

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
PT 131-2023/V1/25042023**

## **Informe de Posicionamiento Terapéutico de Azacitidina oral (Onureg®) en leucemia mieloide aguda (LMA)**

**Fecha de publicación: 25/04/2023**

### **INTRODUCCIÓN**

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad molecular y clínicamente heterogénea con una arquitectura clonal compleja<sup>1</sup>, resultado de la proliferación y acúmulo de mieloblastos en la médula ósea (MO) principalmente. El criterio diagnóstico establecido por la OMS en 2016 exige, para la mayoría de las LMA, la presencia de al menos un 20% de mieloblastos con un linaje mieloide establecido<sup>2</sup>.

La tasa de incidencia anual de la LMA en Europa es del 3,7 por 100.000 habitantes siendo más prevalente en varones que en mujeres (4 y 3.4/100.000 habitantes respectivamente)<sup>3</sup>. Dado que la mediana de edad de presentación de la LMA se sitúa entre los 65 y 70 años, la incidencia ajustada por edad para los mayores de 65 es más elevada, 20,1 por 100.000 personas-año, en comparación con el 2,0 por 100.000 estimado en menores de 65<sup>3-5</sup>.

En los últimos años ha habido un cambio de paradigma en el diagnóstico y estratificación pronóstica del LMA. Las nuevas técnicas de secuenciación genética han permitido identificar numerosas mutaciones con importantes implicaciones pronósticas<sup>6-7</sup>. Las guías de la European Leukemia Net ELN, actualizadas en 2017<sup>8</sup> siguen siendo en la actualidad la fuente más empleada para estimar el riesgo basándose en resultados genéticos y moleculares. Aunque estudios posteriores han validado su capacidad pronóstica en menores de 60 años, parece que esta clasificación no es tan adecuada para estratificar a pacientes con LMA de más de 60 años<sup>9</sup>.

Pese a los grandes avances en el conocimiento de la biología tumoral y a los esfuerzos por optimizar el tratamiento estándar de la LMA<sup>10</sup>, el clásico esquema de quimioterapia intensiva tipo 3+7 diseñado en los años 70, basado en la combinación de citarabina, con una antraciclina, se ha mantenido casi invariable durante más de cuatro décadas. Entre el 40-60% de los pacientes alcanzan una remisión completa (RC) con este tipo de quimioterapia pero si ésta no se consolida, la mayoría de los pacientes recaen<sup>8</sup>. Sólo un tratamiento de consolidación a base de nuevos ciclos de quimioterapia seguidos o no de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) podría lograr una RC sostenida y/o la curación. Estas opciones terapéuticas asocian un riesgo elevado de toxicidad y excluyen a pacientes mayores frágiles o con comorbilidades limitantes.

Estudios poblacionales señalan supervivencias con terapias intensivas a los 5 años para pacientes > 60 años, inferiores al 10%<sup>11</sup> en comparación con las supervivencias de los

pacientes más jóvenes, cercanas al 50%. Esto es debido no solo a la peor tolerancia del paciente de edad avanzada a los tratamientos de quimioterapia intensiva, sino también a aspectos biológicos diferenciales que condicionan peores respuestas. La LMA del paciente mayor se caracteriza por formas de presentación más adversas y con mayor presencia de alteraciones genéticas de mal pronóstico<sup>11</sup> relacionadas con mayor resistencia a quimioterapia.

Aunque en los últimos años se ha intentado perfeccionar las quimioterapias citotóxicas y se han desarrollado nuevas terapias con fármacos dirigidos genéticos y epigenéticos que van incorporándose al algoritmo terapéutico de la LMA<sup>12</sup> lo cierto es que hasta el momento el tratamiento de mantenimiento no forma parte de la terapia estándar de la LMA fuera de los ensayos clínicos.

La prevención de las recaídas tras consolidación en la LMA continúa siendo un desafío. Una terapia de mantenimiento eficaz podría prolongar la duración de remisión y la supervivencia, especialmente en poblaciones de pacientes de riesgo intermedio/alto que no son susceptibles de consolidar sus respuestas con tratamientos más intensivos.

Las únicas terapias aprobadas con anterioridad para el mantenimiento de la LMA en Europa son la midostaurina Rydap® en 2017<sup>13</sup> y Ceplene (diclorhidrato de histamina [HDC]), en combinación con IL-2 en 2010<sup>14</sup>. Si bien ambos tratamientos han sido aprobados en el entorno de mantenimiento de la LMA en Europa, el ELN no ha adoptado ninguna de las dos terapias Rydap y Ceplene para su uso en la LMA por las limitaciones de los datos, del diseño del estudio o de sus efectos secundarios. En la tabla 1 del Anexo se comparan los diferentes tratamientos autorizados pero no financiados en nuestro país para el mantenimiento de LMA tras haber respondido a un tratamiento de consolidación.

En múltiples estudios<sup>6,7</sup> de secuenciación en LMA se han identificado mutaciones en genes involucrados en la regulación epigenética. De ahí que las estrategias ensayadas para actuar sobre la diana epigenética hayan sido numerosas y de gran interés en la LMA.

### **AZACITIDINA (ONUREG®)**

La azacitidina es un agente antineoplásico y constituye el principio activo de Onureg.

En junio de 2021 Onureg® se autorizó en Europa como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con

leucemia mieloide aguda (LMA) que alcanzaron una remisión completa (RC) o una remisión completa con recuperación incompleta del recuento sanguíneo (CRi) tras el tratamiento de inducción con o sin tratamiento de consolidación y que no se consideran candidatas a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), incluidos los que eligen no someterse al mismo.

Onureg® está disponible en comprimidos recubiertos con película de 200 y 300 mg. Cada presentación contiene como excipiente 3,61 y 5,42 mg de lactosa monohidrato respectivamente.

El principio activo de Onureg® es la formulación oral azacitidina (CC-486) que no es bioequivalente a la azacitidina inyectable. Los perfiles de farmacocinética y farmacodinámica de CC-486 y azacitidina inyectables son distintos y, por lo tanto, nunca deben intercambiarse<sup>15,16</sup>. Cabe destacar que las indicaciones autorizadas para estos dos fármacos (azacitidina oral o inyectable) son diferentes.

