

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 119-2023/V1/21032023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de venetoclax (Venclyxto®) en combinación con hipometilante en pacientes diagnosticados de LMA no candidatos a quimioterapia intensiva

Fecha de publicación: 21/03/2023

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia hematológica agresiva de las células madre en la que se produce una alteración de la hematopoyesis normal, puesto que tiene lugar una expansión clonal de mieloblastos en la médula ósea, la sangre periférica y que, en ocasiones, afecta a los tejidos extramedulares¹. Es la leucemia aguda más frecuente del adulto, representando hasta el 80% de las leucemias agudas².

Se trata de una patología que se diagnostica a una edad avanzada, con una mediana de 68 años (65-74) y según los datos del *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) la incidencia anual de nuevos casos es de 4,2 por cada 100.000 habitantes. El porcentaje de nuevos casos en menores de 20 años es de un 5,1% y entre los 65 y 84 años, es del 46,5%³. Estos son datos de forma general puesto que avances moleculares acontecidos en los últimos años ha permitido la identificación y análisis de ciertas alteraciones citogenéticas y moleculares que definen diferentes subgrupos y entidades de pronóstico muy variable⁴. Basándose en las técnicas de citogenética e hibridación *in situ* fluorescente (FISH) se propusieron y validaron, en la pasada década, diversas clasificaciones pronósticas, siendo la más reconocida la británica del Medical Research Council⁵. Pero la posterior introducción de técnicas análisis de la expresión génica como los *arrays*, la hibridación genómica comparativa (CGH) o las técnicas de secuenciación del genoma completo (WGS) han facilitado el estudio genético de la célula neoplásica permitiendo identificar múltiples mutaciones presentes en las leucemias agudas. Esto ha sido particularmente relevante para la subclasificación pronóstica de las LMA con cariotipo normal^{6,7}. Una vez fue confirmada la consistencia pronóstica de estas mutaciones, la *European Leukemia Net* (ELN) modificó su clasificación anterior para incluirlas en subgrupos de riesgo que previamente estaban basados exclusivamente en datos citogenéticos⁸. Muchas de las nuevas mutaciones identificadas han modificado el valor pronóstico de las previamente descritas.

El tratamiento estándar de las LMA sigue basándose en esquemas de quimioterapia intensiva de inducción que combinan antraciclinas y citarabina, seguido de ciclos de quimioterapia de consolidación con citarabina a dosis intermedia, o alta, seguido, o no, de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) dependiendo del grupo de riesgo⁹. Por tanto el objetivo del tratamiento de la LMA, en pacientes jóvenes, es la curación 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. Sin embargo, estos protocolos no son aplicables a pacientes de edad muy avanzada o con comorbilidades limitantes¹⁰. Cabe destacar que más del 50% de los pacientes con LMA se consideran inelegibles para los regímenes de quimioterapia intensiva debido a la edad y las comorbilidades. En pacientes mayores no candidatos a tratamientos quimioterápicos intensivos, o con citogenéticas desfavorables, las opciones de tratamientos son escasas y los resultados muy poco satisfactorios. Las guías internacionales recomiendan para esta población de pacientes el tratamiento con agentes hipometilantes como la decitabina o la azacitidina, las dosis bajas de citarabina, o el mejor tratamiento de soporte, con o sin tratamiento citorreductor (hidroxiurea)¹¹. No obstante, el pronóstico desfavorable de la LMA en esta población constituye una necesidad médica no cubierta en la actualidad y un área de intensa investigación clínica, con distintos tratamientos en fase de ensayo¹².

Con los esquemas de tratamiento actuales, incluyendo los avances en el tratamiento de soporte, menos del 10% de los pacientes mayores de 65 años muestran supervivencia 5 años después del diagnóstico¹³, mientras que la esperanza de vida en una población normal es de 15 a 20 años adicionales. Las razones de estos malos resultados se considera que están relacionados con la enfermedad y el paciente. La edad avanzada (frecuente entre estos pacientes) se asocia a una mayor morbilidad que dificulta obtener los resultados deseados. Además, es importante tener en cuenta que el perfil biológico y citogenético de los pacientes ancianos con LMA difiere del de los pacientes más jóvenes, debido a una mayor incidencia de citogenética desfavorable (menor frecuencia de mutaciones "favorables" de NPM1 y FLT3, aumento de las mutaciones del gen p53, presencia de cariotipos complejos y/o monosómicos)¹⁴, LMA secundaria tras trastornos previos como el síndrome mielodisplásico y las neoplasias mieloproliferativas tras radioquimioterapia (conocida como LMA relacionada con la terapia). De hecho, la LMA en los pacientes de edad avanzada parece ser una enfermedad biológica y clínicamente distinta, con una respuesta disminuida a la quimioterapia de inducción, tasas de remisión más bajas, una supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia global más cortas que las observadas en los pacientes más jóvenes: la tasa de supervivencia a 5 años para los pacientes menores de 65 años en el momento del diagnóstico es del 47,5%, mientras que para los pacientes

de 65 años o más en el momento del diagnóstico es de aproximadamente el 8%.

VENETOCLAX (VENCLYXTO®)

Venetoclax es un inhibidor de BCL2 (BCL2i) que se presenta en comprimidos recubiertos con película de 10 mg, 50 mg y 100 mg.

