

GEMTUZUMAB OZOGAMICINA (▼ MYLOTARG®, PFIZER) EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Carlos Fernández Moriano

RESUMEN

El gemtuzumab ozogamicina es un nuevo fármaco conjugado compuesto por el anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD33, gemtuzumab, enlazado covalentemente con la molécula pequeña N-acetil-γ-calicheamicina, un producto natural semisintético citotóxico. Así, se dirige específicamente contra las células que expresan CD33 en su superficie, como los linfoblastos leucémicos mieloides, y tras su internalización, libera el derivado de calicheamicina, cuya activación induce roturas del ADN bicatenario de la célula cancerígena, la interrupción del ciclo y la muerte celular por apoptosis. El medicamento, designado como huérfano, ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento combinado con daunorubicina y citarabina en el tratamiento de pacientes a partir de los 15 años de edad con leucemia mieloide aguda CD-33 positiva de novo no tratada previamente, excepto la leucemia promielocítica aguda.

La eficacia del fármaco en la indicación y dosis autorizadas ha sido adecuadamente contrastada en un amplio ensayo pivotal de fase 3 (N=271), multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto. La adición de dosis fraccionadas –por vía intravenosa– de gemtuzumab ozogamicina a la quimioterapia estándar (daunorubicina más citarabina) demostró un aumento estadísticamente significativo de 7,8 meses en la mediana de supervivencia libre de eventos respecto al tratamiento con la quimioterapia exclusivamente (HR: 0,56; p: 0,0002), con una reducción del 44% del riesgo de eventos en pacientes naïve de 50-70 años. La supervivencia libre de recaídas aumentó en casi 17 meses, lo cual corrobora la prolongación de la remisión con la combinación. No obstante, el número de pacientes que alcanza la remisión no varía (no hubo cambios significativos en la tasa de respuesta objetiva) y los resultados sobre la supervivencia global, aunque con tendencia favorable para la combinación, no son concluyentes.

Por otra parte, el perfil toxicológico de gemtuzumab ozogamicina parece aceptable, esperable en base al mecanismo de acción del fármaco y clínicamente manejable, si bien la asociación del fármaco a la quimioterapia aumenta la incidencia de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento (87,0% vs. 75,9% en el brazo control) y de interrupción del tratamiento por los mismos (29,0% vs. 2,9%). Las infecciones y las hemorragias graves destacan como las reacciones adversas más frecuentes, siendo los trastornos hepatobiliares venooclusivos y la trombocitopenia motivos importantes de abandono del tratamiento.

*En definitiva, el positivo balance beneficio-riesgo de gemtuzumab ozogamicina sugiere que el fármaco se va a sumar al régimen estándar de tratamiento (daunorubicina con citarabina) para constituir un nuevo "standard of care" en primera línea de los casos de LMA (no promielocítica), independientemente del estado mutacional del gen *FLT3*. Asumiendo que no representa un tratamiento curativo, el beneficio que aporta este fármaco frente a la quimioterapia estándar, aunque modesto, es clínicamente relevante si se considera el pobre pronóstico de supervivencia, el alto riesgo de recaídas y la ausencia de alternativas terapéuticas eficaces en la leucemia mieloide aguda. Los pacientes con un riesgo citogenético favorable o intermedio –suponen el 70-80% de los pacientes con LMA de nuevo diagnóstico– podrán beneficiarse en mayor medida de la prolongación de la remisión. Además, gemtuzumab ozogamicina abre una nueva vía en lo referente al mecanismo de acción de los fármacos disponibles en el tratamiento de la enfermedad.*

- Fernández Moriano C. Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) en leucemia mieloide aguda. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(426): XXX-XXX

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La médula ósea produce inicialmente células madre sanguíneas indiferenciadas o pluripotenciales que, posteriormente, se transforman en células sanguíneas maduras, tanto de tipo **mieloide** como **linfoides**. Mientras que las células linfoides inmaduras acaban produciendo diferentes estirpes de linfocitos, las mieloides se pueden transformar en eritrocitos, ciertos leucocitos y megacariocitos (precursores de las plaquetas). Las **neoplasias hematológicas** engloban a todos aquellos procesos de origen tumoral que afectan al tejido hematopoyético y al sistema linfoidal. Se considera tejido hematopoyético a la médula ósea y todo su complejo sistema celular; el sistema linfoidal integra a los ganglios, tejido linfoidal de diferentes órganos y bazo fundamentalmente, incluyendo sobre todo los procesos que afectan a elementos celulares, como son los linfocitos B y T, y a las células plasmáticas (**Figura 1**).

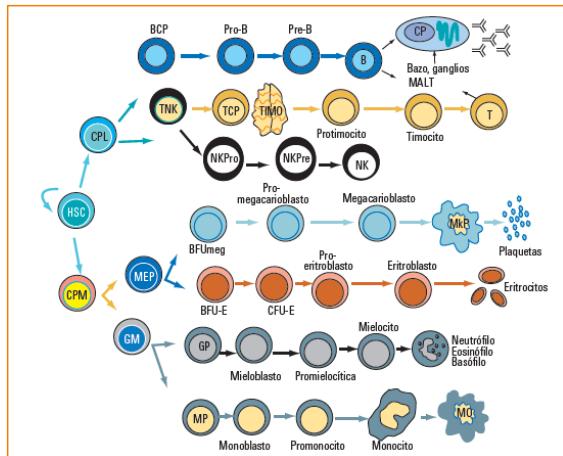


Figura 1. Modelo general de hematopoyesis. BCP: células progenitoras de linfocitos B; BFU: unidad formadora de brotes; CFU: unidad formadora de colonias; CPL: células progenitoras linfoides; CPM: células progenitoras mieloides; GM: células precursoras de granulocitos y macrófagos; GP: células precursoras de granulocitos; HSC: células madre pluripotenciales; MEP: células progenitoras de megacariocitos y eritrocitos; MKP: megacariocito; MO: macrófago; MP: células precursoras de monocitos; NKP: células progenitoras de células NK; NKPro: células progenitoras de células NK; TCP: células progenitoras de linfocitos T; TNK: células progenitoras de linfocitos T y NK.