Cada ciclo consiste en un período de tratamiento de 14 días seguido de un período libre de tratamiento de otros 14 días (ciclo de tratamiento de 28 días).

El estudio QUAZAR AML-001 contemplaba la posibilidad de extender los días de tratamiento de 14 a 21 cada 28 días, si los pacientes progresaban con una blastosis en MO inferior al 15%<sup>17</sup>. En consecuencia, en caso de recaída de la enfermedad, con un 5 % a un 15 % de blastos en sangre periférica o médula ósea, se debe considerar, junto con una evaluación clínica, prolongar la pauta posológica de 14 a 21 días en ciclos repetidos de 28 días. La administración no debe superar los 21 días durante cualquier período de 28 días<sup>18</sup>.

Se debe continuar el tratamiento con Onureg hasta que se observe un máximo de un 15 % de blastos en sangre periférica o médula ósea o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Debido a que las toxicidades gastrointestinales fueron las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con azacitidina oral, es recomendable que los pacientes reciban tratamiento profiláctico con antieméticos al menos durante los dos primeros ciclos<sup>18</sup>.

### Farmacología

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de la pirimidina. Código ATC: L01BC07.

La hipermetilación del ADN en las regiones promotoras de los genes donde se inicia la transcripción del ADN al ARN, conlleva inactivación de genes supresores tumorales. Estas alteraciones están involucradas en la patogénesis de la LMA y este proceso es potencialmente reversible mediante agentes hipometilantes. Azacitidina es un nucleósido de pirimidina, análogo de la citidina, inhibidor de la metiltransferasa de ADN y un modificador epigenético.

Azacitidina se incorpora en el ADN y el ARN tras la captación celular y la biotransformación enzimática en

nucleósidos trifosfatos. La incorporación de azacitidina en el ADN de las células de LMA modifica las vías epigenéticas mediante la inhibición de las metiltransferasas de ADN y la reducción de la metilación del ADN. Esto produce una alteración de la expresión génica, incluida la reexpresión de genes que regulan la supresión tumoral, las vías inmunológicas, el ciclo celular y la diferenciación celular.

La incorporación de azacitidina en el ARN de las células de LMA inhibe la metiltransferasa de ARN, reduciendo la metilación del ARN, y disminuyendo la estabilidad del ARN y la síntesis de proteínas<sup>18</sup>.

En síntesis, azacitidina ejerce sus efectos antineoplásicos mediante mecanismos de citotoxicidad e hipometilación

La formulación oral azacitidina puede ser administrada en esquemas de 14 o 21 días cada 28 días manteniendo su actividad terapéutica. Los perfiles de farmacocinética y farmacodinámica de azacitidina oral e inyectable son diferentes y por lo tanto nunca deben intercambiarse<sup>15,16</sup>

### Eficacia

La eficacia y la seguridad de azacitidina oral se ha estudiado en un ensayo de fase 3 multicéntrico y controlado con placebo con un diseño doble ciego, aleatorizado<sup>17</sup>.

El estudio QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001) fue diseñado para comparar la eficacia y seguridad de CC-486 (azacitidina oral) más la mejor terapia de soporte, con placebo más la mejor terapia de soporte como terapia de mantenimiento en pacientes de 55 años o más con LMA que lograron una primera remisión completa (RC) con o sin recuperación completa del hemograma (RCi) tras quimioterapia intensiva con o sin consolidación. También cumplían criterios de inclusión los pacientes con LMA secundaria a síndrome mielodisplásico (SMD) o a leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

Se excluyeron los pacientes que habían recibido tratamiento con agentes hipometilantes, los pacientes con riesgo citogenético favorable y los pacientes candidatos a TPH de consolidación.

Antes de la inclusión en el ensayo, todos los pacientes recibieron un tratamiento de quimioterapia de inducción con regímenes basados en citarabina más una antraciclina o agente similar. El 80% de los pacientes (186 [78 %] en el grupo de azacitidina oral y 192 [82 %] en el grupo de placebo) recibieron al menos un ciclo de quimioterapia de consolidación antes de ser aleatorizados. Los quimioterápicos más comunes empleados en los ciclos de consolidación fueron citarabina, idarubicina y daunorubicina.

Los pacientes debían de ser aleatorizados dentro de los 4 meses ( $\pm$  7 días) posteriores tras alcanzar la RC / RCi. La mediana de tiempo desde que alcanzaron la remisión completa hasta la aleatorización fue de 85,0 días (84,5 para el grupo de azacitidina oral y 86 para el grupo placebo).

Los pacientes fueron asignados al azar para recibir azacitidina oral (300 mg) o placebo una vez al día durante 14 días por ciclo cada 28 días. El estudio contemplaba la posibilidad de aumentar los días de tratamiento a 21 días cada ciclo si los pacientes progresaban, pero con un número de blastos entre 5-15%. Si los pacientes presentaban toxicidad relacionada con el tratamiento, podrá interrumpirse, retrasarse o reducir la dosis de azacitidina oral a 200 mg diarios durante 14 días o 7 días de manera gradual a criterio del investigador.

El objetivo principal del ensayo fue la supervivencia global (SG) definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

Los objetivos de valoración secundarios incluyeron la supervivencia libre de recaídas (SLR), que era la variable secundaria clave, evaluada como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de recaída o muerte por cualquier causa, (lo que ocurriera primero); y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) evaluada como cambios desde el inicio en las puntuaciones en la Escala de fatiga de evaluación funcional de terapia de enfermedades crónicas (FACIT) informada por el paciente y de los cuestionarios europeos de calidad de vida: European Quality of Life–5 Dimensions (EQ-5D-3L).

Otros criterios de valoración secundarios fueron: Tiempo hasta la recaída desde RC/RCi; Tiempo hasta la interrupción del tratamiento y seguridad/tolerabilidad.