La dosis de inicio de venetoclax, administrado por vía oral, es de 100 mg en el día 1, 200 mg el día 2 y del día 3 en adelante 400 mg/día de forma continua en ciclos de 28 días donde se combina con azacitidina que se administra los primeros 7 días del ciclo a dosis de 75 mg/m² de forma intravenosa o subcutánea. Si la combinación es con decitabina la dosificación es de 20 mg/m² por vía intravenosa del día 1 al 5 de cada ciclo de 28 días. El tratamiento se debe mantener hasta progresión de la enfermedad o efectos tóxicos inaceptables.

En el presente informe se evalúa la indicación de venetoclax, en combinación con un agente hipometilante en el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico que no son candidatos a recibir quimioterapia intensiva.

Farmacología

BCL-2 es una proteína antiapoptótica que se caracteriza por encontrarse sobre-expresada en la LMA, provocando un aumento en la supervivencia de las células tumorales y generando resistencias a diversos fármacos antineoplásicos¹⁵.

La inhibición selectiva sobre el BCL-2 la realiza el venetoclax mediante su unión en la molécula al lugar BH3. De ese modo, desplaza a las proteínas proapoptóticas con dominios BH3, como BIM, e inicia la permeabilización de la membrana externa de la mitocondria, activa la vía de las caspasas y la muerte celular programada. Los estudios preclínicos, mostraron como el venetoclax tenía una actividad citotóxica en las células tumorales con sobreexpresión de BCL-2.

En relación con su farmacodinamia indicar que la concentración plasmática máxima se alcanza a las 5-8 horas después de la dosis y esta debe administrarse con alimentos, ya que aumenta su biodisponibilidad de 3-5 veces. Venetoclax muestra una elevada unión a proteínas plasmáticas y se metaboliza principalmente por el citocromo P450 CYP3A4. La semivida de eliminación de venetoclax es de 26 horas y tiene un bajo índice de acumulación. La eliminación es casi exclusivamente a nivel hepático y la excreción de venetoclax (20%) y sus metabolitos (80%), de los que el principal es el M27, se realiza en el 99,9% a través de las heces.

Eficacia

La indicación de venetoclax en combinación con un agente hipometilante está basado en tres estudios: uno fase 3 comparativo para la combinación con azacitidina (estudio M15-656, VIALE-A), un fase 1b con decitabina (estudio M14-358) y un fase 3 con LDAC (estudio M16-043, VIALE C).

Estudio M15-656 (VIALE A)

En el estudio M15-656 se analizó la eficacia y seguridad de la combinación de venetoclax con azacitidina para el tratamiento de LMA en paciente de nuevo diagnóstico, no candidatos a tratamiento estándar de quimioterapia intensiva. Se trata de un estudio fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo, en el que se incluyeron 431 pacientes: 286 pacientes fueron incluidos en el grupo de tratamiento con azacitidina-venetoclax y 145 en el grupo de azacitidina-placebo ambos tratados con ciclos de 28 días. Las dosis empleadas de venetoclax fueron de 400 mg/día del día 1 al 28 y la azacitidina sc o iv una vez al día durante 7 días.

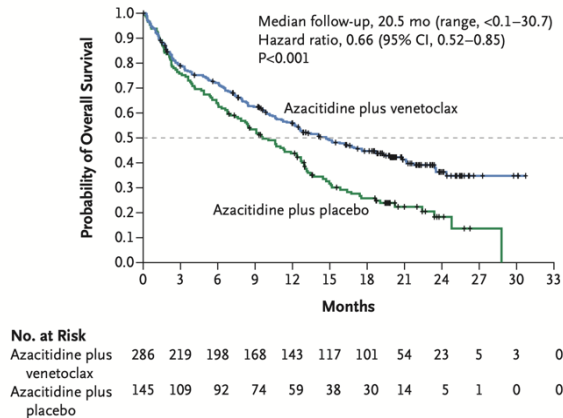
Los pacientes incluidos en el estudio fueron pacientes mayores de 18 años, sin tratamiento previo para la LMA, salvo en el caso de la hidroxiurea, con un ECOG ≤ 2 para pacientes mayores de 75 años, y para menores de esta edad esta permitido la inclusión de pacientes con un ECOG de hasta 3. Los pacientes que previamente fueron tratados con hipometilantes o quimioterapia para SMD fueron excluidos del estudio, así como aquellos que mostraron un riesgo citogenético favorable.

Los objetivos principales del estudio fueron la supervivencia global (SG) y la remisión completa compuesta, formada por la remisión completa y la remisión completa con recuperación hematológica incompleta (CR+CRi). Los objetivos secundarios fueron: remisión completa (RC), remisión completa con recuperación hematológica incompleta (CRi), remisión completa con recuperación hematológica parcial (CRh), ratio de respuesta completa /respuesta hematológica, proporción de pacientes que presentaban respuesta global al inicio del segundo ciclo, duración de la respuesta, ratio de independencia de transfusiones, enfermedad mínima residual, mejoría de la fatiga y beneficios reportados por los pacientes y supervivencia libre de evento (SLE). Como variables exploratorias se analizaron los biomarcadores predictivos de respuesta a venetoclax y de duración de la misma.

Un total de 431 pacientes fueron aleatorizados (286 para el brazo de azacitidina y 145 al de placebo) con duración una mediana del seguimiento de 20,5 meses y en el momento del análisis, 77 de los pacientes del grupo de azacitidina-venetoclax (27%) y 18 de los pacientes del grupo de control (12%) continuaban recibiendo tratamiento. Estos pacientes mostraron una mediana de **supervivencia global**

de 14,7 meses frente 9,6 meses del grupo de control (HR 0,66; IC del 95%, 0,52 a 0,85; $P < 0,001$) (Figura 1)

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la SG, estudio M15-656



La **respuesta global (RC+CRi)** se alcanzó en el 66,4% de los pacientes del brazo de venetoclax + azacitidina y en el 28,3% de los pacientes del grupo de control (95% CI, 21.1-36.3, $P < 0,001$); la RC+CRi antes del inicio del ciclo 2 se alcanzó en el 43,4% frente al 7,6% de los pacientes, respectivamente (95% CI, 3,8-13,2, $P < 0,001$).

