3 años y las tasas de respuestas no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos (tabla 2). No obstante, en la publicación de este estudio (10) la SG a 2 años sí fue significativamente superior en el grupo con gemtuzumab ozogamicina (53,2% vs 41,9%, HR 0,69; P 0,036).

Tabla 2. Resultados de SG y de tasa de respuesta (Estudio ALFA0701)

Estudio ALFA-0701	GO-DA	DA	HR / P
SG a 3 años, global	45,7%	37,0%	0,807/ 0,164
Mediana SG (IC del 95%)	27,5 (21,4-45,6)	21,8 (15,5-27,4)	
Respuesta (RC/RCp)	81,5%	73,5%	P 0,145

Sin embargo, en los pacientes con riesgo citogenético desfavorable, el análisis de supervivencia global tampoco muestra beneficio (figura 3).

Figura 3: Análisis de la SG según riesgo citogenético



En el estudio ALFA-0701, 162/271 pacientes fallecieron: 80 (59,3%) en el grupo de gemtuzumab ozogamicina vs 88 (64,7%) en el grupo control. El número de muertes en inducción no fue distinto entre ambas ramas (9 en el grupo de GO-DA vs 6 en el grupo DA, P 0,41). En los pacientes en RC/RCp hubo una tendencia a más fallecimientos por mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) en el grupo de DA que en el de GO-DA: 8/104 en DA (8%) vs 2/113 en GO-DA (2%), RR 4,35 (IC del 95% 1,07–17,84; P 0,051).

Recientemente se ha publicado la actualización del ensayo ALFA-0701 con fecha de análisis a 30 abril 2013, con una mediana de seguimiento que duplicaba lo previamente publicado: 47 meses en el grupo que recibió gemtuzumab ozogamicina y de 40 meses en los que no lo recibieron (13). En la publicación del estudio ALFA-0701 de Castaigne S (10), la mediana de seguimiento global para todos los pacientes fue de 14,8 meses y de 20 meses en los pacientes vivos. La fecha de análisis de esta publicación fue 1 de agosto 2011.

En la actualización no se cambian los hallazgos principales de la publicación original de 2012 (10) pero se ofrecen datos más maduros de supervivencia.

La supervivencia global siguió sin alcanzar la significación estadística: mediana de supervivencia fue de 27 meses en la rama GO-DA (IC del 95% 21,4 – 45,6 meses) y de 21,8 meses en la rama DA (IC del 95% 15,5 – 27,4 meses) (HR 0,81; IC del 95%: 0,60–1,09; p=0,16).

La SLE fue significativamente superior en la rama GO-DA doblando los datos de la rama control: mediana de 17,3 meses en la rama GO-DA (IC del 95%: 13,4-30,0)] comparado con los 9,5 meses de la rama control (HR: 0,56; IC del 95%: 0,42-0,76; P=0,0002). En este análisis a largo plazo se mantuvo la mejor SLE en la rama de GO-DA en pacientes con riesgo citogenético favorable/intermedio (HR: 0,46; IC del 95%: 0,31-0,68; P<0,0001) pero no en los de riesgo citogenético desfavorable (HR: 1,11; IC del 95%: 0,63-1,95; P=0,72) según el sistema internacional para la nomenclatura de citogenética humana. Igualmente se reprodujo esta diferencia para los pacientes de riesgo favorable/intermedio según la clasificación NCCN y la ELN. La baja expresión de CD33 (<30% de los blastos) no influyó en el beneficio del gemtuzumab ozogamicina.

En esta actualización se ofrece el número de pacientes necesarios a tratar (NTT) para prevenir un evento (fallo en obtener CR/CRp, recidiva, o muerte) que a 3 años fue de 4.

Análisis agrupado y metaanálisis (6, 14)

Este análisis presentado en el informe EPAR para gemtuzumab ozogamicina de la EMA (6) y publicado previamente (14), incluye los datos del ensayo pivotal ALFA-0701 (10) y otros cuatro estudios randomizados abiertos fase III: Medical Research Council [MRC] AML15 (15); National Cancer Research Institute [NCRI] AML16 (16); Southwest Oncology Group [SWOG] S0106 (17); y el Groupe Ouest Est d'Etude des Leucémies aiguës et Autres Maladies du Sang [GOELAMS] AML2006IR (18). Consiste en un metaanálisis de los datos de pacientes, cuyo objetivo principal fue estimar la supervivencia global tras la adición de gemtuzumab ozogamicina a la quimioterapia de inducción en pacientes adultos con LAM. Como objetivos secundarios, se midió la tasa de RC, RCp, mortalidad a los 30 días, SLR, riesgo de recaída y SG censurando los pacientes que fueron sometidos a TPH. En todos los ensayos incluidos, los pacientes recibían una quimioterapia de inducción con o sin gemtuzumab ozogamicina.