De los 472 pacientes que fueron aleatorizados; 238 fueron asignados al grupo de azacitidina oral y 234 al grupo placebo. La mediana de edad fue de 68 años (rango 55 a 86) de ambos sexos (51,9% varones) y la mayoría con una LMA de *novo* (90,9%) y con características citogenéticas de riesgo intermedio (86 %) o pobre (14%).

En el momento de la aleatorización el 81,4% de los pacientes estaban en RC y un 18,6% en RCi tras tratamiento de inducción con o sin consolidación.

La mediana de duración del tratamiento fue de 11,6 meses (rango: 0,5 a 74,3 meses) para el grupo de azacitidina oral y de 5,7 (rango: 0,7 a 68,5 meses) meses para el grupo placebo: La mediana del número de ciclos recibidos fue de 12,0 (rango: 1,0 a 80,0) y 6,0 (rango: 1,0 a 80,0) respectivamente.

Todas las evaluaciones de eficacia clínica primarias y secundarias se realizaron a partir de la población con intención de tratar (ITT), que incluyó a todos los 472 aleatorizados. Tras una mediana de seguimiento de más de 40 meses, el estudio alcanzó el objetivo principal. La población con intención de tratar modificada (ITTm), que se usó para el análisis complementario de las variables de eficacia primarias y secundarias clave, incluyó 440 pacientes (93,2%) que cumplieron con todos los criterios de elegibilidad, y que recibieron al menos 1 ciclo de tratamiento.

La mediana de SG para la población ITT desde el momento de la aleatorización fue significativamente mayor con azacitidina oral que con placebo 24,7 (18,7; 30,5) meses y

14,8 (11,7; 17,6) meses, respectivamente; ( $p = 0,0009$ ) (IC 95%). Una diferencia significativa en la mediana de SG de 9,9 meses para el grupo de tratamiento con azacitidina.

El HR fue de 0,69 (IC del 95%: 0,55; 0,86), lo que se traduce en una reducción del 31% en el riesgo de muerte para el grupo azacitidina<sup>19</sup>.

La mejoría en la SG se observó en diferentes subgrupos de pacientes, incluyendo los pacientes mayores de 65 años (HR = 0,71 (0,56 a 0,92)) y los pacientes mayores de 75 años (HR = 0,48 (0,25 a 0,94))<sup>19</sup>.

La proporción de sujetos que sobrevivieron al año fue del 72,8% en el grupo de azacitidina oral y del 55,8% en el grupo de placebo, con una diferencia del 17,0%. La proporción de sujetos que sobrevivieron 2 años fue del 50,6% en el grupo de azacitidina oral y del 37,1% en el grupo de placebo, una diferencia del 13,5%<sup>19</sup>.

Se observó un beneficio de SG con azacitidina independientemente de si los pacientes habían recibido alguna terapia de consolidación, habían estado en RC o RCi después de la quimioterapia de inducción en el momento de la aleatorización, presentaban riesgo citogenético intermedio o pobre, o EMR positiva o negativa.

La mediana de SLR también fue significativamente mayor con azacitidina que con placebo 10,2 (7,9; 12,9) meses y 4,8 (4,6; 6,4) meses, respectivamente; HR 0,65 (IC 95% 0,52 a 0,81);  $P = 0,0001$ .

La probabilidad de SLR a los 6 meses fue del 67,4 % en el grupo de azacitidina oral y del 45,2 % en el grupo de placebo, una diferencia del 22,2 %. La probabilidad de SLR fue consistentemente más alta para el grupo de azacitidina oral que para el grupo de placebo en cada uno de los puntos de tiempo analizados (44,9% versus 27,4%, respectivamente, a 1 año y 26,6% frente a 17,4% a 2 años)<sup>19</sup>.

Los beneficios de azacitidina oral con respecto a la SLR se demostraron en la mayoría de los subgrupos definidos según las características iniciales, incluidos aquellos para diferentes rangos de edad.

En cuanto a la CVRS al inicio del estudio, los pacientes reportaron niveles relativamente bajos de fatiga y el deterioro físico. Las puntuaciones de la escala de fatiga FACIT y el score EQ-5D-3L fueron similares en los dos grupos de tratamiento y tampoco se encontraron diferencias en las puntuaciones de fatiga FACIT respecto a la basal entre los grupos durante las visitas posteriores al inicio. También las puntuaciones del índice EQ-5D-3L fueron similares en los dos grupos de tratamiento.

Otros criterios de valoración secundarios (tiempo hasta la recaída y tiempo hasta la interrupción del tratamiento) también demostraron el beneficio de la azacitidina oral como tratamiento de mantenimiento para LMA. La mediana del tiempo hasta la recaída fue de 10,2 meses en el grupo de azacitidina oral y de 4,9 meses en el grupo de placebo. Se observó que un gran porcentaje de pacientes en ambos grupos interrumpieron el tratamiento (81,9% y

88,9% para azacitidina oral y placebo respectivamente) principalmente debido a la recaída de la enfermedad. La mediana del tiempo hasta la interrupción del tratamiento por cualquier motivo fue de 11,4 meses en el grupo de azacitidina oral y de 6,1 meses en el grupo de placebo<sup>19</sup>.

El estudio CC-486-AML-001 también demostró que los pacientes que recibieron azacitidina oral, en comparación con los que recibieron placebo, tuvieron tasas significativamente más bajas de eventos de hospitalización (0,48 eventos por persona-año para el grupo de azacitidina oral y 0,64 eventos por persona-año para el grupo placebo;  $p = 0,0068$ ) y número de días hospitalizados (7,89 días por persona-año para azacitidina oral en comparación con 13,36 días por persona-año para placebo;  $p < 0,0001$ )<sup>19</sup>.

### Limitaciones, validez y utilidad práctica

#### Limitaciones

Las principales limitaciones del estudio pivotal CC-486-AML-001 son el empleo de un placebo como comparador en vez de alguna terapia potencialmente eficaz para evitar las recaídas en la rama control. Además, la menor exposición del grupo placebo se relaciona con la recaída más temprana de la enfermedad con la suspensión del tratamiento y podría influir en los resultados de seguridad.