El tiempo medio hasta la primera respuesta (remisión completa o remisión completa con recuperación hematológica incompleta) fue de 1,3 meses (rango, 0,6 a 9,9) y 2,8 meses (rango, 0,8 a 13,2), respectivamente. La mediana de la duración de la respuesta global fue de 17,5 meses (IC del 95%, 13,6 a no alcanzado [NR]) en el grupo de azacitidina-venetoclax y de 13,4 meses (IC del 95%, 5,8 a 15,5) en el grupo de control. La remisión completa se alcanzó en el 36,7% y el 17,9% de los pacientes, respectivamente ($P < 0,001$), y la duración de la remisión completa fue de 17,5 meses (IC 95%, 15,3 a NR) y 13,3 meses (IC 95%, 8,5 a 17,6). La tasa de independencia transfusional sanguínea para los pacientes tratados con venetoclax + azacitidina fue del 59,8% (IC 95%: 53,9-65,5) frente al 35,2% (IC 95%: 27,4-43,5; $p < 0,001$) del grupo control. Y la de independencia transfusional de plaquetas del 68,5% (IC 95%: 62,8-73,9) frente al 49,7% (IC 95%: 41,3-58,1; $p < 0,001$), respectivamente (Anexo, tabla I)

Se realizó un análisis de subgrupos de la SG en el que se incluyeron las siguientes variables: sexo (hombre o mujer), edad ($> < 75$ años), región geográfica (Estado Unidos, Europa, China, Japón, resto del mundo), ECOG al inicio del tratamiento ($> < 2$), tipo de LMA (de novo o secundaria), riesgo citogenético (intermedio o desfavorable), marcadores moleculares (FLT3, IDH1/2, TP53 y NPM1), LMA con cambios debidos a mielodisplasia (si/no) y recuento de blastos en la médula ósea ($< 30\%$, $30-50\%$, $\geq 50\%$).

No se observan diferencias en ellos. En los pacientes con mutaciones IDH1/2 al inicio del estudio, la SG a los 12 meses fue del 66,8% en el grupo venetoclax + azacitidina, en comparación con el 35,7% del grupo control (HR 0,35; IC 95%: 0,2-0,6). No obstante, no se observan interacciones significativas frente al resultado del resto de mutaciones, aunque es posible que el tamaño muestral no permita encontrarlas. Con los datos disponibles no se puede excluir del beneficio al resto de los subgrupos.

Estudio M14-358

El estudio M14-358 fue un estudio de fase temprana 1b, no aleatorizado de venetoclax en combinación con azacitidina o decitabina, para apoyar la combinación con decitabina, ya que el estudio M15-656 (VIALE-A) no se incluyeron pacientes tratados con venetoclax y decitabina. En el brazo de decitabina con venetoclax a 400 mg fueron incluidos un total de 31 pacientes. Las **tasas de RC + RCi** fue del 74,2%, con una tasa de RC del 54,8% y una tasa de RCi del 19,4%. La mediana de la duración de la RC + RCi fue de 15 meses (IC 95%: 7,2, 30 meses). La **SG** fue de 16,2 meses (IC del 95%: 9,1, 27,8 meses) con una duración mínima de seguimiento del estudio de 40 meses. La tasa de independencia transfusional para los glóbulos rojos fue del 61,3% y para las plaquetas del 87,1%, con una duración de la independencia transfusional de 110 días tanto para los glóbulos rojos como para las plaquetas. (Ver Anexo, tabla II).

Sólo se ha identificado evidencia directa para venetoclax en combinación con azacitidina frente a azacitidina con el ensayo (VIALE-A).

Estudio M16-043 (VIALE-C)

Por su parte el estudio VIALE-C comparó venetoclax-citarabina frente a citarabina SC sólo. Este estudio mostró también beneficio con la combinación de venetoclax y citarabina en pacientes con LMA de edad avanzada o jóvenes con comorbilidades que impiden la terapia intensiva¹⁶. En dicho estudio se observó una mayor tasa de RC y una mediana de supervivencia más prolongada con la combinación que fue significativa con 6 meses más de seguimiento adicional¹⁷ y un análisis posterior. La diferencia en supervivencia, el objetivo primario del estudio también prolongación significativa de la supervivencia libre de evento. (Ver anexo, Tabla III).

La idoneidad y la viabilidad para realizar comparaciones indirectas entre azacitidina-venetoclax y otras combinaciones de venetoclax que se comparan con otras terapias como el mejor soporte, decitabina, citarabina a dosis bajas (LDAC) y glasdegib en combinación con LDAC ha sido evaluada por el MAH (*marketing authorisation holder*), generando una red de estudios comparativos. Para ello sólo se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y excluyendo los estudios con un solo brazo. Finalmente sólo se pudo evaluar la combinación azacitidina-venetoclax frente a LDAC porque con el resto de alternativas lo resultados obtenidos de sus estudios no fueron considerados con suficiente solidez.