Los estudios individuales mostraron que gemtuzumab ozogamicina no mejoraba la proporción de respuestas (RC/RCp) al tratamiento de inducción, pero sí que disminuía significativamente el riesgo de recidiva en 4 (10,15,16,18) de los 5 ensayos, y mejoraba la supervivencia de forma significativa en dos de ellos (10, 16).

En el metaanálisis se incluyeron 3.325 pacientes (1.661 en el grupo con gemtuzumab ozogamicina y 1.664 sin gemtuzumab ozogamicina). La mediana de edad de los pacientes fue de 58 años (extremos 15-84), el 55% fueron varones, el 88% presentaban LAM de novo, un 9% LAM secundaria y un 3% síndrome mielodisplásico de alto riesgo. No existía citogenética disponible en el 20% de los pacientes. En los pacientes con genética disponible la distribución por grupos de riesgo fue: favorable (9,32%), intermedia (71,49%), y desfavorable (19,19%). El gemtuzumab ozogamicina se administró a dosis de 3 mg/m² en el día 1 del ciclo en 2 ensayos, a dosis de 6 mg/m² en el día 4 del ciclo en 2 ensayos, y a dosis de 3 mg/m² (hasta un máximo de 5 mg) en los días 1, 4 y 7 del ciclo en un ensayo. Un total de 785 pacientes (24% del total) recibieron TPH: 90 antes de conseguir la remisión, 457 durante el primer ciclo de quimioterapia, y 238 tras el primer curso de quimioterapia. La mediana de seguimiento fue de 60 meses.

Resultados:

La adición de gemtuzumab ozogamicina a la quimioterapia de inducción no aumentó la proporción de pacientes que obtuvieron RC/RCp (odds ratio [OR] 0,91; IC del 95% 0,77–1,07; P=0,3), pero sí redujo de forma significativa el riesgo de recidiva (OR 0,81; IC del 95% 0,73–0,90; P=0,0001), y mejoró la SG a 5 años (OR 0,90; IC del 95% 0,82–0,98; P=0,01). A los 6 años, el beneficio absoluto de supervivencia fue especialmente aparente en los pacientes con citogenética favorable (20,7%; OR 0,47; IC del 95% 0,31–0,73; P=0,0006). También se objetivó beneficio en aquellos con citogenética de riesgo intermedio (5,7%; OR 0,84; IC del 95% 0,75–0,95; P=0,005). Los pacientes con citogenética adversa no se beneficiaron de la adición de gemtuzumab ozogamicina (2,2%; OR 0,99; IC del 95% 0,83–1,18; P=0,9) (Tabla 3).

La mortalidad precoz (≤ 30 días) no fue significativamente diferente entre gemtuzumab ozogamicina vs no gemtuzumab ozogamicina. Sí se encontró diferencia en la mortalidad a los 30 días a favor de la dosis de 3 mg/m² de frente a 6 mg/m² (P= 0,03).

Se evaluó el impacto de gemtuzumab ozogamicina en los 785 pacientes que recibieron posteriormente un TPH. En este subgrupo de pacientes no hubo diferencia en SG (OR 0,97; 95% IC 0,80-1,18). La mortalidad a los 100 días del trasplante fue significativamente inferior en el total de pacientes que recibieron gemtuzumab ozogamicina (OR 0,63; 95% IC 0,41-0,97; P 0,04). Al analizar por dosis de gemtuzumab ozogamicina recibida, la mortalidad a día +100 fue significativamente inferior para los que recibieron 3 mg/m², pero fue superior en los que habían recibido 6 mg/m² aunque la diferencia no fue significativa estadísticamente (OR 2,42; 95% IC 0,81-7,21; P= 0,1).

Tabla 3. Resultados del metaanálisis

Metaanálisis	Con Mylotarg	Sin Mylotarg	OR / P
Global			
SG a 6 años	34,3%	30,6%	0,90 / 0,01
Genética favorable			
SG a 6 años	75,5%	54,8%	0,47 / 0,0006
Genética intermedia SG a 6 años	39,6%	33,9%	0,84 / 0,005
Genética desfavorable			
SG a 6 años	8,9%	6,7%	0,99 / 0,9
Respuesta (RC/RCp)	78,6%	77,1	0,91 / 0,3
Mortalidad día +30	6,6%	5,1%	1,28 / 0,08
Riesgo recidiva	50,45%	56,24%	0,81 / 0,0001

No tuvieron impacto en la SG: la edad, sexo, tipo de quimioterapia de inducción (DA, FLAG-ida, o daunorubicina-citarabina-etopósido) o tipo enfermedad de base (LAM *de novo* o secundaria, o SMD). La adición de gemtuzumab ozogamicina no aumentó la SG en los pacientes con FLT3-ITD+ (OR 0,84; 95% IC 0,65-1,08) o NPM1+ (OR 0,95; 95% IC 0,72-1,27).