Otra limitación del estudio es el tiempo requerido para que los pacientes estuvieran en RC o en RCi antes de ser aleatorizados. Este tiempo se amplió de 3 meses a 4 meses ( $\pm 7$  días) en una de las dos enmiendas al protocolo. Aunque teóricamente la proporción de pacientes estaría equilibrada entre ambos brazos, esta modificación pudo potencialmente aumentar el número de pacientes con mejor pronóstico en el estudio (los que mantienen la respuesta durante un largo período de tiempo). No obstante, la mediana de tiempo desde que los pacientes incluidos en el estudio alcanzaron la remisión completa hasta la aleatorización fue de 85,0 días ( $< 3$  meses).

La extensión del tratamiento después de la recaída de 14 a 21 días de azacitidina oral en el brazo experimental se limitó a un pequeño número de pacientes y, por lo tanto, es difícil determinar el efecto de la extensión del tratamiento (19).

#### Validez y utilidad práctica

Por otra parte, una posología oral supone un mayor confort para el paciente al evitar los efectos secundarios derivados de la administración parenteral. Y además en términos globales los pacientes que recibieron azacitidina oral, en comparación con los que recibieron placebo, tuvieron tasas significativamente más bajas de hospitalización. Eso podría suponer una ventaja al reducir el gasto sanitario asociado a los ingresos hospitalarios.

Las características de los pacientes incluidos en el pivotal corresponden a la realidad de la práctica clínica y por lo tanto los resultados son extrapolables a la vida real

Los resultados han demostrado que azacitidina oral, como terapia de mantenimiento, puede ayudar a aumentar la

supervivencia en esta población de pacientes retrasando la recaída al mismo tiempo que permite al paciente mantener una buena calidad de vida con un tratamiento ambulatorio

Los datos actualizados de SG del 15 de octubre de 2019 y el 20 de septiembre de 2020 (que proporcionan entre 3 y 14 meses adicionales de seguimiento, respectivamente) y los datos de SLR del 15 de octubre de 2019 (3 meses adicionales de seguimiento) son consistentes con los resultados del anterior corte de datos (15 de julio de 2019) recogidos en el informe del estudio clínico (CSR), sin cambios en la mediana de SG, SLR y HR con seguimiento adicional, lo que demuestra la robustez de los resultados. Además, el extremo final de las curvas de SG y SLR actualizadas mostró una mayor separación en comparación con las del corte de datos anterior recogidas en el CSR<sup>19</sup>.

### Evaluaciones por otros organismos

En noviembre de 2021 la Haute Autorité de Santé (HAS) emitió un dictamen a favor del reembolso de la terapia de mantenimiento con azacitidina oral en pacientes adultos con LMA que han logrado la remisión completa (RC) o la remisión completa con recuperación incompleta del hemograma (RCi) después de tratamiento de inducción con o sin consolidación y que no son candidatos para TPH (o no eligen realizar un TPH)<sup>20</sup>.

### Seguridad

La evaluación de la seguridad de azacitidina oral en el tratamiento de pacientes con LMA se basa principalmente en los datos extraídos de la población objetivo del estudio pivotal QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001)<sup>19</sup>. Los datos de seguridad se completan con la información aportada en los restantes estudios clínicos que abarca el programa de desarrollo clínico para azacitidina oral en monoterapia (un total de 11 estudios)<sup>19</sup>.

En el estudio pivotal la mediana de duración del tratamiento fue de 11,6 meses (rango: 0,5 a 74,3 meses) para el grupo de azacitidina oral y de 5,7 (rango: 0,7 a 68,5 meses) meses para el grupo placebo. La mediana del número de ciclos recibidos fue de 12,0 (rango: 1,0 a 80,0) y 6,0 (rango: 1,0 a 80,0) respectivamente.

La seguridad se evaluó entre los pacientes que recibieron al menos una dosis de azacitidina oral o placebo y los eventos adversos se documentaron hasta 28 días después de la última dosis. La mediana de la dosis diaria promedio fue de 300,0 mg en cada grupo (rango: 202,8 a 300,6 mg en azacitidina oral y 150,0 a 353,6 mg en placebo)<sup>19</sup>.

Las características demográficas de la población en la que se evaluó la seguridad estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento con azacitidina oral y placebo. La mediana (rango) de edad fue de 68,0 (55, 86) y 68,0 (55, 82) años en el grupo de azacitidina oral y placebo, respectivamente. La mayoría de los pacientes tenían entre 65 y 75 años de edad (60,6 % CC-486, 60,9 % placebo)

Las toxicidades gastrointestinales fueron las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con azacitidina oral. Se observaron náuseas (64,8 %), vómitos (59,7 %) diarrea (50,4 %) y estreñimiento (38,6 %). Las náuseas y los vómitos ocurrieron principalmente durante los ciclos 1 y 2 y fueron menos comunes en los ciclos posteriores después de la incorporación de agentes antieméticos. A pesar de la profilaxis antiemética fue necesario interrumpir, reducir y/o suspender la azacitidina oral para tratar algunas de las toxicidades gastrointestinales.

La toxicidad hematológica fue la segunda más frecuentemente documentada. Azacitidina oral se asoció con neutropenia (44,5 %), trombocitopenia (33,5 %), anemia (20,3%) y neutropenia febril (11,9%). Los porcentajes de pacientes con eventos adversos hematológicos dentro de cada grupo de tratamiento se mantuvieron a lo largo del tiempo hasta el ciclo 12. Estas toxicidades fueron también responsables de la interrupción, reducción y/o suspensión del tratamiento.

Otros efectos secundarios observados con frecuencia durante el tratamiento con azacitidina oral fueron: fatiga (29,7%), astenia (18,6%); dolor abdominal (21,6 %), infección del tracto respiratorio (17 %), artralgias (13,6 %), disminución de apetito (12,7 %), dolor de espalda (11,9 %), y neumonía (10,2 %).