El MAH realizó un análisis de ponderación de puntuación de propensión (PSW) con la comparación indirecta de venetoclax+ azacitidina frente a LDAC basado en los datos de pacientes individuales del brazo de venetoclax + azacitidina en el M15-656 y del brazo LDAC en el estudio M16-043 (estudio que compara la eficacia de LDAC con la combinación LDAC+venetoclax). Los resultados mostraron una superioridad en respuestas y el tiempo hasta el evento para la combinación de venetoclax + azacitidina. No se analizaron las posibles diferencias en los perfiles de seguridad para la comparación de estos regímenes y no se pueden realizar estudios de inferencias sobre la comparabilidad de la seguridad.

Evaluaciones por otros organismos

El HAS (*Haute Autorité de Santé*)¹⁸, ha considerado que el beneficio clínico de venetoclax es:

- sustancial en combinación con azacitidina para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada que no son elegibles para la quimioterapia de inducción estándar;
- insuficiente en combinación con un agente hipometilante distinto de la azacitidina como para justificar la financiación pública.

El G-BA (Federal Joint Committee) alemán considera, en base a la evaluación realizada por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), que en los pacientes con LMA de reciente diagnóstico en los que no es adecuada la quimioterapia estándar existe un beneficio adicional considerable asociado al tratamiento de venetoclax en combinación con agentes hipometilantes en comparación con azacitidina¹⁹.

Recientemente, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha recomendado el uso de venetoclax en combinación con azacitidina para pacientes con LMA que no son candidatos a recibir quimioterapia intensiva, dado que se asocia con una mayor supervivencia en comparación con azacitidina o dosis bajas de citarabina, y considera que venetoclax cumple los criterios de este organismo para ser considerado un tratamiento al final de la vida (*life-extending treatment*).²⁰

Seguridad

Para el análisis de la seguridad se incluyeron un total 427 pacientes (283 en el grupo de azacitidina-venetoclax y 144 en el grupo de control). Los pacientes del grupo de azacitidina-venetoclax recibieron una mediana de 7,0 ciclos de tratamiento (rango, 1,0 a 30,0), en comparación con 4,5 ciclos de tratamiento (rango, 1,0 a 26,0) en el grupo de control. Todos los pacientes tuvieron al menos un acontecimiento adverso; en el grupo de venetoclax el 83% de tipo grave y el 73% en el grupo control. La más frecuente fueron alteraciones gastrointestinales: estreñimiento (en el 43% de los casos y el 39%, respectivamente), diarrea (41% y 33%) y vómitos (30% y

23%). Los acontecimientos adversos graves más notables (grado ≥ 3) fueron neutropenia febril (30% de los pacientes del grupo de azacitidina-venetoclax y en el 10% de los del grupo de control) y neumonía (en el 16% y el 22%). Se notificó un síndrome de lisis tumoral durante el periodo de aumento (en los días 1 a 3, cuando se incrementó la dosis de venetoclax) en 3 pacientes (1%) del grupo de azacitidina-venetoclax y en ninguno de los pacientes del grupo de control; los 3 pacientes tuvieron cambios bioquímicos transitorios que se resolvieron con agentes uricosúricos y suplementos de calcio sin interrumpir la administración de azacitidina-venetoclax. Las toxicidades de ambos grupos de tratamiento se muestran en la tabla 1:

Tabla 1. Toxicidades del estudio M15-656

Event	Azacitidine-Venetoclax Group (N=283)		Azacitidine-Placebo Group (N=144)	
	All Grades†	\geq Grade 3‡	All Grades†	\geq Grade 3‡
	<i>number of patients (percent)</i>			
All adverse events	283 (100)	279 (99)	144 (100)	139 (97)
Hematologic adverse events	236 (83)	233 (82)	100 (69)	98 (68)
Thrombocytopenia	130 (46)	126 (45)	58 (40)	55 (38)
Neutropenia	119 (42)	119 (42)	42 (29)	41 (28)
Febrile neutropenia	118 (42)	118 (42)	27 (19)	27 (19)
Anemia	78 (28)	74 (26)	30 (21)	29 (20)
Leukopenia	58 (21)	58 (21)	20 (14)	17 (12)
Nonhematologic adverse events				
Nausea	124 (44)	5 (2)	50 (35)	1 (1)
Constipation	121 (43)	2 (1)	56 (39)	2 (1)
Diarrhea	117 (41)	13 (5)	48 (33)	4 (3)
Vomiting	84 (30)	6 (2)	33 (23)	1 (1)
Hypokalemia	81 (29)	30 (11)	41 (28)	15 (10)
Peripheral edema	69 (24)	1 (<1)	26 (18)	0
Pyrexia	66 (23)	5 (2)	32 (22)	2 (1)
Fatigue	59 (21)	8 (3)	24 (17)	2 (1)
Decreased appetite	72 (25)	12 (4)	25 (17)	1 (1)
Infections	239 (84)	180 (64)	97 (67)	74 (53)
Pneumonia	65 (23)	56 (20)	39 (27)	36 (25)
Serious adverse events‡	235 (83)	232 (82)	105 (73)	102 (71)
Febrile neutropenia	84 (30)	84 (30)	15 (10)	15 (10)
Anemia	14 (5)	14 (5)	6 (4)	6 (4)
Neutropenia	13 (5)	13 (5)	3 (2)	3 (2)
Atrial fibrillation	13 (5)	10 (4)	2 (1)	2 (1)
Pneumonia	47 (17)	46 (16)	32 (22)	31 (22)
Sepsis	16 (6)	16 (6)	12 (8)	12 (8)

Los porcentajes de pacientes que interrumpieron el tratamiento por acontecimientos adversos fueron similares en los dos grupos (24% en el grupo de azacitidina-venetoclax y 20% en el grupo de control). La interrupción de azacitidina-venetoclax o azacitidina-placebo entre ciclos debido a acontecimientos adversos se produjo en el 72% de los pacientes del grupo de azacitidina-venetoclax y en el 57% de los pacientes del grupo de control, y la reducción de la dosis de azacitidina-venetoclax o azacitidina-placebo debido a acontecimientos adversos se produjo en el 3% y el 4% de los pacientes.