Estudio en pacientes pediátricos y adultos jóvenes COG AAML0531 (19)

Estudio aleatorizado abierto en 1.022 pacientes entre 0-29 años (94,3% de menos de 18 años y 5,7% adultos jóvenes, mediana de edad de 9,7 años), con LMA *de novo*, que evaluó la quimioterapia

habitual sola o combinada con gemtuzumab ozogamicina. Los pacientes recibieron solo quimioterapia habitual de 5 ciclos o bien a la misma quimioterapia con 2 dosis de gemtuzumab ozogamicina (3 mg/m²/dosis) administradas una vez en el sexto día del ciclo de inducción 1 y una vez en el séptimo día del ciclo de intensificación 2. El objetivo primario era la supervivencia libre de eventos (SLE) y la SG. Las características de ambos grupos estuvieron balanceadas a excepción de una mayor prevalencia de FLT3-ITD (P 0,09) en la rama de gemtuzumab ozogamicina y una menor prevalencia de citogenética de alto riesgo en este mismo grupo (P 0,03). Se incluyeron 859 niños (≤ 15 años, incluidos 207 entre 0-1 año), 150 adolescentes (16-20 años) y 13 adultos jóvenes (≥ 21 años).

El estudio demostró que la adición de gemtuzumab ozogamicina a la quimioterapia intensiva mejoró la SLE a 3 años (53,1% frente al 46,9%; HR 0,83; IC del 95%: 0,70-0,99; P 0,04) pero no la SG a 3 años (69,4% frente al 65,4%; HR 0,91; IC del 95%: 0,74-1,13; P = 0,39). La tasa de respuestas fue similar pero el riesgo de recidiva a 3 años fue más bajo en los que recibieron gemtuzumab ozogamicina (32,8% vs 41,3%; HR 0,73; IC del 95%: 0,58-0,91; P = 0,006).

Sin embargo, también se observó una mayor mortalidad tóxica post-remisión a 5 años en los que habían recibido gemtuzumab ozogamicina (8,6% vs 2,1; P =0,09) que fue significativa en los pacientes de bajo riesgo durante la inducción-2 e inducción-3 (8 vs 2 fallecimientos, P= 0,02) que se atribuyó a la neutropenia prolongada que se produjo después de recibir gemtuzumab ozogamicina durante el ciclo de intensificación 2. Por lo tanto, existe incertidumbre acerca de la dosis óptima de gemtuzumab ozogamicina para pacientes pediátricos.

Existe una publicación que analiza el papel del gemtuzumab ozogamicina en 142 niños ≤ 1 año de edad con LAM (20). El gemtuzumab ozogamicina no mejoró de forma significativa el curso de estos pacientes si bien hubo una tendencia a un menor riesgo de recidiva a 5 años (37% vs 55%, P =0,061) y una mejor SLE a 5 años (57% vs 42%, P= 0,093). El gemtuzumab ozogamicina no se asoció con mayor mortalidad tóxica precoz ni con mayor incidencia de EVOH (5% vs 6% en los no receptores de gemtuzumab ozogamicina).

Seguridad

Para la evaluación de los efectos adversos hay que tener en cuenta que la rama control del estudio pivotal (10) y de los estudios incluidos en el metaanálisis (14), consisten en quimioterapia intensiva por lo que es prácticamente universal la aparición de efectos adversos.

La adición de gemtuzumab ozogamicina a la quimioterapia intensiva es bien tolerada en general teniendo como efectos adversos más destacables asociados la aparición de EVOH, prolongación de trombopenia y reacciones infusionales. En conjunto, los efectos adversos graves, en el metaanálisis de los 5 ensayos randomizados (14), fueron más frecuentes en los que recibieron gemtuzumab ozogamicina (OR 1,40; IC del 95%: 1,19-31,66; P 0,0006). Se observaron efectos adversos grado 3-4 con una incidencia más alta de la esperada: mucositis (16,0% vs 6,6%), dolor (14,5% vs 3,6%) o náuseas/vómitos/diarreas (16,8% vs 10,2%).

Hepatopatía

Se han notificado casos de hepatotoxicidad, incluida insuficiencia hepática potencialmente mortal y a veces mortal, y EVOH en pacientes tratados con gemtuzumab ozogamicina.

La EVOH en el estudio pivotal ALFA-0701 (10) ocurrió en 6 pacientes (4,6%), de los que 3 casos fueron de grado 3/4, siendo fatal en 2 casos. Cinco de las EVOH ocurrieron en los 28 días tras una dosis de gemtuzumab ozogamicina. Uno de los casos ocurrió tras realizar un TPH. En el grupo sin gemtuzumab ozogamicina, ocurrieron 2 casos de EVOH (los dos casos grado 3/4), ninguno fatal. Ambos pacientes recibieron gemtuzumab ozogamicina tras sufrir recidiva de su LAM, uno tras recibir un TPH.