Los eventos adversos (EA) cuya frecuencia difirió en > 2 % entre los grupos de tratamiento fueron náuseas (CC-486: 64,8 %; placebo: 23,6 %), vómitos (59,7 %; 9,9 %), diarrea (50,4 %; 21,5%), estreñimiento (38,6%; 24,0%), neutropenia (44,5 %; 26,2 %), trombocitopenia (33,5 %; 27,0 %), fatiga (29,7 %; 19,3 %), anemia (20,3 %; 18,0 %), astenia (18,6%; 5,6%). En general, la mayoría de los EA informados con el tratamiento con azacitidina oral en el estudio principal fueron de grado 1 y en el grupo de dosificación de 21/28 días en sujetos con enfermedad mielóide activa, se observaron con mayor frecuencia.

En el estudio pivotal, se notificó al menos 1 EA grado 3 - 4 en el 71,6 % de los pacientes del grupo azacitidina oral y el 63,1 % de los del grupo placebo. Los EA informados con mayor frecuencia ( $\geq 10$  % de los sujetos en el grupo CC-486) fueron por toxicidad hematológica (55,5 % CC-486; 41,2% placebo); infecciones (20,3 % CC-486; 11,6 % placebo); y trastornos gastrointestinales (14,4% CC-486; 5,6% placebo). Los EA grado 3 o 4 observados con mayor frecuencia (> 10 % en el grupo azacitidina oral) fueron neutropenia (41,1 %; 23,6 %), trombocitopenia (22,5 %; 21,5 %), anemia (14,0 %; 12,9 %), y neutropenia febril (11,4%; 7,7%). En general, estos EA graves ocurrieron a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento y se observaron más frecuentemente en el Ciclo 13 y posteriores.

Se observaron reacciones adversas graves en el 16,1 % de los pacientes que recibieron azacitidina oral las más frecuentes: neutropenia febril (6,8%) y neumonía (5,1%).

Se produjeron infecciones de cualquier grado como EA en el 62,3 % de los pacientes del grupo azacitidina oral y en el 52,8 % del grupo placebo.

En un 6,8 % de los pacientes se suspendió permanentemente la administración de azacitidina oral debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento fueron las náuseas (2,1 %), diarrea (1,7 %) y vómitos (1,3 %).

En el 36,4 % de los pacientes se interrumpió temporalmente la administración por una reacción adversa tipo neutropenia (19,9%), trombocitopenia (8,5 %), náuseas (5,5 %), diarrea (4,2 %), vómitos (3,8 %), neumonía (3,4%), leucopenia (2,5 %), neutropenia febril (2,1 %) o dolor abdominal (2,1 %).

En un 14% de los pacientes se redujo la dosis debido a una reacción adversa. La neutropenia fue el evento adverso más común que condujo a modificaciones de la dosis en ambos grupos (5,5 %) seguida de diarrea (3,4 %), trombocitopenia (1,7 %) y náuseas (1,7 %) <sup>18</sup>.

#### *Poblaciones especiales*

No se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal y pacientes con insuficiencia hepática leve <sup>18</sup>.

## DISCUSIÓN

La LMA es una neoplasia heterogénea y agresiva caracterizada por una progresión rápidamente mortal si no se trata. La supervivencia global a 5 años de la LMA es, inferior al 10% para pacientes > 60 años <sup>11</sup> que son la mayoría de los pacientes diagnosticados de LMA. Aunque con esquemas de quimioterapia de inducción estándar entre el 40-60% de los pacientes entran en RC, si ésta no se consolida, la mayoría de ellos recaen <sup>8</sup>. Solo un tratamiento de consolidación a base de nuevos ciclos de quimioterapia intensiva seguidos o no de TPH podría lograr una RC sostenida y/o la curación. Estas opciones terapéuticas no pueden indicarse en pacientes mayores frágiles o con comorbilidades limitantes. Y por otra parte, está demostrado que las remisiones duraderas se asocian con mejores resultados de supervivencia, de ahí la importancia de consolidar las remisiones con una terapia posterior especialmente en pacientes con LMA de alto riesgo <sup>21</sup>.

La azacitidina es un antimetabolito análogo del nucleósido de pirimidina. La formulación inyectable del mismo ingrediente activo azacitidina, se considera el tratamiento estándar para pacientes con LMA que no son elegibles para recibir quimioterapia intensiva <sup>20</sup>.

La formulación oral de azacitidina no es bioequivalente a la azacitidina inyectable. Los perfiles de farmacocinética y farmacodinamia de azacitidina oral y azacitidina inyectable son distintos, y por lo tanto, nunca deben de ser intercambiables <sup>15,16</sup>. Esta formulación se desarrolló con el objetivo de permitir la administración sostenida y prolongada de azacitidina en dosis sistémicas más bajas que las que se pueden lograr con la terapia parenteral.

La terapia de mantenimiento no es una práctica establecida en el tratamiento de la LMA fuera de los ensayos clínicos. Las únicas terapias aprobadas con anterioridad para el

mantenimiento de la LMA en Europa son la midostaurina Rydap® en 2017<sup>13</sup> y Ceplene (diclorhidrato de histamina [HDC]), en combinación con IL-2 en 2010<sup>14</sup>. Si bien ambos tratamientos han sido aprobados en el entorno de mantenimiento de la LMA en Europa, el ELN no ha adoptado ninguna de las dos terapias Rydapt y Ceplene para su uso en la LMA por las limitaciones de los datos, del diseño del estudio y/o de sus efectos secundarios.

La midostaurina (Rydapt®) está aprobada con una indicación restringida a pacientes adultos con LMA con mutación FLT3, en combinación con quimioterapia estándar de inducción y consolidación seguida de terapia de mantenimiento en monoterapia., por lo tanto, su uso está limitado a esta población de pacientes, que comprende aproximadamente el 30 % de los casos de LMA. Aunque el estudio RATIFY demostró un aumento significativo en la SG en los pacientes tratados con midostaurina la contribución específica de la terapia de mantenimiento se confunde, con el empleo de midostaurina durante la inducción y la consolidación y, además, la parte de mantenimiento del estudio no tuvo el poder estadístico suficiente para determinar el efecto positivo de la midostaurina en este entorno<sup>13</sup>. Por estos motivos, midostaurina no está financiada en monoterapia para la indicación de tratamiento de mantenimiento en pacientes con LMA que hayan alcanzado RC<sup>22</sup>.