La mortalidad a los 30 días fue similar en los dos grupos (7% [21 pacientes] en el grupo de azacitidina-venetoclax y 6% [9 pacientes] en el grupo de control)

En el estudio M14-358 no se identificaron reacciones adversas discordantes con las descritas en el estudio M15-656.

Limitaciones

En el diseño del ensayo pivotal VIALE A, los criterios de inclusión y exclusión, variables y comparador empleados son adecuados. El estudio presenta validez interna y externa, con bajo riesgo de sesgos.

No obstante, los criterios de inclusión y exclusión no permitían tratamiento previo con hipometilantes ni pacientes con riesgo citogenético favorable, lo que se puede tener en cuenta en la aplicabilidad externa y posicionamiento.

Valoración del beneficio clínico

La combinación venetoclax con azacitidina ha demostrado una mejora en SG de 5,1 meses (14,7 meses frente a los 9,6 de la azacitidina en monoterapia), en los pacientes de nuevo diagnóstico de LMA no candidatos a quimioterapia estándar. De forma que, a día de hoy, esta combinación es el esquema farmacoterapéutico que ha mostrado, significativamente mejores resultados sobre la supervivencia de los pacientes. Por otro lado, se trata de una combinación con una toxicidad superior, por lo que requiere de un seguimiento más estrecho de los pacientes por parte del equipo clínico responsable.

Los estudios con otros hipometilantes, como la decitabina, carecen de suficiente robustez para confirmar este beneficio.

DISCUSIÓN

La leucemia aguda mieloblástica (LMA) es la leucemia aguda más frecuente del adulto con una incidencia de 4,2 casos por cada 100.000 habitantes. Su diagnóstico es mucho más frecuente en pacientes de edad avanzada siendo, en ellos, la evolución y pronóstico mucho peor. La supervivencia global a los 5 años es del 20-30%.

Los tratamientos antineoplásicos utilizados para la LMA de nuevo diagnóstico (NDAML), siguen teniendo como pilar fundamental la combinación standard con intención curativa, el régimen "7+3" (7 días de citarabina y 3 días de antraciclina) de los años 70. Sin embargo, en los últimos veinte años, se han introducido en el arsenal terapéutico nuevos fármacos como los agentes hipometilantes (azacitidina, decitabina) para los pacientes considerados no aptos para la quimioterapia estándar. Y más recientemente, se ha producido una oleada de aprobaciones y solicitudes de fármacos con acción dirigida a mutaciones específicas: FLT3 como midostaurina, quizartinib, gilteritinib; formulaciones mejoradas de fármacos "antiguos" (Vyxeos, citarabina liposomal y daunorubicina en una proporción molar de 5:1), productos dirigidos a antígenos tumorales (gemtuzumab ozogamicina anti-CD33) o para vías específicas (inhibidor de HH/GLI glasdegib).

A pesar de estos avances para los pacientes con NDAML con o sin mutaciones accionables y considerados no aptos para la quimioterapia intensiva o para aquellos que la rechazan a pesar de ser elegibles, los hipometilantes o la monoterapia con LDAC (bajas dosis de citarabina) se mantienen como la base de la terapia, con un mal pronóstico que sitúa la mediana de la SG en 7,7 meses para los pacientes en tratamiento con decitabina²¹, 10,4 meses para la azacitidina y 5 meses para el LDAC, cuando se administraron como agentes únicos²². Esto hace que se

considere a la búsqueda de terapias con mejores resultados en estos pacientes como una necesidad no cubierta, no solo desde el punto de la eficacia, sino también de la seguridad, en comparación con la derivada del uso de la quimioterapia standard.

Bajo este escenario se ha desarrollado el estudio fase III M15-656 que analizó si la agregación al agente hipometilante (azacitidina) del venetoclax en los pacientes diagnosticados de NDAML permitía mejorar la SG y las respuestas globales. Fue un estudio que incluyó a 400 pacientes y cuyos resultados mostraron que la mediana de SG en el grupo de pacientes tratados con esta combinación mejoró a 14,7 meses, en comparación con los 9,6 meses de los pacientes que únicamente eran tratados con azacitidina sola (HR= 0,66 (0,52-0,86); P<0,001)).

Por otro lado, esta combinación mejoró también las tasas de remisión global, de forma que se duplicaron entre los pacientes con azacitidina más venetoclax en comparación con la de los pacientes con azacitidina en monoterapia (66,4% vs 28,3%). Esta mayor tasa de remisión global se tradujo en una reducción significativa en la necesidad de transfusiones (59,8 % vs 35,2 %) para los glóbulos rojos y de (68,5% vs 49,7 %) para las plaquetas. Estas mejoras también se encontraron en el resto de variables secundarias analizadas, como la SLE con 9,8 meses frente a 7 con la monoterapia y la tasa de enfermedad mínima residual alcanzada en aquellos pacientes que alcanzaron respuesta completa fue de 23,4 % en el brazo experimental frente a tan sólo 7,6% en el brazo control.