Grosso modo, se pueden clasificar las neoplasias hematológicas siguiendo el esquema de la **Tabla 1**.

Tabla 1. Clasificación de las neoplasias hematológicas.

Neoplasia hematológica	Procesos	Incidencia ¹	Tipos
Mieloides	Leucemias mieloides agudas	4-8	Leucemia promielocítica aguda Leucemias agudas no promielocíticas
	Síndromes mieloproliferativos crónicos	7-8	Leucemia mieloide crónica Policitemia vera Trombocitemia esencial Mielofibrosis
	Síndromes mielodisplásicos (SMD)	2-3	SMD de bajo riesgo-Anemia refractaria SMD de riesgo intermedio SMD de alto riesgo
Linfoideas	Leucemias linfoblásticas agudas T y B	1-2	
	Síndromes linfoproliferativos crónicos	6-8	Leucemia linfática crónica Tricoleucemia Otros tipos
	Linfomas	4-5 10-12	Linfoma de Hodgkin Linfomas no Hodgkin
	Gammapatías monoclonales	4-5 0,5-1	Mieloma múltiple Macroglobulinemia de Waldenström Amiloidosis primaria
Otras	Histiocitosis, mastocitosis...		

Las neoplasias hematológicas suponen algo más del 10% de los tumores en humanos. Con la excepción de la leucemia linfoides aguda, que es la principal causa de cáncer infantil, y el linfoma de Hodgkin (LH), que ocurre en edades medias de la vida, la incidencia de estas neoplasias se ve incrementada en casi todos los casos en los pacientes de edad avanzada, multiplicándose unas 10 veces a partir de los 80 años, sobre todo en leucemias agudas y gammapatías. Al contrario que en los tumores sólidos, no existen registros exhaustivos de algunos de estos procesos. En algunas ocasiones, porque acontecen en edad muy avanzada y, en otras, porque son procesos neoplásicos poco agresivos que conviven con otras enfermedades de base del paciente y no son

¹ Número de casos por cada 100.000 habitantes/año en países occidentales.

comunicados, como es el caso de la leucemia linfática crónica (LLC) en los estadios iniciales. Los cuadros mixtos denominados síndromes mielodisplásicos (SMD) no tienen siempre un carácter maligno y en sus primeras etapas pueden cursar sólo con anemia u otras citopenias, por lo que suelen estar infradiagnosticados.

A diferencia de la leucemia de tipo crónico, que progresó lentamente con células leucémicas de apariencia más madura, la **leucemia aguda** progresó rápidamente, con muchas células inmaduras neoplásicas, y suponen cuadros neoplásicos específicos de células hematopoyéticas de tipo pluripotencial. Se pueden clasificar en dos grandes grupos: las leucemias linfoides agudas (LLA) y las leucemias mieloídes agudas (LMA).

El origen de la **leucemia mieloide aguda** habitualmente se debe a que algún clon de células madre mieloídes se transforman/malignizan, consecuencia de la acumulación de una serie de mutaciones de ADN en un tipo de glóbulo blanco inmaduro (mieloblasto o blastocito mieloide) y anómalo que será incapaz de proseguir su diferenciación celular normal en glóbulos blancos sanos, quedando en un estado indiferenciado. En otras formas de LMA, se produce un excesivo número de células madre que se transforman en glóbulos rojos o plaquetas anormales o leucémicas. La acumulación de nuevas mutaciones –que les confiere la capacidad de proliferar rápidamente– provocará una multiplicación incontrolada del clon maligno, que acaba desplazando de la médula ósea y de la sangre a sus congéneres sanos, provocando infecciones, anemia o hemorragias graves (lo cual explica los síntomas de la enfermedad). Además, las células leucémicas se pueden diseminar fuera del torrente sanguíneo y de los órganos hematopoyéticos a otras partes del organismo, particularmente al sistema nervioso central (cerebro y médula espinal), piel y encías.

Así pues, se puede definir la **leucemia mieloide aguda** como una *proliferación neoplásica de células inmaduras de estirpe mieloide que proceden de un progenitor hematopoyético lesionado con capacidad de maduración alterada y que, debido a su expansión, desplaza a las células normales de la médula ósea*; este clon de células mieloídes hematopoyéticas anormal o pobremente diferenciadas infiltrará también la sangre y otros tejidos. A esta enfermedad se la conoce también como *leucemia mielógena aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda o leucemia no linfocítica aguda*.

La LMA es el tipo más común de leucemia aguda en adultos (80% de los casos) y representa un 40% de las muertes por leucemias en el mundo occidental. Según los datos del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (SEER), la incidencia anual de nuevos casos es de 4,2 por cada 100.000 habitantes (tasa que es superior en hombres -5,1- respecto a mujeres -3,3-); 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%. Para el año 2019 se estiman unos 21.500 casos (que representarían el 1,2% del total de casos de cáncer) y unas 11.000 muertes por LMA (supondrían el 1,8% de muertes por cáncer).

En la Unión Europea, se estima que la tasa de incidencia se sitúa en 5-8 casos/100.000 habitantes con una tasa de mortalidad de 4-6 muertes/100.000 habitantes. La mediana de edad en el momento del diagnóstico está en torno a los 67-68 años, pero la incidencia aumenta con la edad, con una tasa de incidencia proyectada de 15-25 casos/100.000 habitantes en pacientes con 70 años o más.