Ceplene (diclorhidrato de histamina [HDC]), en combinación con IL-2 fue aprobada en 2010 como terapia de mantenimiento para pacientes adultos con LMA en primera remisión en base a un estudio de fase 3 que demostró una mejora significativa en la SLR (HR = 0,71; p = 0,01), sin mejorar significativamente la SG. Este fármaco pese a estar autorizado para el mantenimiento tras primera remisión, de manera concomitante con interleucina 2, tampoco está financiado y en la actualidad es una terapia en desuso. Además, la eficacia de HDC/IL-2 como mantenimiento en pacientes mayores de 60 años no ha sido completamente demostrada<sup>14</sup>.

Los agentes hipometilantes en formulaciones inyectables (azacitidina o decitabina) sin tener indicación aprobada como terapia de mantenimiento en la LMA, se emplean en determinadas situaciones, especialmente en pacientes mayores no aptos para consolidar respuestas con terapias más agresivas<sup>23</sup>. Estos tratamientos se han investigado en varios ensayos, en los que han participado pacientes con LMA observando beneficios con respecto a SLR pero sin poder demostrar ventajas en la SG<sup>24,25</sup>. Sobre la base de estos resultados, los agentes hipometilantes se emplean fuera de indicación de determinadas situaciones como terapia de mantenimiento en pacientes de edad avanzada con LMA.

El estudio QUAZAR es el primer ensayo diseñado para evaluar un tratamiento de mantenimiento tras quimioterapia en LMA con resultados positivos<sup>17</sup>. Los resultados del estudio pivotal QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001) han podido demostrar que la terapia de mantenimiento con azacitidina oral proporcionó una prolongación tanto en la SG como en la SLR en pacientes de 55 años o más con LMA que lograron una primera RC después de la

quimioterapia intensiva con o sin terapia de consolidación. Los beneficios de CC-486 se demostraron en la mayoría de los subgrupos definidos según las características iniciales. La mejoría en la SG fue consistente en los diferentes subgrupos preespecificados por edad, incluyendo los pacientes mayores de 65 años y los pacientes mayores de 75 años, lo cual es clínicamente relevante, porque a estas edades los pacientes no son elegibles para el trasplante de médula ósea y el riesgo de recaída es muy alto.

La probabilidad de SLR también fue consistentemente más alta para el grupo de azacitidina oral que para el grupo de placebo en cada uno de los puntos de tiempo analizados (44,9% versus 27,4%, respectivamente, a 1 año y 26,6% frente a 17,4% a 2 años) demostrando así una eficacia duradera en el tiempo para el tratamiento con azacitidina oral<sup>19</sup>.

Sólo en algunos subgrupos principalmente pacientes en RCi o pacientes con enfermedad mínima residual (EMR) negativa después de la aleatorización, el beneficio observado debe tomarse con cuidado porque la magnitud del beneficio fue inferior para el subgrupo RCi (HR = 0,74 (0,45 a 1,20)) y en el subgrupo EMR negativo (HR = 0,81 (0,59 a 1,12)).

Los datos actualizados de SG del 15 de octubre de 2019 y el 20 de septiembre de 2020 (que proporcionan entre 3 y 14 meses adicionales de seguimiento, respectivamente) y los datos de SLR del 15 de octubre de 2019 (3 meses adicionales de seguimiento) son consistentes con los resultados del anterior corte de datos (15 de julio de 2019) recogidos en el informe del estudio clínico (CSR), sin cambios en la mediana de SG, SLR y HR con seguimiento adicional, lo que demuestra la robustez de los resultados. Además, el extremo final de las curvas de SG y SLR actualizadas mostró una mayor separación en comparación con las del corte de datos anterior recogidas en el CSR<sup>19</sup>.

En el estudio pivotal CC-486-AML-001, la azacitidina oral mostró un perfil de seguridad manejable y aceptable que es consistente con los datos de seguridad observados con la formulación inyectable de azacitidina. Sólo la incidencia de toxicidades gastrointestinales parece ser mayor con las formulaciones orales en comparación con la formulación parenteral. La toxicidad gastrointestinal se observó principalmente durante los ciclos 1 y 2 y fue menos común en ciclos posteriores después de la incorporación de agentes antieméticos.

El EA grado 3 o 4 observado con mayor frecuencia (> 10 % en el grupo de azacitidina oral) fue la neutropenia (41,1 %; 23,6) manejable en la mayoría de los pacientes con modificaciones de la dosis y administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Pocos pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento del estudio y en ninguno de ellos el EA fue fatal en el estudio pivotal.

En general, la mayoría de los EA informados con el tratamiento con azacitidina oral en el estudio principal fueron de grado 1 y en el grupo de dosificación de 21/28 días en sujetos con enfermedad mieloide activa, se observaron con mayor frecuencia. El diseño del estudio

permitía la posibilidad de la extensión del tratamiento de 14 a 21 días en casos de recaída de la enfermedad, con blastosis del 5% al 15% en sangre o en MO. Aunque no es esperable que un paciente que progresa en el seno de tratamiento pueda responder con un incremento de dosis, se consideró que, debido a la variabilidad entre pacientes en la absorción oral del fármaco azacitidina, la ampliación de la dosificación a 21 días proporcionaría una mayor exposición farmacológica de las células leucémicas y podría aumentar la probabilidad de respuesta.

En el ensayo pivotal, la mayoría de los pacientes (92%) experimentaron algún tipo de toxicidad gastrointestinal tipo náuseas, vómitos, diarrea. Aunque estos efectos son fácilmente tratables también fueron una causa importante para las interrupciones y/o las reducciones de la dosis especialmente en pacientes mayores de 75 años. Esta alta incidencia de toxicidades gastrointestinales también produce incertidumbre en cuanto a la biodisponibilidad de azacitidina oral, con una absorción más variable en comparación con la administración de formulaciones inyectables y al cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

La extensión del tratamiento después de la recaída de 14 a 21 días de azacitidina oral en el brazo experimental se limitó a un pequeño número de pacientes y, por lo tanto, es difícil determinar el efecto de la extensión del tratamiento<sup>19</sup>.