Se realizó un análisis de todos los pacientes que habían recibido gemtuzumab ozogamicina en monoterapia para el tratamiento de LAM en recidiva/refractaria excluyendo al ensayo 103. Basado en este análisis, se encontró que los pacientes que habían recibido un TPH antes de recibir gemtuzumab ozogamicina, presentaron 2,6 veces más EVOH (IC 95% 1,44-4,76) que aquellos que no habían recibido TPH. Igualmente, los pacientes que habían recibido un TPH y que posteriormente recibían gemtuzumab ozogamicina tenían 2,9 veces más EVOH que aquellos que no habían recibido TPH y sí gemtuzumab ozogamicina. Los pacientes que presentaban disfunción hepática moderada/severa basal tenían 8,7 veces más riesgo (IC 95%: 1,87-39,86) de EVOH que aquellos sin esta disfunción hepática. En el ensayo pivotal ALFA-0701 (10) se recomendó un intervalo de 2 meses entre la última dosis de gemtuzumab ozogamicina y el TPH. En el análisis de subgrupos por riesgo citogenético, se encontraron diferencias en la incidencia de EVOH, con un 8,6% en el grupo de mal pronóstico y un 3,6% en el grupo de riesgo favorable/intermedio.

Mielosupresión

La aparición de neutropenia severa es universal en los pacientes con LAM tratados con quimioterapia intensiva. La duración de la neutropenia no fue distinta en los pacientes que reciben gemtuzumab ozogamicina en el ciclo de inducción en el estudio pivotal ALFA-0701 (10) (mediana duración neutropenia 22 días en ambas ramas) pero sí fue más prolongada en los ciclos de consolidación 1 (mediana 13 vs 10 días, P 0,0017) y 2 (mediana 15 vs 13 días, P 0,0021). En el metaanálisis de los 5 ensayos randomizados (14) no se encontró diferencias en la neutropenia entre los receptores de gemtuzumab ozogamicina y los que no.

En cuanto a infecciones no hubo diferencias entre los receptores o no de gemtuzumab ozogamicina en el estudio ALFA-0701 (10), analizadas como infecciones grado ≥ 3 (77,9% vs 77,4% controles) o fatales (1,5% vs 2,9% en controles). El metaanálisis (14) no mostró diferencias en las infecciones grado 3/4 entre los pacientes que recibieron gemtuzumab ozogamicina y los que no.

La trombocitopenia sí que fue más prolongada en los pacientes que reciben gemtuzumab ozogamicina. En el estudio pivotal ALFA-0701 (10) el tiempo de recuperación de cifras de plaquetas ≥ 50.000 y $\geq 100.000/\text{mm}^3$, fue más prolongado en los que recibieron gemtuzumab ozogamicina (34 vs 29, y 35 vs 30 días, respectivamente). Esto se reflejó en una mediana más elevada de transfusiones de plaquetas en los receptores de gemtuzumab ozogamicina (23 vs 12). En el metaanálisis de los 5 ensayos randomizados (14) no se encontró una diferencia significativa en trombopenia entre los que recibieron gemtuzumab ozogamicina y los que no, si bien se observó significativa heterogeneidad entre los que recibieron las dosis únicas o fraccionadas a 3 mg/m², con un 16,3% de trombopenia persistente en los que recibieron dosis fraccionadas de 3 mg/m² x3 dosis comparado con el 1,5% de los pacientes que no recibieron gemtuzumab ozogamicina (P 0,00002). Estos resultados enfatizan un mayor riesgo de trombopenia con los esquemas fraccionados de dosificación del Mylotarg®.

Acorde con esta mayor trombopenia, en el estudio ALFA-0701 (10), los pacientes receptores de gemtuzumab ozogamicina presentaron más hemorragias que los que no recibieron gemtuzumab ozogamicina, tanto de cualquier grado (90,1% vs 78,1) como las de grado ≥ 3 (22,9 vs 9,5) o fatales (2,3% vs 0,7%). En el metaanálisis (14) las hemorragias de grado 3/4 durante la inducción fueron más frecuentes en los receptores gemtuzumab ozogamicina (OR 2,16; P 0,0001).

Reacciones infusionales

Se han notificado casos de reacciones mortales asociadas a la perfusión durante la fase poscomercialización. Para reducir las reacciones infusionales se recomienda la premedicación con un corticoesteroide, antihistamínico y paracetamol una hora antes de cada administración de gemtuzumab ozogamicina.

DISCUSIÓN

Como se comentó, el régimen estándar de quimioterapia para el tratamiento de inducción de la LAM es desde 1973 el 3+7. Este régimen obtiene una RC en el 60-80% de los pacientes adultos jóvenes y del 40-60% en pacientes mayores (≥ 60 años) (21).