La **causa** de éste y otros procesos hematológicos es generalmente **multifactorial** y no se conocen con exactitud causas directas que motiven los eventos onco-genéticos. Entre los posibles **factores de riesgo** de LMA están el sexo masculino (proporción 1,3:1 de varones frente a mujeres), el hábito tabáquico (especialmente después de los 60 años), un tratamiento previo con quimioterapia (representa un 10-20% de todos los casos) o radioterapia, haber padecido leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil en el pasado, situaciones de inmunodeficiencia, estar expuesto a la radiactividad o al benceno y tener antecedentes de trastornos hematológicos proliferativos, como el síndrome mielodisplásico. Por otro lado, el riesgo de desarrollar LMA es tres veces mayor entre personas con parentesco en primer grado de pacientes.

El inicio de la enfermedad es relativamente rápido y raramente se superan los tres meses entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico de la LMA. Los **síntomas** son consecuencia de la anemia producida por el déficit de glóbulos rojos (cansancio, mareos, palidez), de plaquetas (hematomas, sangrado de encías, nariz u otras mucosas) o de granulocitos (fiebre e infecciones). En ocasiones puede observarse el crecimiento de los ganglios linfáticos, así como hepato y/o esplenomegalia. Pueden observarse síntomas neurológicos, que denotan una infiltración del sistema nervioso central (dolor de cabeza, vómitos, somnolencia, etc.), aunque también pueden afectar a piel (nódulos diseminados o zonas de piel engrosada), mucosas (inflamación de las encías), ocular (visión borrosa, ceguera), etc. Sin tratamiento precoz, la LMA puede avanzar rápidamente y provocar la muerte en un periodo de tiempo corto de semanas o meses.

La gran diversidad y heterogeneidad de tipos celulares que pueden observarse en la LMA se debe a que la transformación leucémica puede ocurrir en diferentes estadios a lo largo del proceso de diferenciación, lo que condiciona el tipo de células cancerígenas que se podrán encontrar en un determinado paciente. Esto es determinante para su clasificación y pronóstico. Las anomalías cromosómicas consisten básicamente en *translocaciones* (t) e *inversiones* (inv) de trozos de cromosomas que provocan la formación de nuevo material genético susceptible de generar nuevas proteínas de fusión que pueden perder su función original o ejercerla pero de forma incontrolada, escapando a los sistemas de regulación de la expresión génica. En el caso de que estas proteínas anómalas actúen como factores de transcripción, se produce una interrupción de la diferenciación y la posterior proliferación incontrolada.

La OMS estableció en 2008 una clasificación muy minuciosa de los subtipos de LMA en base a los tipos de anomalías genéticas detectadas (Cuéllar, 2014), la cual ha sido posteriormente actualizada por la Red Europea de Leucemia, con la introducción de las nuevas técnicas de análisis de la expresión génica en las células tumorales. Esta nueva clasificación dividió los subtipos de LMA en subgrupos de riesgo identificando nuevas mutaciones que han modificado el valor pronóstico de las previamente descritas, y cuya identificación ayuda a dirigir las estrategias de tratamiento (Dohner *et al.*, 2010).

Entre las mutaciones identificadas en la LMA con cariotipo normal, una de las más relevantes es la **mutación en el gen FLT3**² (13q12), que está presente en aproximadamente un 30% de los casos de nuevo diagnóstico en adultos y que se asocia con un peor pronóstico, con tasas de recaída de hasta el 85% a los 5 años del diagnóstico y supervivencias más reducidas del 15% a 5 años. Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes con mutaciones en el gen FLT3 tienen una mutación tipo duplicación interna en tandem de aminoácidos dentro del dominio yuxtapamembrana del receptor (FLT3-ITD o *internal tandem duplication mutation*), las cuales se identifican en el 20-30% de los pacientes adultos con LMA y se asocian con un peor pronóstico. En algo menos del 10% de los pacientes se identifica el subtipo FLT3-TKD (*Tyrosine Kinase Domain*), asociado a mutaciones puntuales en el dominio de la segunda tirosina quinasa y cuyo pronóstico es controvertido pero más favorable (Fathi *et al.*, 2017).

A pesar de los avances en el diagnóstico y la tipificación, el **tratamiento de la LMA** apenas ha sufrido cambios en las últimas cuatro décadas y, salvo los casos de leucemia promielocítica aguda (un subtipo de LMA que se aborda con un tratamiento específico), en adultos habitualmente tiene dos fases (**Figura 2**):

- **Terapia de inducción de la remisión:** tiene como objetivo destruir las células leucémicas en la sangre y en la médula ósea. Desde los años 70, se ha consolidado como tratamiento de inducción estándar, en pacientes de hasta 60 años, el clásico **esquema 3x7**, en el que se combinan 3 días de **daunorubicina** (60-90 mg/m²/día) o **idarubicina** (12 mg/m²/día), con 7 días de arabinósido de citosina (**citarabina**) a dosis de 100-200 mg/m²/24 h en infusión continua. Se puede sustituir la daunorubicina por otros inhibidores de la topoisomerasa II como la **idarubicina, mitoxantrona y etopósido**, con resultados similares. La idarubicina (4'-demetoxidaunorubicina) se ha impuesto como elección estándar en los últimos años en base a su mejor penetrabilidad en las células tumorales *in vitro*, aunque los estudios clínicos comparativos con daunorubicina no han sido del todo concluyentes.