Con el número de pacientes incluidos en el programa de extensión y la diferencia en la respuesta global que se obtuvo, no fue posible demostrar que la extensión del período de tratamiento aumente la tasa de respuesta general en comparación con placebo. No obstante, en ausencia de nuevos datos de seguridad, en casos de recaída de la enfermedad, con blastosis del 5% al 15%, se debe considerar tras la evaluación clínica extender la dosificación hasta un máximo de 21 días por ciclo repetidos cada 28 días.

El estudio CC-486-AML-001 también demostró que los pacientes que recibieron azacitidina oral, en comparación con los que recibieron placebo, tuvieron tasas significativamente más bajas de hospitalización (0,48 eventos por persona-año para el grupo de azacitidina oral y 0,64 eventos por persona-año para el grupo placebo;  $p=0,0068$ ) y del número de días hospitalizados (7,89 días por persona-año para azacitidina oral en comparación con 13,36 días por persona-año para placebo;  $p < 0,0001$ )<sup>19</sup>.

En resumen, los resultados del estudio pivotal CC-486-AML-001 demostraron que la azacitidina oral, como terapia de mantenimiento, mejoró de forma estadísticamente significativa y clínicamente relevante la SG y la SLR al tiempo que mantuvieron una CVRS comparable a la del grupo placebo y a la de la población general.

## CONCLUSIÓN

Los resultados del estudio pivotal han demostrado que la terapia de mantenimiento con azacitidina oral (Onureg®) se asocia con una prolongación estadísticamente significativa y clínicamente relevante de la SG y con un retraso en la recaída en los pacientes con LMA que logran RC o RCi después de la quimioterapia intensiva en la población de pacientes mayores de 55 años.

La mediana de SG desde el momento de la aleatorización fue significativamente mayor con azacitidina que con placebo 24,7 (18,7; 30,5) meses y 14,8 (11,7; 17,6) meses, respectivamente; ( $p = 0,0009$ ) (IC 95%). Una diferencia significativa en la mediana de SG de 9,9 meses para el grupo de tratamiento con azacitidina oral.

La mediana de SLR también fue significativamente mayor con azacitidina oral que con placebo 10,2 (7,9; 12,9) meses y 4,8 (4,6; 6,4) meses, respectivamente; HR 0,65 (IC 95% 0,52 a 0,81);  $p=0,0001$ ).

En líneas generales el perfil de seguridad es aceptable y, siendo la neutropenia el EA grado 3 o 4 observado con mayor frecuencia (41,1 %) manejable en la mayoría de los pacientes con modificaciones de la dosis y administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

Dada la efectividad limitada de los tratamientos de mantenimiento autorizados y su no financiación en el SNS para los pacientes con LMA que alcanzan la primera remisión después de la terapia de inducción intensiva con o sin tratamiento de consolidación y para quienes el TPH no es factible, la terapia de mantenimiento con azacitidina oral puede representar una opción de tratamiento. Además, el beneficio que aporta mantener a los pacientes en RC durante el mayor tiempo posible es importante, ya que las recaídas de LMA se asocian universalmente con una corta supervivencia a pesar del tratamiento con terapia de rescate administrado. No se puede confirmar ni descartar el beneficio que podrían obtener los pacientes con riesgo citogenético bajo por no haber sido incluidos en los ensayos clínicos.

En conclusión, el tratamiento con azacitidina oral en el contexto de tratamiento de mantenimiento de la LMA en pacientes adultos con LMA que logran RC con o sin RCi después de la terapia de inducción con o sin tratamiento de consolidación y que no son candidatos a TPH aporta un beneficio que se considera clínicamente significativo.

## 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 el medicamento Onureg® (azacitidina), para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) que alcanzaron una remisión completa (RC) o una remisión completa con recuperación incompleta del recuento sanguíneo (RCi) tras*

*el tratamiento de inducción con o sin tratamiento de consolidación y que no se consideran candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), incluidos los que eligen no someterse al mismo.*

## REFERENCIAS

1. Lars Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways J Clin Oncol 2017 Mar 20;35(9):934-946.
2. 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.
3. Visser O, Trama A, Maynadié M, Stiller C, Marcos-Gragera R, De Angelis R, Mallone S, Tereanu C, Allemani C, Ricardi U, Schouten HC; RARECARE Working Group. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. Eur J Cancer. 2012 Nov; 48(17):3257-66
4. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. Blood Rev. 2019 Jul; 36:70-87
5. Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program Cancer stat facts: Leukemia - acute myeloid leukemia (AML). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>; 2021, Acceso 15 April 2021
6. Cancer Genome Atlas Research Network; Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, Robertson AG, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2013 May 30; 368(22):2059-74.
7. Christen F, Hoyer K, Yoshida K, Hou HH, Waldhueter N, Heuser M, et al. Genomic Landscape and Clonal Evolution of Acute Myeloid Leukemia With t(8;21): An International Study on 331 Patients. Blood. 2019 Mar 7; 133(10):1140-51.
8. 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):424-47
9. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. Am J Hematol. 2018; 93: 1267-91.
10. Burnett AK, Hills RK, Milligan DW, Goldstone AH, Prentice AG, McMullin MF, et al. Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial. J Clin Oncol. 2010 Feb 1; 28(4):586-95.
11. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood. 2006 May 1; 107(9):3481-5.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2021. Disponible en: [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients)
13. 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 3;377(5):454-464.
14. Brune M, Castaigne S, Catalano J, Gehlsen K, Ho AD, Hofmann WK, et al. Improved leukemia-free survival after postconsolidation immunotherapy with histamine dihydrochloride and interleukin-2 in acute myeloid leukemia: results of a randomized phase 3 trial. Blood. 2006; 108(1):88-96.
15. Laille E, Shi T, Garcia-Manero G, Cogle CR, Gore SD, Hetzer, J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics with extended dosing of CC-486 in patients with hematologic malignancies. PLoS One 2015; 10(8): e0135520.
16. Garcia-Manero G, Gore SD, Cogle C, Ward R, Shi T, MacBeth K et al. Phase I study of oral azacitidine in myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2011; 29: 2521-7.
17. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, et al. GJ; QUAZAR AML-001 Trial Investigators. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. N Engl J Med. 2020 Dec 24; 383(26):2526-2537
18. Ficha técnica Onureg® disponible en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onureg-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onureg-epar-product-information_es.pdf)
19. EPAR de Onureg®. Procedure No. EMEA/H/C/004761/0000. Disponible en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onureg-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onureg-epar-public-assessment-report_en.pdf)
20. Evaluación de HAS sobre azacitidina (Onureg®). 17 Noviembre 2021. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3287822/fr/onureg-azacitidine](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3287822/fr/onureg-azacitidine)
21. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. Blood. 2015; 126(3):291-9.
22. Informe de Posicionamiento Terapéutico de midostaurina (Rydapt®) en leucemia mieloblástica aguda (LMA). IPT, 10/2019. V1 Fecha de publicación: 21 de marzo de 2019.
23. Breems DA, Van Putten WLJ, Huijgens PC, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. J Clin Oncol 2005; 23: 1969-78