Según las guías NCCN del 2018 (7), el régimen estándar de inducción para pacientes aptos para tratamientos intensivos en pacientes menores de 60 años es el 3+7, consistente en 3 días de antraciclina (idarrubicina 12 mg/m²/día; o daunorubicina 60 mg/m²/día) combinado con 7 días de citarabina (100-200 mg/m²/día administrada por infusión continua, categoría 1 de recomendación. La combinación de 3+7 con gemtuzumab ozogamicina según la pauta del ensayo ALFA-0701(10) en LAM CD33 es otra opción, con un nivel de recomendación 2A. Para el tratamiento de consolidación en pacientes menores de 60 años aptos para tratamiento intensivo, en los casos de riesgo genético/molecular favorable o intermedio se recomienda el uso de gemtuzumab ozogamicina con la misma pauta que en la ficha técnica aprobada por la EMA, con el mismo grado de recomendación (2A) que otras opciones posibles (altas dosis de citarabina).

En los mayores de 60 años aptos para tratamiento intensivo, con LAM *de novo* sin factores genéticos/moleculares adversos, la combinación de 3+7 con gemtuzumab ozogamicina según la pauta del ensayo ALFA-0701(10) en LAM CD33 es una de las opciones, y en este caso se le otorga el mismo grado de recomendación (2A) que otras opciones posibles. Para el tratamiento de consolidación, en pacientes mayores de 60 años aptos para tratamiento intensivo, se recomienda el uso de gemtuzumab ozogamicina con la misma pauta que en la ficha técnica aprobada por la EMA, con el mismo grado de recomendación (2A) que otras opciones posibles.

La principal razón por la cual los pacientes no se curan de su LAM es la resistencia al tratamiento frecuentemente manifestada como recidiva tras obtener una RC, más que la MRT (mortalidad tóxica) incluso en pacientes mayores (22). La MRT en la LAM tratada de forma intensiva, que oscila entre el 15-20%, se ha reducido considerablemente con los años lo que refleja un mejor tratamiento de soporte. En un análisis de la experiencia en 1.409 pacientes del *Southwest Oncology Group* (SWOG) y 1.942 pacientes del *M.D. Anderson Cancer Center* (MDA), la MRT se redujo del 18% y 16% en el periodo 1991-1995 al 3% y 4% en los años 2006-2009 en el SWOG y MDA respectivamente (P =0,001). Esta disminución fue independiente de la edad (23). Por ello, actualmente las medidas que reduzcan la recidiva leucémica en la LAM tras remisión son esenciales para mejorar el pronóstico de esta enfermedad. En este sentido gemtuzumab ozogamicina es un avance al conseguir una disminución del riesgo de recidiva con un aumento de la SLE.

Se ha intentado mejorar los resultados del régimen 3+7 en la LAM. Una de las aproximaciones exitosas consiste en emplear una dosis más alta de daunorubicina (90 mg/m²) en vez de 45 mg/m². En 2 estudios randomizados se demostró que el empleo de 90 mg/m² de daunorubicina comparada con 45 mg/m² mejoraba la supervivencia global de pacientes con LAM tanto en pacientes jóvenes (24) como en mayores entre 60-65 años (25). Actualmente, las dosis empleadas de daunorubicina son 60 mg/m² o 90 mg/m² por dosis y no 45 mg/m² por dosis. En un reciente estudio en 1.206 pacientes con LAM se compararon, en el tratamiento de inducción, la dosis de 90 mg/m² vs 60 mg/m² los días 1, 3 y 5 del ciclo asociado con citarabina (100 mg/m² cada 12h del 1 al 7 día del ciclo) (26). El uso de la dosis de 90 mg/m² de daunorubicina no mejoró la tasa de RC ni la supervivencia global a 2 años, pero sí se asoció con una mayor mortalidad a día +60 comparado con la dosis de 60 mg/m² (10% vs 5%, *hazard ratio* [HR] 1,98 [1,30-3,02]; P = 0,001). Por ello, la dosis de 60 mg/m² es el estándar en el régimen 3+7. Esta es la dosificación recomendada en la combinación con gemtuzumab ozogamicina.

Otra aproximación exitosa para mejorar los resultados en la LAM ha sido combinar otros fármacos con la pauta clásica de 3+7. Actualmente existen 2 fármacos autorizados por la EMA en combinación con 3+7. Uno es gemtuzumab ozogamicina y el otro es midostaurina (Rydapt®). De igual manera se han propuesto nuevas formas farmacéuticas (como daunorubicina y citarabina liposomal, Vyxeos®), si bien este medicamento se encuentra indicado en pacientes adultos recientemente diagnosticados de LMA de alto riesgo, definida como LMA_t o LMA con cambios relacionados con mielodisplasia, por lo que la indicación difiere de la autorizada para GO (pacientes con LMA *de novo*).

Gemtuzumab ozogamicina, de acuerdo con el estudio pivotal ALFA-0701(10) y metaanálisis (14) ha demostrado aumentar la SLE y disminuir el riesgo de recidiva sin aumento de mortalidad precoz. El beneficio queda demostrado para los grupos citogenéticos de pronóstico favorable o intermedio, pero no en los de pronóstico adverso. Estos resultados se obtienen sin aumentar las tasas de remisión por lo que su efecto beneficioso se debe a una prolongación de la duración de la remisión.