A la administración de un ciclo 3x7 en inducción sigue una aplasia de 3-4 semanas de duración, obteniéndose la remisión completa (RC) en un 50-60% de los casos con un solo ciclo. En los casos de persistencia blástica >10%, particularmente si se confirma fenotipo leucémico por estudios de EMR (enfermedad mínima residual), habría 2 opciones. Muchos casos se benefician de administrar inmediatamente un segundo ciclo 3x7 con el que se puede conseguir hasta un 10-20% más de RC. Varios estudios retrospectivos demuestran que la obtención de una buena remisión tras este segundo 3x7 no es de especial mal pronóstico. Sin embargo, si tras la quimioterapia de inducción la blastosis medular es >20%, sobre todo si la LMA mostraba desde el diagnóstico marcadores de mal pronóstico, en pacientes jóvenes o sin comorbilidad limitante, el segundo ciclo de inducción debe intensificarse utilizando citarabina a dosis altas (HDARAC), combinado o no con un análogo de nucleósidos. En conjunto, se considera que la tasa general de RC tras la inducción (1 o 2 ciclos) en LMA es del 60-80% y la mortalidad tóxica en inducción del 10-20%. Un 15-20% de

² El gen FLT3 codifica para un receptor tirosina quinasa de clase III que consiste en 5 dominios de tipo inmunoglobulinas, un dominio transmembrana, un dominio citoplasmático yuxtapamembrana y dos dominios de tirosina quinasa. FLT3 juega un papel fundamental en la hematopoyesis normal y en el crecimiento celular en células hematopoyéticas pluripotenciales y en células progenitoras. En condiciones normales, FLT3 se expresa en células hematopoyéticas inmaduras en la médula ósea y se va perdiendo gradualmente conforme las células maduran y se diferencian. Las formas mutantes de FLT3 están constitutivamente activadas, lo que supone que los blastos leucémicos proliferan y sobreviven.

pacientes son primariamente resistentes requieren terapias de inducción de segunda línea con HDARAC, incluso terapias secuenciales con TPH (trasplante de progenitores hematopoyéticos) alogénico.

Estos tratamientos para inducir la remisión de la LMA son muy agresivos, lo cual les contraindica en caso de edad avanzada o en caso de graves patologías concomitantes. De hecho, el 70% de los pacientes mayores de 65 años no reciben tratamiento intensivo y su supervivencia es de dos meses. En estos casos, las opciones terapéuticas son escasas y con resultados insatisfactorios: las actuales guías clínicas recomiendan el tratamiento activo sistémico con citarabina a dosis bajas o agentes hipometilantes como la **azacitidina** y la **decitabina**, con o sin tratamiento de soporte (no intensivo) con **hidroxiurea** y transfusiones sanguíneas.

- **Tratamiento posremisión (continuación o consolidación de la remisión):** comienza después de que la leucemia está en remisión, con el objetivo de destruir cualquier célula leucémica aislada que quede, para evitar las recaídas, que pueden darse hasta en un 90% de los pacientes en RC en el plazo de 4-6 meses si no se continúa el tratamiento tras la inducción. Cualquier modalidad de terapia posremisión puede prolongar la duración de la remisión, incluyendo quimioterapia de consolidación o intensificación, de mantenimiento o nuevos fármacos. Las mejores tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y una posibilidad de curación del 40-60% en pacientes jóvenes de bajo riesgo se obtienen con una terapia posremisión de 3-6 meses de duración con 3-4 ciclos de máxima intensidad que contengan **citarabina (ARA-C) a dosis intermedias o altas, seguida de un TPH** (alogénico o autólogo) como intensificación final en casos de alto riesgo. En pacientes mayores de 60 años que alcancen la remisión, las opciones incluyen consolidación a dosis intermedias, trasplante de intensidad reducida, terapia de mantenimiento y nuevas terapias experimentales. La citarabina es la base de la terapia de intensificación en LMA, específicamente en LMA de riesgo bajo y algo menos en LMA de cariotipo normal.

Por otra parte, se ha demostrado que la resistencia a la quimioterapia estándar es un factor pronóstico adverso independiente y también cambia el pronóstico inicial. Por tanto, hoy en día es imprescindible practicar estudios genéticos amplios y seguimiento seriado de la EMR tras las consolidaciones, ya que muchos pacientes de buen pronóstico, pero con leucemia residual tras inducción y consolidación, se beneficiarán de un TPH alogénico antes de perder la primera RC.

• Respecto a las **terapias de mantenimiento**, la quimioterapia no ha mostrado utilidad en LMA (excepto en la leucemia promielocítica aguda) cuando se compara con la terapia habitual de inducción y consolidación referida previamente en pacientes jóvenes. Sin embargo, en pacientes mayores en RC tras la inducción, con enfermedad controlada, pero no candidatos a continuar con la quimioterapia, es bastante probable que funcionen las nuevas terapias lentas, como los hipometilantes (azacitidina y decitabina).

• En cuanto al **TPH (trasplante de progenitores hematopoyéticos)**, bien sea autólogo o alogénico, se considera una forma de intensificación en primera RC para lograr la curación. Todavía hoy en día, la LMA de alto riesgo es la indicación más frecuente de trasplante alogénico en el mundo. El trasplante autólogo carece de efectos aloinmunes y, por tanto, toda su eficacia se basa en la potencia antileucémica del acondicionamiento. Por su parte, el alogénico cuenta además con el efecto injerto contra leucemia (ICL) ejercido por las células efectoras inmunes del donante. El trasplante puede efectuarse en distintos momentos de la terapia de la LMA, a pacientes con un amplio espectro de edades y situación basal. La suma de las múltiples variables del procedimiento, de la leucemia y su respuesta a la terapia, y de las circunstancias del propio paciente genera un complejo sistema de interacciones que hay que valorar cuidadosamente para elegir lo más adecuado para cada caso, complicando enormemente las decisiones terapéuticas.

• **Tratamiento de soporte:** se basan en el manejo y la prevención de las complicaciones surgidas durante el tratamiento específico. Incluye la transfusión sanguínea según las necesidades, el empleo de sistemas de aislamiento y antibioterapia para la prevención/tratamiento de las infecciones durante el periodo de aplasia, la prevención del síndrome de lisis tumoral mediante la hidratación y el uso de agentes hipouricemiantes y el tratamiento de la hiperleucocitosis mediante citorreducción con hidroxiurea o leucoaféresis.