24. Blum W, Sanford BL, Klisovic R, et al. Maintenance therapy with decitabine in younger adults with acute myeloid leukemia in first remission: a phase 2 Cancer and Leukemia Group B Study (CALGB 10503). *Leukemia* 2017;31:34-9.

25. Huls G, Chitu DA, Havelange V, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood* 2019;133:1457-64.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Valle Gómez García de Soria.** Médico especialista en hematología del Hospital Universitario de la Princesa.

**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, la Alianza General de Pacientes, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, el Foro Español de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

## ANEXO

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas de tratamiento.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas de tratamiento				
Nombre	Azacitidina oral (Onureg®)	Azacitidina inyectable (Vidaza®)	Midostaurina (Rydapt®)	Diclorhidrocloruro de histamina (Ceplene®) + IL-2
Presentación	Cada comprimido contiene 200 o 300 mg de azacitidina	Vidaza 25 mgr/ml polvo para suspensión inyectable. Cada vial contiene 100 mgr de azacitidina	Cada cápsula blanda contiene 25 mg midostaurina.	Cada vial de Ceplene 0,5 ml de solución contiene 0,5 mg de dihidrocloruro de histamina.
Posología	La dosis recomendada es de 300 mg diarios durante 14 días seguido de periodo sin tratamiento de 14 días (ciclo de 28 días).  Se recomienda continuar tratamiento hasta progresión con blastosis máxima del 15 % en s.p. o M.O. o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.	Pauta propuesta para mantenimiento: 50 mg/m <sup>2</sup> SC, por vía subcutánea, los días 1-5, cada 4 semanas) hasta la recaída, durante un máximo de 12 ciclos.	La dosis recomendada es de 50 mgr cada 12 horas del día 1-28 en ciclos de 28 días durante 12 ciclos	La IL-2: se administran dos dosis / día en inyección se de 1 a 3 minutos antes de la administración de Ceplene; cada dosis de IL-2 son 16.400 UI/kg (1 µg/kg). Ceplene se administra entre 1 y 3 minutos tras cada inyección de IL-2. Cada dosis de 0,5 ml de Ceplene se administra, durante un periodo de 5 a 15 minutos. 10 Ciclos de tratamiento de Ceplene e IL-2 En los ciclos 1-3, cada ciclo 3 semanas de tto, seguidas de 3 semanas sin tto. En los ciclos 4-10, cada ciclo 3 semanas de tto, seguidas de 6 semanas sin tto.
Indicación aprobada en FT o no	Si. Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) que alcanzaron una remisión completa (RC) o una remisión completa con recuperación sanguínea (RCi) tras el tratamiento de inducción con o sin tratamiento de consolidación y que no se consideran candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), incluidos los que eligen no someterse al mismo	No aprobada en ficha técnica	Si. Indicado para pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico con mutación FLT3 (ver sección 4.2), en combinación con la quimioterapia estándar de inducción (daunorubicina y citarabina) y de consolidación (altas dosis de citarabina) seguido de un tratamiento de mantenimiento en monoterapia con Rydapt en pacientes que hayan alcanzado respuesta completa.	Si El tratamiento de mantenimiento con Ceplene está indicado para pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) en primera remisión tratados de manera concomitante con interleucina 2 (IL-2).
Financiado en SNS	En estudio	Si	No	No

Efectos adversos	Los EA más frecuentes son gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento; hematológicos: neutropenia, anemia y trombocitopenia. Puede presentar con menor frecuencia. fatiga o astenia, dolor abdominal, infección del tracto respiratorio o neumonía, artralgias, disminución de apetito, o dolor de espalda.	Los efectos adversos más frecuentes son hematológicos: neutropenia y trombocitopenia y anemia especialmente durante los dos primeros ciclos	Los EA más frecuentes gastrointestinales: estreñimiento, náuseas, diarrea y vómitos. Reacciones cutáneas en lugar administración, pirexia y reacciones hematológicas: anemia, neutropenia y trombopnia incluyendo neutropenia febril. Es frecuente la elevación de enzimas hepáticos	Las reacciones adversas más habituales, experimentadas por el 30 % o más de los pacientes que recibieron IL-2 y Ceplene (enumeradas en orden descendente según su frecuencia), fueron: rubores, cefaleas, fatiga, granuloma en el lugar de la inyección, fiebre y eritema en el lugar de la inyección.
Utilización de recursos	Ambulatorio	Hospital de día	Ambulatorio	Hospital de día
Vía de administración	Oral	Vía parenteral (SC o IV)	Oral	Parenteral
Otras características diferenciales	Tasas más bajas de hospitalización frente a placebo.	Esta pauta de mantenimiento no ha demostrado ventajas en la SG, pero sí en SLR. Se usa en determinadas situaciones fuera de ficha técnica.		