El efecto positivo sobre la SLE no se ve alterado por la edad, sexo o tipo de tratamiento quimioterápico empleado (14). Si bien en el estudio ALFA-0701(10) el empleo de gemtuzumab ozogamicina parecía tener un mayor efecto positivo en los pacientes con mutaciones FLT3 y con mutación NPM1, el metaanálisis de los ensayos randomizados (14) no objetivó diferente respuesta para estos marcadores.

En el estudio pivotal ALFA-0701(10) no se objetivó diferencia en SG que en cambio sí se observó en el metaanálisis de 5 ensayos randomizados que incluía al estudio ALFA-071 (14). El aumento de SG se objetivó para los pacientes de riesgo genético favorable e intermedio, pero no en los de pronóstico adverso, en la línea de lo visto en el ensayo ALFA-0701 para la SLE. El aumento de SG con el empleo de gemtuzumab ozogamicina fue particularmente notable en los pacientes de grupo citogenético favorable donde aumentó más de 20 puntos la supervivencia a los 6 años (del 54,8% al 75,5%). Para el grupo de riesgo citogenético intermedio la ganancia en SG a 6 años fue más modesta, 6 puntos (del 33,9% al 39,6%). En cambio, para los pacientes con riesgo citogenético adverso no hubo aumento significativo de SG a 6 años, si bien fue 2 puntos superior en el grupo gemtuzumab ozogamicina (del 6,7% al 8,9%).

Según las últimas recomendaciones de la ELN (*European LeukemiaNet*) (21), es imprescindible el análisis citogenético para las LAM. Los resultados de la citogenética deberían obtenerse preferiblemente dentro de los 5-7 días de su realización. Los marcadores moleculares NPM1 y FLT3 deberían estar disponibles en 48-72h (al menos en pacientes elegibles para tratamiento quimioterápico intensivo) y el resto de los marcadores moleculares (CEBPA, RUNX1, TP53, ASXL1) dentro del primer ciclo de quimioterapia. En la práctica es frecuente que no se cumplan estos plazos, por lo que es frecuente tener que comenzar el tratamiento sin disponer del resultado del cariotipo. En este sentido, en las recomendaciones del NCCN para LAM (7) no se especifica el grupo de riesgo citogenético como requisito para administrar gemtuzumab ozogamicina en la inducción, y en cambio sí se especifica para el tratamiento de consolidación.

Otro fármaco autorizado para pacientes adultos con LMA de nuevo diagnóstico es, tal y como se ha comentado anteriormente, midostaurina. La autorización de midostaurina se limita a los pacientes adultos con mutación FLT3, administrado en combinación con la quimioterapia estándar de inducción (daunorubicina y citarabina) y de consolidación (altas dosis de citarabina) seguido de midostaurina en monoterapia como tratamiento de mantenimiento en pacientes que hayan alcanzado respuesta completa. La midostaurina demostró en un ensayo randomizado frente a placebo en pacientes

con mutaciones FLT3 (FLT3-ITD o mutaciones de la tirosín quinasa) (27) que su uso combinado con quimioterapia aumentaba la supervivencia global (a 4 años 51,4% vs 44,3%; HR 0,78; P = 0,009), su objetivo principal, y la SLE pese a no aumentar de forma significativa la tasa de respuestas.

Debe tenerse en cuenta que las mutaciones del FLT3 (FLT3-ITD, o mutaciones en el dominio tirosín quinasa) ocurren en un 30% de los pacientes. Por tanto, los candidatos a este tipo de tratamiento es una subpoblación más reducida que los candidatos a recibir GO. De acuerdo con el ensayo pivotal ALFA-0701(10) y metaanálisis (14) los pacientes que claramente se beneficiaron de GO, aquellos de grupo citogenético favorable o intermedio, suponen el 70-80% de los pacientes con LMA de nuevo diagnóstico.

Por otra parte, ambos medicamentos se deben utilizar únicamente en pacientes aptos para recibir quimioterapia de inducción intensiva. La edad es uno de los factores determinantes para administrar o no quimioterapia intensiva, aunque no es el único. Generalmente se considera adultos “jóvenes” a los adultos de hasta 60-65 años. En los mayores de 65 años solo un 40% recibe tratamiento quimioterápico (28).

En este sentido, el estudio pivotal de midostaurina no incluyó pacientes mayores de 59 años, por lo que los pacientes estudiados con este fármaco fueron 14 años más jóvenes (diferencias de medianas de edad) que los pacientes incluidos en el estudio de GO. Este hecho, unido al régimen de consolidación más intenso del estudio de midostaurina respecto al de GO (con dosis de citarabina de 18g/m² frente a 8g/m² respectivamente), podría cuestionar el uso de midostaurina en pacientes ≥60 años de edad debido a la no tolerabilidad de las dosis de citarabina en estos pacientes más mayores, si bien deberá tenerse en cuenta el estado funcional y las comorbilidades de cada paciente, particularmente el riesgo de EVOH y el retraso en la recuperación hematopoyética.