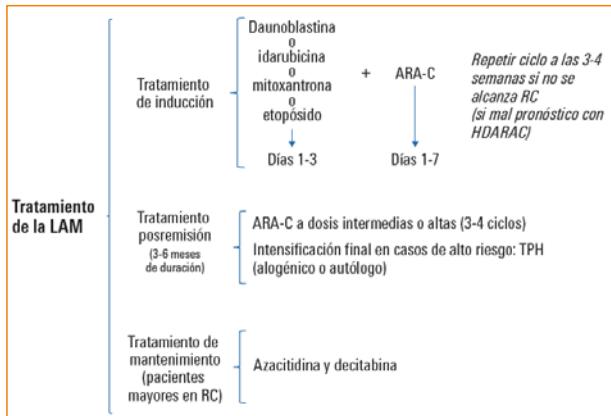


Figura 2. Tipos de tratamiento disponibles en la leucemia mieloide aguda. ARA-C: citarabina; HDARAC: citarabina a dosis altas; RC: remisión completa; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Con los esquemas de tratamiento actualmente disponible, la LMA tiene una supervivencia al año de solo el 50% y a los 5 años del 19-28%, y se ha llegado a un tope de curación inferior al 50% para los pacientes más jóvenes y menor del 10% para los pacientes mayores de 60 años no aptos para recibir tratamientos intensivos. Por tanto, sigue existiendo una clara necesidad de nuevos tratamientos para la LMA, especialmente para los casos primarios, con terapias dirigidas frente a nuevas dianas moleculares que mejoren los resultados ofrecidos por la quimioterapia (Alegre *et al.*, 2017).

Hay que recordar que, muy recientemente, se ha comercializado en España la **midostaurina** (Rydapt®) el primer fármaco aprobado para el tratamiento de los casos de LMA de nuevo diagnóstico con mutación **FLT3**, tanto en inducción como en mantenimiento. En ese subgrupo de pacientes, midostaurina asociada a la quimioterapia estándar ha demostrado reducir el riesgo de muerte en un 23% frente a placebo más quimioterapia, prolongando la mediana de supervivencia global hasta 74,7 meses (vs. 25,6 meses con placebo) e incrementando la supervivencia a largo plazo (4-5 años) en un 7-8% (Fernández-Moriano, 2019).

ACCIÓN Y MECANISMO

El **gemtuzumab ozogamicina** es un nuevo fármaco conjugado compuesto por dos subunidades activas: gemtuzumab, un anticuerpo humanizado anti-CD33 humano, y la molécula pequeña N-acetil- γ -calicheamicina, un producto natural semisintético citotóxico. Así, el fármaco se dirige específicamente contra aquellas células que expresen CD33 (proteína de adhesión dependiente de ácido siálico a donde se une la porción de anticuerpo gemtuzumab), normalmente presente en la superficie de linfoblastos leucémicos mieloides y de las células normales inmaduras de linaje mielomonocítico, pero no en las células madre hematopoyéticas normales. Una vez unido el conjugado a las células diana, es allí donde la molécula pequeña citotóxica ejerce su actividad anticancerígena.

En base a ese mecanismo de acción, el medicamento ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento combinado con daunorubicina y citarabina en el tratamiento de pacientes a partir de los 15 años de edad con leucemia mieloide aguda CD-33 positiva *de novo* no tratada previamente, excepto la leucemia promielocítica aguda.

Los datos no clínicos sugieren que la actividad anticancerígena del conjugado anticuerpo-fármaco se deben a la unión del mismo a las células tumorales que expresan CD33, seguido por la internalización del complejo CD33-gemtuzumab ozogamicina y la liberación intracelular de la molécula pequeña activa N-acetil- γ -calicheamicina dimetilhidrazida. La activación de esa molécula induce roturas del ADN bicitáenario de la célula cancerígena, provocando posteriormente la interrupción del ciclo celular y la muerte de la misma por apoptosis.

Con respecto a su afinidad por células diana, en ensayos de competición, el fármaco ha demostrado una elevada afinidad de unión a células que expresan CD33, lo cual se traduce en una EC₅₀ de 11,6 nM (1,69 µg/ml), con una unión a más del 83% de las células mieloides en sangre y a más del 63% de las localizadas en la médulas ósea. Gemtuzumab ozogamicina no solo ejerció citotoxicidad *in vitro* frente a células CD33+, sino que fue capaz de inhibir el crecimiento de colonias en la sangre o la médula ósea de muestras de pacientes con LMA, pero no de individuos sanos.

Se ha postulado que es necesaria una alta saturación de sitios antigenicos de CD33 para la distribución máxima de calicheamicina al mayor porcentaje de linfoblastos leucémicos. En los estudios clínicos –en monoterapia– que midieron la dosis de saturación de la diana (CD33) tras la administración del fármaco en pacientes en pacientes con LMA recidivante/refractaria, se observó una saturación de CD33 periférica casi máxima tras su administración a niveles de dosis de >2 mg/m², lo cual sugiere que una dosis baja de gemtuzumab ozogamicina es suficiente para cubrir todos los sitios de CD33 disponibles (EMA, 2018).

ASPECTOS MOLECULARES

Como se ha indicado anteriormente, el nuevo fármaco gemtuzumab ozogamicina es un conjugado de un anticuerpo y de una molécula pequeña con actividad citotóxica.

Gemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido por ingeniería genética que consiste en una inmunoglobulina humana de tipo IgG4 kappa, la cual presenta injertadas varias regiones murinas de la región determinante de la complementariedad, que constituyen el sitio de unión al antígeno. Los pesos moleculares teóricos (promedio) para las formas N-glicosiladas, asumiendo la presencia de residuos de glicina en el extremo C terminal de las dos cadenas pesadas y la presencia de enlaces disulfuro conectándolas, es de 148 kDa.