En relación a la toxicidad de la combinación de azacitidina y venetoclax no se encontró una mayor incidencia global de la esperada entre los paciente con LMA y edad avanzada, además, la toxicidad derivada del uso de la combinación no se tradujo en un detrimento de la calidad de vida según resultados reportados por los pacientes en relación a la fatiga y los datos de calidad de vida comparados entre ambos brazos, incluso estos resultados indican que el tiempo hasta el deterioro (TTD) fue mayor para el grupo experimental (10,7 meses frente a los 3,9 meses de los pacientes tratados con azacitidina en monoterapia ($p \leq 0,05$)²³. Los acontecimientos adversos más comunes en ambos grupos fueron las alteraciones gastrointestinales y hematológicas, siendo estas segundas más frecuentes en el grupo de pacientes con venetoclax y, por tanto, con una mayor frecuencia de neutropenia y neutropenia febril en el grupo de azacitidina-venetoclax, tal y como había sido descrito en artículos previos²⁴. También fueron descritas unas mayores tasas de variaciones en el régimen posológico del esquema antineoplásico establecido entre estos pacientes, fundamentalmente debido a las neutropenias inducidas por el tratamiento. La mayoría de los pacientes que recibieron azacitidina-venetoclax (53%) tuvieron modificaciones en el esquema antineoplásico inicial, y el 32% recibió factor estimulante de colonias. Los pacientes de LLC tratados con venetoclax pueden desarrollar síndrome de lisis tumoral (SLT). El riesgo de SLT es un riesgo constante que depende de múltiples factores, incluyendo comorbilidades, en concreto función renal disminuida (aclaramiento de creatinina [ACr]

<80 ml/min), la masa tumoral o la presencia esplenomegalia. Debe seguirse la información descrita en la ficha técnica, que incluye la evaluación del riesgo, medidas profilácticas, calendario de ajuste de dosis, monitorización analítica y las interacciones de fármacos para prevenir y reducir el riesgo de SLT²⁵. En el caso de la LMA no parece ser un efecto con alta incidencia, presentándose en tan solo 3 pacientes del estudio.

Uno de los aspectos relevantes que habrá que considerar a la hora de incorporar el uso del venetoclax en la LMA en la práctica diaria de nuestros centros, no son solo esas reducciones de dosis derivadas de la toxicidad, sino también el perfil de interacciones del fármaco²⁶. Muchos de estos pacientes pueden requerir tratamiento concomitante con fármacos inhibidores CYP3A. En caso de inhibidores potentes (como azoles) tras el periodo de ajuste de dosis se deberá reducir la dosis de venetoclax a 100 mg o menos (o en un 75% como mínimo si ya se modificó por otros motivos). En el caso de inhibidores moderados de CYP3A se deberá reducir la dosis de venetoclax en un 50%, como mínimo²⁷.

Los últimos avances que se tienen sobre la fisiopatología de la enfermedad han permitido conocer como determinados aspectos moleculares afectan al riesgo de los pacientes, y así identificar cariotipos favorables, como es el caso del CBF (*score binding factor*), intermedio o desfavorable. Igualmente conocemos perfiles mutacionales de peor pronóstico y/o distinta sensibilidad a diferentes fármacos: mutaciones RUNX1, ASXL, P53, IDH1 e IDH2²⁸. Muchas de estas variables genómicas fueron incluidas en el estudio, pero no ha sido posible obtener conclusiones determinantes ya que el tamaño muestral no permite un poder estadístico adecuado.

Pero aun así, cabe destacar el caso de los pacientes con mutaciones en los genes IDH1 o IDH2 donde se observó una HR inferior a la de la población general con una tasa de SG a los 12 meses del 66,8% para el brazo de venetoclax + azacitidina y del 35,7% para el brazo de azacitidina en monoterapia (HR 0,345, 95% CI 0,20, 0,60; p<0,001). Este hallazgo es coherente con la mayor remisión completa compuesta (RC + RCi) en este subgrupo (75,4% en el brazo de venetoclax +azacitidina frente al 10,7% en el brazo de control; p<0,001).²³

En relación a las limitaciones del estudio, podemos destacar que los pacientes CBF-LMA (pronóstico favorable) fueron excluidos y además, hay que tener en cuenta que no se permitió la inclusión de pacientes tratados previamente con hipometilantes, situación frecuente en los pacientes con LMA secundarias a síndromes mielodisplásicos.

En cuanto a la combinación con decitabina no se dispone de un fase 3, pero se realiza una extrapolación del efecto entre los dos HMA, respaldada en el hecho de que comparten un mecanismo de acción similar lo cual puede verse como otra limitación del estudio²⁹, necesiándose la realización de estudios comparativos con dicho medicamento.

CONCLUSIÓN

En base a los resultados derivados del estudio M15-656 en el que se demuestra como la incorporación de venetoclax a la azacitidina mejora la SG de 14,7 meses frente 9,6 meses del grupo de control (HR 0,66; IC del 95%, 0,52 a 0,85; P<0,001) y duplica las tasas de respuestas globales 66,4% frente a 28,3 %, se considera que la terapia de elección para el tratamiento de la LMA de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos a quimioterapia es la combinación de venetoclax con azacitidina.

En relación a la seguridad del tratamiento es importante destacar las frecuentes reducciones de dosis, así como el uso de terapia de soporte para controlar los episodios de neutropenia y neutropenia fébril, como, por ejemplo, el uso concomitante de inhibidores de CYP3A como son los - azoles y sus interacciones farmacodinámicas, que obliga a la reducción de las dosis de venetoclax a un 25 % de la dosis estándar.

Se desconoce la eficacia de este tratamiento en pacientes tratados previamente con hipometilantes, por lo que no podemos afirmar el beneficio en este grupo de pacientes, al igual que ocurre con los pacientes con cariotipos de pronóstico favorable.