En los pacientes más jóvenes que pudieran ser candidatos a ambos tratamientos, no resulta posible posicionar una opción como preferente sobre otra, por lo que, ante la ausencia de comparaciones directas, tanto midostaurina como GO serían opciones válidas de tratamiento.

Si bien GO se asocia con mejora en la supervivencia y disminución de las recidivas, tiene un coste en efectos tóxicos principalmente derivado de 3 complicaciones (prolongación de la trombopenia, aparición de EVOH y reacciones infusionales).

Tanto las reacciones infusionales como el desarrollo de EVOH pueden disminuirse mediante premedicación adecuada y atención cuidadosa en la infusión del gemtuzumab ozogamicina, y evitando su uso en aquellos pacientes con disfunción hepática moderada/severa.

Debido a la mayor trombopenia e incremento de complicaciones hemorrágicas en los receptores de gemtuzumab ozogamicina hay que hacer un ajuste cuidadoso de la dosis de acuerdo con la cifra de plaquetas en los ciclos de consolidación y prestar un adecuado tratamiento de soporte transfusional.

Gemtuzumab ozogamicina, pese al riesgo aumentado de inducir EVOH, no parece tener efecto deletéreo en el TPH posterior. En el metaanálisis de ensayos randomizados de gemtuzumab ozogamicina (14), 785 pacientes recibieron un TPH. No hubo diferencias en la SG entre los que habían recibido o no gemtuzumab ozogamicina previamente, y en cambio se observó una menor mortalidad a los 100 días en los que habían recibido gemtuzumab ozogamicina. La dosis empleada de gemtuzumab ozogamicina tiene relevancia de cara al trasplante, ya que la mortalidad a día +100 fue significativamente inferior para los que recibieron 3 mg/m², pero fue superior en los que había recibido 6 mg/m² aunque la diferencia no fue significativa. Con la dosificación actualmente recomendada, 3

mg/m², cabe esperar un mejor curso de los TPH que se realicen tras la administración de la gemtuzumab ozogamicina.

CONCLUSIÓN

Gemtuzumab ozogamicina combinado con quimioterapia intensiva 3+7 en la LAM *de novo* CD33+, ha demostrado un incremento de SLE frente a la quimioterapia sola (17,3 vs 9,5 meses; HR: 0,652; IC95% 0,415-0,762; p=0,002) de los pacientes de entre 50 y 70 años de edad con LMA *de novo* no tratados previamente.

En esta misma población, los resultados a 3 años, no han podido confirmar un beneficio en SG, si bien el beneficio queda demostrado para el subgrupo de pacientes de riesgo citogenético bajo y, algo menos notable, aunque relevante, en pacientes con riesgo citogenético intermedio, lo que supone el 70-80% de los pacientes con LAM *de novo*. En los pacientes de riesgo citogenético favorable, gemtuzumab se asocia con un aumento del 20% en supervivencia global a 6 años (del 54,8% al 75,5%) y de 6 puntos en los de riesgo citogenético intermedio (del 33,9% al 39,6%). No se ha objetivado beneficio para los pacientes de riesgo citogenético adverso. Este efecto positivo sobre la supervivencia se produce sin aumento de las respuestas conseguidas (RC/RCp).

Aunque estos resultados han sido obtenidos en una población de entre 50 y 70 años, considerando los estudios complementarios y dada la probabilidad de beneficio, podría tal vez asumirse el riesgo de su extrapolación a una población de edad ≥ 15 años. En pacientes pediátricos el beneficio podría ser inferior, y el riesgo de efectos tóxicos posteriores hace que los datos deban ser interpretados con cautela.

La existencia de mutaciones de FLT3 o NPM1 no alteran las respuestas al gemtuzumab ozogamicina.

Gemtuzumab combinado con quimioterapia intensiva en el tratamiento de la LAM, aumenta la toxicidad siendo no obstante manejable y en gran parte evitable sin ocasionar un aumento de la mortalidad tóxica precoz.

Las tres principales complicaciones asociadas a la adición de gemtuzumab a la quimioterapia son la prolongación de la trombopenia, aparición de EVOH (evitar su uso en pacientes con disfunción hepática moderada/severa) y reacciones infusionales (se recomienda premedicación).

Su uso no parece comprometer la realización de un TPH posteriormente en los pacientes que lo requieran.

Debido a la mayor trombopenia e incremento de complicaciones hemorrágicas en los receptores de gemtuzumab ozogamicina, se debe hacer un ajuste cuidadoso de la dosis de acuerdo con la cifra de plaquetas en los ciclos de consolidación de acuerdo con la ficha técnica y prestar un adecuado tratamiento de soporte transfusional.