Dicho anticuerpo se encuentra unido covalentemente a un derivado semisintético de γ-calicheamicina, una molécula potenteamente citotóxica del grupo de los antibióticos enodíinos derivados de la bacteria *Micromonospora echinospora* (orden *Actinomycetales*). La unión de esta molécula al anticuerpo se produce a través de un enlazador formado por un residuo de ácido 4-(4-acetilfenoxi)-butanoico, que genera un enlace amida con gemtuzumab y forma un puente disulfuro con la calicheamicina (Figura 3). Este enlazador también presenta un enlace hidrazone que es lábil en medio ácido, de forma que puede ser hidrolizado por las enzimas lisosomales intracelulares una vez que el complejo CD33-gemtuzumab ozogamicina es internalizado, liberándose a ese nivel el residuo de N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida.

Se ha descrito que el derivado de calicheamicina activado es un polvo blanquecino, que se comporta como sólido amorfio si propiedades cristalinas, es higroscópico y no es soluble en agua ni en soluciones acuosas.

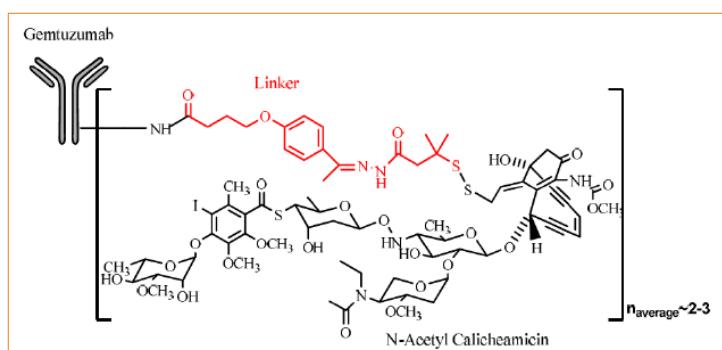


Figura 3. Estructura química de gemtuzumab ozogamicina (tomada de EMA, 2018).

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La farmacodinamia clínica de **gemtuzumab ozogamicina por vía intravenosa** ha sido evaluada en la indicación y dosis autorizadas mediante un **ensayo clínico pivotal de fase 3 (ALFA-0701)**, multicéntrico (27 centros en un único país: Francia), aleatorizado y abierto, que fue diseñado para confirmar la seguridad y eficacia de gemtuzumab ozogamicina en combinación con daunorubicina y citarabina en comparación con el empleo único de la quimioterapia estándar con daunorubicina y citarabina, en tratamiento de inducción y de mantenimiento en pacientes de 50-70 años con leucemia mieloide aguda previamente no tratada y con una puntuación en la escala ECOG³ de 0 a 3. Los pacientes con leucemia promielocítica aguda, con afectación del sistema nervioso central y aquellos con LMA secundaria o que habían sufrido previamente un síndrome mielodisplásico fueron excluidos del estudio.

En dicho estudio, un total de 271 pacientes fueron asignados al azar (1:1) a recibir, en un primer ciclo de inducción, bien exclusivamente el régimen clásico de 3+7 con daunorubicina (60 mg/m²) los días 1-3 y citarabina (200 mg/m²) los días 1-7 (brazo A, N=136), o bien ese régimen acompañado de una infusión de gemtuzumab ozogamicina (3 mg/m²) los días 1,4 y 7 (brazo B, N=135). La infusión de gemtuzumab ozogamicina se realizó bajo una estricta monitorización clínica –con interrupción si aparecía disnea o hipotensión clínicamente relevantes– y con premedicación 1 h antes con desclorfeniramina y metilprednisolona; se administró también rasburicasa o alopurinol en pacientes con LMA hiperleucocítica a fin de prevenir el síndrome de lisis del tumor. En todos los pacientes de ambos grupos se permitió un segundo ciclo de inducción sin incluir gemtuzumab ozogamicina; además, todos los pacientes que no lograron una respuesta completa tras el primer ciclo podían recibir un tratamiento de rescate con la combinación de idarubicina, citarabina y factor estimulante de colonias de granulocitos.

En líneas generales, las características de los pacientes estaban equilibradas entre los dos grupos del estudio, a excepción del sexo (44,1% y 54,8% de hombres en los brazos A y B, respectivamente). La mediana de edad fue de 62 años y la mayoría de pacientes (87,8%) presentaban una puntuación ECOG de 0-1, una enfermedad de riesgo intermedio/favorable (59-65%, según las distintas clasificaciones empleadas) y expresión de CD33 en más del 30% de los linfoblastos (58% del total de 194 pacientes en que se pudo determinar dicha expresión por citometría de flujo).

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de eventos (SLE), evaluada por el investigador y definida como el tiempo desde la aleatorización hasta el fallo del tratamiento de inducción, recidiva o muerte por cualquier causa (lo que ocurriera antes). Adicionalmente, como variables secundarias se consideraron la supervivencia libre de recaída (SLR), la supervivencia global (SG) y las tasas de respuesta, (suma de las tasas de remisión completa –RC– y de remisión completa con recuperación plaquetaria incompleta –RCp–)⁴. Cabe destacar que los pacientes con RC o RCp recibieron 2 ciclos de consolidación con daunorubicina y citarabina, con o sin gemtuzumab ozogamicina (según aleatorización inicial), y además fueron candidatos a trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos.