No es posible confirmar el beneficio con otros hipometilantes diferentes a azacitidina, pues los estudios en combinación con éstos carecen de robustez.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de Venclyxto[®] (venetoclax), en combinación con un agente hipometilante, para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico que no son candidatos a recibir quimioterapia intensiva, limitando su financiación a su uso en combinación con el agente hipometilante azacitidina.

REFERENCIA

- 1 Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2018 Oct;93(10):1267-1291. doi: 10.1002/ajh.25214. PMID: 30328165.
- 2 Thol F, Ganser A. Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2020 Jun 29;21(8):66. doi: 10.1007/s11864-020-00765-5. PMID: 32601974; PMCID: PMC7324428.
- 3 Epidemiology and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute: Disponible en: <http://seer.cancer.gov/>

- 4 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.
- 5 Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH et al; National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group. 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 Jul 22;116(3):354-65. doi: 10.1182/blood-2009-11-254441. Epub 2010 Apr 12. PMID: 20385793.
- 6 Li Z, Herold T, He C, Valk PJ, Chen P, Jurinovic V, et al. Identification of a 24-gene prognostic signature that improves the European LeukemiaNet risk classification of acute myeloid leukemia: an international collaborative study. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 20;31(9):1172-81. doi: 10.1200/JCO.2012.44.3184. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23382473; PMCID: PMC3595425.
- 7 Cancer Genome Atlas Research Network, Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, Robertson A et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013 May 30;368(22):2059-74. doi: 10.1056/NEJMoa1301689. Epub 2013 May 1. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013 Jul 4;369(1):98. PMID: 23634996; PMCID: PMC3767041.
- 8 Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK et al; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010 Jan 21;115(3):453-74. doi: 10.1182/blood-2009-07-235358. Epub 2009 Oct 30. PMID: 19880497.
- 9 Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17;373(12):1136-52. doi: 10.1056/NEJMra1406184. PMID: 26376137.
- 10 Kantarjian HM, Kadia TM, DiNardo CD, Welch MA, Ravandi F. Acute myeloid leukemia: Treatment and research outlook for 2021 and the MD Anderson approach. *Cancer*. 2021 Apr 15;127(8):1186-1207. doi: 10.1002/cncr.33477. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33734442.
- 11 Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):424-447. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27895058; PMCID: PMC5291965.
- 12 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Version 1.2017- February 24, 2017. NCCN.org
- 13 Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. *R I Med J* (2013). 2020 Apr 1;103(3):38-40. PMID: 32236160.
- 14 Kishtagari A, Levine RL, Viny AD. Driver mutations in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2020 Mar;27(2):49-57. doi: 10.1097/MOH.0000000000000567. PMID: 31972687.
- 15 Ficha técnica venetoclax (poner página web actualizada) disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information_es.pdf
- 16 Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020 Jun 11;135(24):2137-2145. doi: 10.1182/blood.2020004856. PMID: 32219442; PMCID: PMC7290090.
- 17 Wei AH, Panayiotidis P, Montesinos P, Laribi K, Ivanov V, Kim I et al. 6-month follow-up of VIALE-C demonstrates improved and durable efficacy in patients with untreated AML ineligible for intensive chemotherapy (141/150). *Blood Cancer J*. 2021 Oct 1;11(10):163. doi: 10.1038/s41408-021-00555-8. Erratum in: *Blood Cancer J*. 2021 Oct 26;11(10):171. PMID: 34599139; PMCID: PMC8486817.
- 18 Evaluación Doptelet del Haute Autorité de Santé (HAS). Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3284614/fr/venclxyto-venetoclax-leucemie-aigue-myeloide
- 19 Pharmaceuticals Directive: Annex XII - Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: venetoclax (new therapeutic indication: acute myeloid leukaemia, combination therapy, first-line) [citado 27 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5156/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_EN.pdf
- 20 NICE. National Institute of Health and Care Excellence. Venetoclax with azacitidine for untreated acute myeloid leukaemia when intensive chemotherapy is unsuitable [TA765] [citado 27 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta765>
- 21 Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2670-7. doi: 10.1200/JCO.2011.38.9429. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22689805; PMCID: PMC4874148.
- 22 Ma J, Ge Z. Comparison Between Decitabine and Azacitidine for Patients With Acute Myeloid Leukemia

-
- and Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021 Aug 17;12:701690. doi: 10.3389/fphar.2021.701690. PMID: 34483903; PMCID: PMC8416074.
- ²³ EUnetHTA Joint Action 3, Venteroclax with a hypomethylating agent for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are ineligible for intensive chemotherapy. Disponible en: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2021/09/PTJA16-Venetoclax-final-assessment-report-v2.0.pdf?x37933>
- ²⁴ Levenson JD, Phillips DC, Mitten MJ, et al. Exploiting selective BCL-2 family inhibitors to dissect cell survival dependencies and define improved strategies for cancer therapy. *Sci Transl Med* 2015;7:279ra40
- ²⁵ Ficha técnica Venetoclax. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information_es.pdf
- ²⁶ Yu J, Zhou Z, Tay-Sontheimer J, Levy RH, Ragueneau-Majlessi I. Risk of Clinically Relevant Pharmacokinetic-Based Drug-Drug Interactions with Drugs Approved by the U.S. Food and Drug Administration Between 2013 and 2016. *Drug Metab Dispos.* 2018 Jun;46(6):835-845. doi: 10.1124/dmd.117.078691. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29572333.
- ²⁷ Bhatnagar S, Mukherjee D, Salem AH, Miles D, Menon RM, Gibbs JP. Dose adjustment of venetoclax when co-administered with posaconazole: clinical drug-drug interaction predictions using a PBPK approach. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021 Apr;87(4):465-474. doi: 10.1007/s00280-020-04179-w. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33398386.
- ²⁸ Kamath-Loeb AS, Shen JC, Schmitt MW, Kohn BF, Loeb KR, Estey EH, Dai J, Chien S, Loeb LA, Becker PS. Accurate detection of subclonal variants in paired diagnosis-relapse acute myeloid leukemia samples by next generation Duplex Sequencing. *Leuk Res.* 2022 Mar 9;115:106822. doi: 10.1016/j.leukres.2022.106822. Epub ahead of print. PMID: 35303493.
- ²⁹ Venclxyto - European Public Assessment Report (EPAR) - EMEA/H/C/004106/II/0030. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclxyto-h-c-4106-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