Gemtuzumab ozogamicina combinado con quimioterapia intensiva 3+7 en la LAM *de novo* CD33+, excepto la leucemia aguda promielocítica, en pacientes de ≥ 15 años es una opción de preferencia sobre la quimioterapia 3+7 convencional en los pacientes de riesgo citogenético favorable o intermedio, independientemente de la expresión de FLT3 o NPM1. En todos los casos se debe emplear con premedicación adecuada, ajustando su uso en consolidación a la cifra de plaquetas, con un adecuado soporte transfusional. El uso en pacientes con disfunción hepática moderada/severa conlleva un riesgo elevado de EVOH.

Puesto que gemtuzumab ozogamicina se debe administrar en los pacientes de riesgo citogenético favorable o intermedio, es necesario disponer de los resultados de la citogenética en un breve espacio de tiempo. En caso de carecer a tiempo de los resultados citogenéticos se podría emplear para la inducción, reservándolo en los tratamientos de consolidación posteriores solo para los pacientes con riesgo citogenético favorable o intermedio.

En pacientes adultos jóvenes y con mutación FLT3-ITD, tanto GO como midostaurina serían alternativas de tratamiento. En el caso de pacientes mayores de 60 años y según las comorbilidades y el estado funcional del paciente, el régimen de tratamiento asociado a GO sería más tolerable, si bien deben evaluarse cuidadosamente los riesgos asociados a un mayor riesgo de EVOH, como la realización de un TPH o la existencia de hepatopatía previa.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Mylotarg® en:

-pacientes con riesgo citogenético favorable o intermedio confirmado mediante el correspondiente análisis citogenético.

-pacientes con función hepática normal/disfunción hepática leve, quedando excluidos los que presentan una disfunción hepática moderada/severa.

Mylotarg® podrá emplearse para el tratamiento de inducción en los pacientes candidatos para los que se haya solicitado el correspondiente análisis citogenético y cuyos resultados aún no estén disponibles. Una vez disponibles éstos, si se confirma que el paciente no presenta riesgo citogenético favorable/intermedio, el tratamiento debe discontinuarse.

REFERENCIAS

1. Rodríguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Ann Oncol.* 2007;18 Suppl 1:i3-i8.
2. The Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia 2018 [Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/browse_csr.php.
3. Maynadie M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Visser O, Allemani C, Tereanu C, et al. Survival of European patients diagnosed with myeloid malignancies: a HAEMACARE study. *Haematologica.* 2013;98(2):230-8.
4. Visser O, Trama A, Maynadie M, Stiller C, Marcos-Gragera R, De Angelis R, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer.* 2012;48(17):3257-66.
5. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010;116(19):3724-34.
6. EMA. Assessment report Mylotarg, 22 February 2018. EMA/155284/2018. 2018.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines in Oncology. Acute myeloid Leukemia. V. .2018. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2018. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf.
8. Fey MF, Buske C, Group EGW. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi138-43.
9. Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, Durand F, Moreau R, Valla D, et al. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. *J Hepatol.* 2017;66(1):212-27.
10. Castaigne S, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2012;379(9825):1508-16.



11. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4642-9.
12. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2010;115(3):453-74.
13. Lambert J, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica.* 2019;104(1):113-9.
14. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):986-96.
15. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):369-77.
16. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Freeman S, Kjeldsen L, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3924-31.
17. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, Willman C, Nevill T, Brandwein J, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2013;121(24):4854-60.
18. Delaunay J, Recher C, Pigneux A, Witz F, Vey N, Blanchet O, et al. Addition of Gemtuzumab Ozogamycin to Chemotherapy Improves Event-Free Survival but Not Overall Survival of AML Patients with Intermediate Cytogenetics Not Eligible for Allogeneic Transplantation. Results of the GOELAMS AML 2006 IR Study. *Blood.* 2011;118(21):79-.
19. Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S, Sung L, Gerbing RB, Raimondi SC, et al. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3021-32.
20. Guest EM, Aplenc R, Sung L, Raimondi SC, Hirsch BA, Alonzo TA, et al. Gemtuzumab ozogamicin in infants with AML: results from the Children's Oncology Group trials AAML03P1 and AAML0531. *Blood.* 2017;130(7):943-5.
21. Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129(4):424-47.
22. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *American Journal of Hematology.* 2018;93(10):1267-91.
23. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, Ravandi F, Godwin J, Cortes J, et al. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia.* 2014;28(2):289-92.
24. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1249-59.
25. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-Dose Daunorubicin in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1235-48.
26. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood.* 2015;125(25):3878-85.
27. 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;377(5):454-64.
28. Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, Hoang KQ, Momin F, 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.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Rafael de la Cámara

Servicio de Hematología. Hospital de la Princesa, Madrid.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, la Alianza General de Pacientes y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.