El análisis de datos de la *población por intención de tratar modificada* arrojó los siguientes resultados (Castaigne *et al.*, 2012):

- La mediana de la SLE fue de 9,5 meses (IC_{95%} 8,1-12) en el brazo A y de 17,3 meses (IC_{95%} 13,4-30) en el brazo B de pacientes tratados con gemtuzumab ozogamicina (HR: 0,56; IC_{95%} 0,42-0,76; p: 0,0002). Se produjeron un total de 102 eventos (75%) en el brazo A frente a los 73 eventos (54%) en el brazo B, en base a lo cual se estimó una probabilidad de SLE a los 3 años de 13,6% en el brazo A, alcanzando el 39,8% de probabilidad en el brazo B.
- La mediana de la SG fue de 21,8 meses (IC_{95%} 15,5-27,4) en el brazo A y de 27,5 meses (IC_{95%} 21,4-45,5) en el brazo B (HR: 0,81; IC_{95%} 0,60-1,09; p: 0,1646). Se produjeron un total de 88 muertes (64,7%) en el brazo A y de 80 muertes (59,3%) en el brazo B.

³ La Escala o Índice ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), ampliamente usada en oncología, evalúa la calidad de vida de los pacientes según su *funcionalidad*, en términos de capacidad para el auto-cuidado, actividades diarias y capacidades físicas. La puntuación varía de 0 a 5, siendo 0 la puntuación que indica una actividad funcional completa (el paciente puede desarrollar sin restricciones las mismas actividades que en la etapa anterior a la enfermedad) y 5 la puntuación indicativa de muerte.

⁴ Los criterios usados para definir la remisión completa (RC) fueron: ausencia de blastos en sangre periférica y de signos clínicos del tumor, porcentaje de blastos en médula ósea <5%, contejo de plaquetas >100.000/mm³ y de neutrófilos >1.000/mm³ y la no dependencia del paciente de transfusiones sanguíneas.

- La tasa media de respuesta se situó en el 73,5% (con una RC del 69,9% y una RCp del 3,7%) en el brazo A y en el 81,5% (RC: 70,4% y RCp: 11,1%), lo que implica una diferencia de riesgo –favorable para el fármaco experimental– de 7,95 puntos (OR: 1,58; IC_{95%} 0,86-2,0; p: 0,1457).
- La mediana de la SLR –evaluada solo en aquellos pacientes con respuesta al tratamiento (100 y 110 en los brazos A y B, respectivamente)– fue de 11,4 meses (IC_{95%} 10,0-14,4) en el brazo A y de 28,0 meses (IC_{95%} 16,3-no alcanzado) en el brazo B (HR: 0,53; IC_{95%} 0,36-0,76; p: 0,0006).

En los análisis por subgrupos, la incorporación de gemtuzumab ozogamicina a la quimioterapia combinada estándar confirmó la significativa superioridad en términos de SLE respecto al tratamiento exclusivo con quimioterapia en pacientes con citogenética de riesgo intermedio/favorable, con una mediana de 11,6 meses en el brazo A vs. 22,5 meses en el brazo B (HR: 0,46; IC_{95%} 0,31-0,68; p<0,0001). No obstante, se observó que la SLE no mejoraba en el subgrupo de pacientes con citogenética de riesgo adverso o desfavorable, con una mediana de 2,8 meses en el brazo A vs. 4,5 meses en el brazo B (HR: 1,11; IC_{95%} 0,63-1,95; p: 0,7151); la ausencia de significación estadística en este subgrupo de pacientes se corroboró con la aplicación de los criterios de la Red Europea de Leucemia (REL) y del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) estadounidense.

Junto a ALFA-0701, se dispone de datos de otros 4 estudios controlados de soporte que investigaron la adición de gemtuzumab ozogamicina a la quimioterapia de inducción, con variaciones en sus diseños en lo referente a los regímenes terapéuticos, la pauta posológica del nuevo fármaco y las variables relacionadas con los pacientes (Appelbaum *et al.*, 2017).

Un meta-análisis evaluó los datos de los 3.331 pacientes enrolados en estos 5 estudios y concluyó que, aunque no incrementa la proporción de pacientes que alcanzan una remisión completa (77,1% sin gemtuzumab ozogamicina vs. 78,6% con gemtuzumab ozogamicina; OR: 0,91; p: 0,3), la adición del nuevo fármaco reduce significativamente el riesgo de recurrencias de la LMA (56,2% vs. 50,45%; OR: 0,81; p: 0,0001) y mejora la supervivencia libre de recaída (OR: 0,87; p: 0,005) y la supervivencia global a los 6 años (30,6% vs. 34,3%; OR: 0,90; p: 0,02). El beneficio sobre la supervivencia a 6 años fue más marcado en pacientes con riesgo citogenético favorable (54,8% vs. 75,5%; OR: 0,47; p: 0,0006) y en aquellos con riesgo intermedio (33,9% vs. 39,6%; OR: 0,84; p: 0,005) pero no en aquellos con riesgo adverso o desfavorable (5,1% vs. 6,6%; OR: 0,99; p: 0,9).

No obstante, si bien en el estudio pivotal la adición de gemtuzumab ozogamicina parecía tener un mayor efecto positivo en los pacientes con mutaciones *FLT3* y con mutación *NPM1*, el metaanálisis de los ensayos randomizados no objetivó diferente respuesta para estos marcadores. Además, dicho metaanálisis puso de manifiesto que la dosis de 3 mg/m² de gemtuzumab ozogamicina fue tan eficaz como dosis mayores, con mejor perfil de seguridad (Hills *et al.*, 2014).

Adicionalmente, el estudio aleatorizado y controlado AAML0531 ha investigado el efecto de gemtuzumab ozogamicina en población pediátrica con LMA. Incluyó a un total de 1.022 niños y adultos jóvenes recién diagnosticados (>94% menores de 18 años; mediana de edad 9,7 años), de los cuales 350 pacientes recibieron el fármaco en combinación con la quimioterapia de inducción y consolidación. De nuevo, aunque la tasa de remisión no se veía mejorada, el riesgo de recaídas se vio significativamente reducido con la adición del fármaco, con mejoría de la SLE a los 3 años hasta el 53,1% frente al 46,9% para la quimioterapia exclusivamente (HR: 0,83; IC_{95%} 0,70-0,99; p: 0,04); la tendencia era también hacia una mayor SG a los 3 años (69,4% vs. 65,4%), aunque los resultados no eran en este caso estadísticamente significativos (HR: 0,91; IC_{95%} 0,74-1,13; p: 0,39). Sin embargo, la toxicidad del fármaco se reveló mayor en estos pacientes, con una mortalidad posremisión incrementada que se atribuyó a la neutropenia prolongada (Cooper *et al.*, 2012).