M^a Micaela Viña Romero. Farmacéutica Especialista del Hospital Nuestra Señora de la Candelaria.

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Hematología Oncológica

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

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

ANEXO

Tabla I. Resultados de eficacia estudio M15-656 (VIALE-A)

Resultados	Venetoclax+Azacitidina (n=286)	Azacitidina (n=145)	Diferencia HR (IC95%) / RAR (IC95%)	p	NNT (IC95%)
Resultado principal <i>Supervivencia global mediana, meses</i>	14,7(11,9-18,7)	9,6 (17,4-12,7)	5,1 HR=0,66 (0,52-0,85)	P<0.001	-
<i>Remisión completa compuesta (RC+RCi)</i>	66,4% (60,6- 71,9)	28,3% (21,1-36,6)	38,10% (28,9-47,3)	P<0,001	3 (2-3)
Resultados secundarios <i>Supervivencia libre de eventos (SLP), mediana, meses</i>	9,8 (8,4-11,8)	7 (5,6-9,5)	2,8 HR=0,63 (0,50-0,79)	P<0.001	-
<i>Mediana duración de la remisión completa compuesta, meses</i>	17,5 (13,6-NR)	13,4 (5,8-15,5)	4,1	-	-
<i>Tiempo medio de primera respuesta, meses</i>	1,3 (0,6-9,9)	2,8 (0,8-13,2)	1,5	-	-
RC	36,7% (31,1-42,6)	17,9% (12,1-25,2)	18.80% (10,4-27,1)	P<0,001	5 (4-10)
RCi	29,7% (24,5-35,4)	10,3% (5,9-16,5)	19,4% (12,2-26,7)	P<0,001	5 (4-8)
Duración de la RC, meses	17,5 (15,3-NR)	13,3 (8,5 a 17,6).	4,2		
RCh	64,7% (58,8-70,2)	22,8% (16,2-30,5)	41,9% (32,7-51,1)	P<0,001	2 (2-3)
<i>Independencia de transfusión sanguínea</i>	59,8% (53,9-65,5)	35,2% (27,4-43,5)	24,6% (14,9-34,2)	P<0,001	4 (3-7)
<i>Independencia de transfusión de plaquetas</i>	68,5% (62,8-73,9)	49,7% (41,3-58,1)	18,8% (9,04-28,6)	P<0,001	5 (3-11)

Tabla II. Resultados de eficacia estudio M14-358

Resultados	Venetoclax+Azacitidina (n=84)	Venetoclax+ Dicitabina (n=31)
Resultado principal <i>Supervivencia global (SG), mediana, meses</i>	16,4 (11,3-24,5)	16,2 (9,1-27,8)
<i>Remisión completa compuesta (RC+RCi)</i>	71%	74%
RC	44%	55%
RCi	27%	19%
Mediana de tiempo hasta alcanzar RC/RCi (meses)	1.2	1.9
<i>Independencia de transfusión sanguínea</i>	64% (53-74)	61 (42-78)
<i>Independencia de transfusión de plaquetas</i>	70% (59-80)	87% (70-96)

Tabla III. Resultados de eficacia estudio M16-043 (VIALE-C)

Resultados	Venetoclax+LDAC (n=142)	LDAC (n=68)	Diferencia HR (IC95%) / RAR (IC95%)	p	NNT (IC95%)
Resultado principal <i>Supervivencia global (SG), mediana, meses</i>	7,2 (5,6-10,1)	4,1 (3,1-8,8)	3,1 HR=0,75 (0,52-1,07)	P=0,11	-
Resultados secundarios de interés <i>Supervivencia libre de eventos (SLP), mediana, meses</i>	4,7 (3,7-6,4)	2 (1,6-3,1)	2,7 HR=0,583 (0,42-0,82)	P=0,002	-
<i>Remisión completa compuesta (RC+RCi)</i>	47,6% (39-56)	13,2 (6-24)	34,4% (22,9-45,9)	P<0,001	3 (2-4)
<i>RCh</i>	47% (39-55)	15 (7-25)	32% (29,2-43,8)	P<0,001	3 (2-3)
<i>RC</i>	27,3% (20,2-35,3)	7,4 (2,4-16,3)	19,9% (10,3-29,5)	P<0,001	4 (3-10)
<i>RCi</i>	20,3% (14-27,8)	5,9% (1,6-14,4)	14,4 (5,7-23,1)	P<0,001	7 (4-18)
<i>Independencia de transfusión sanguínea</i>	40,6% (32-49)	17,6 (10-29)	22,46% (10,3-34,6)	P=0,001	4 (3-10)
<i>Independencia de transfusión de plaquetas</i>	47,6% (39-56)	32,4 (22-45)	15,2% (1,4-29)	P=0,040	7 (3-71)