La **seguridad clínica** de gemtuzumab ozogamicina, que fue considerada como una variable secundaria del ensayo ALFA-0701, ha sido también caracterizada por los datos de estudios clínicos que han evaluado el fármaco en combinación (9 estudios) y en monoterapia (11) –más de 2.700 pacientes han recibido al menos una dosis del fármaco– y de la experiencia poscomercialización en otros países (por ejemplo, EEUU y Japón).

En el ensayo pivotal, prácticamente todos los pacientes (98,5%) de los tratados con la combinación de quimioterapia y gemtuzumab ozogamicina tuvieron *eventos adversos relacionados con el tratamiento*, frente al 92% en el brazo control tratado solo con quimioterapia. Con respecto a los eventos adversos graves (grado 3-4), estos porcentajes fueron de 87,0% y 75,9%, respectivamente (47,3% vs. 25,5% si se excluían las infecciones graves). La interrupción del tratamiento en pacientes con eventos adversos relacionados con el tratamiento fue mayor en el brazo experimental (29,0%) que en el brazo control (2,9%).

Las reacciones adversas graves de mayor relevancia clínica relacionadas con el fármaco en combinación fueron: infecciones graves (76,3%), hemorragias (20,6%), trastornos hepatobiliares incluyendo los venooclusivos y el síndrome obstructivo sinusoidal (2,3%), y síndrome de lisis del tumor (1,5%). En más del 96% de los pacientes se observaron reducciones –transitorias– de grado 3/4 de leucocitos, neutrófilos y plaquetas, efectos esperables en base al mecanismo de acción del fármaco. No se dispone de datos concluyentes sobre la inmunogenicidad del fármaco, si bien la tasa de incidencia de desarrollo de anticuerpos anti-fármaco tras el tratamiento fue <1% en los 4 estudios clínicos con datos al respecto (EMA, 2018).

Con formato: Fuente: 10 pto

ASPECTOS INNOVADORES

El **gemtuzumab ozogamicina** es un nuevo fármaco conjugado compuesto por el anticuerpo monoclonal humanizado gemtuzumab, dirigido contra CD33 humano, que está enlazado covalentemente con la molécula pequeña N-acetyl- γ -calicheamicina, un producto natural semisintético citotóxico. Así, el fármaco se dirige específicamente contra las células que expresan CD33 en su superficie, principalmente linfoblastos leucémicos mieloides (y células inmaduras de linaje mielomonocítico), y una vez internalizado, libera el derivado de calicheamicina, cuya activación induce roturas del ADN bicitenario de la célula cancerígena, provocando posteriormente la interrupción del ciclo celular y la muerte de la misma por apoptosis.

En base a ese mecanismo de acción, el medicamento, designado como **huérfano** por la EMA, ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento combinado con daunorubicina y citarabina en el tratamiento de pacientes a partir de los 15 años de edad con leucemia mieloide aguda CD-33 positiva *de novo* no tratada previamente, excepto la leucemia promielocítica aguda.

La **eficacia clínica** del fármaco ha sido adecuadamente contrastada en un amplio ensayo pivotal de fase 3 y controlado por el tratamiento estándar (quimioterapia con daunorubicina más citarabina), que evaluó el beneficio clínico que aporta la combinación de dosis fraccionadas de gemtuzumab ozogamicina con dicha quimioterapia estándar en pacientes *naïve* de 50-70 años con LMA y buen estado funcional general.

El análisis primario de los datos demostró un aumento estadísticamente significativo de 7,8 meses en la mediana de supervivencia libre de progresión (HR: 0,56; p: 0,0002) con el tratamiento en combinación, lo que supone una reducción del 44% del riesgo de eventos del 44% respecto a pacientes tratados con quimioterapia exclusivamente. La supervivencia libre de recaídas, como variable secundaria, confirmó esos resultados, detectándose un riesgo un 47% menor de recaídas de la enfermedad en pacientes tratados con la combinación (HR: 0,53; p: 0,0006). Las estratificaciones según las clasificaciones de la REL y el NCCN y las conclusiones del meta-análisis de cinco estudios clínicos aleatorizados también corroboran la robustez de los resultados de prolongación de la remisión.

Sin embargo, no hubo diferencias notables entre ambos brazos de tratamiento en la tasa de respuesta (el fármaco no incrementa el número de pacientes que alcanzan la remisión) y, sobre todo, en términos de supervivencia global (con datos ya maduros), si bien la tendencia fue favorable a la combinación y el meta-análisis sugiere una mejoría significativa de la SG a 5-6 años. Además, el análisis por subgrupos de pacientes reveló que la superioridad de la combinación para prolongar la remisión desaparecía en aquellos pacientes con riesgo citogenético adverso (HR: 1,11; p: 0,7151). La existencia de mutaciones de FLT3 o NPM1 no alteran las respuestas a gemtuzumab ozogamicina.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, la adición de gemtuzumab ozogamicina aumenta, en comparación con la combinación de daunorubicina y citarabina, la incidencia de eventos adversos graves (grado 3-4) relacionados con el tratamiento (87,0% y 75,9%, respectivamente) y de interrupción del tratamiento por los mismos (29,0% vs. 2,9% en el brazo control). La EMA considera, no obstante, que el perfil toxicológico del nuevo fármaco es aceptable, siendo las infecciones graves y las hemorragias graves las complicaciones de seguridad más frecuentes (>20%) y relevantes del tratamiento, esperables en base a su mecanismo de acción y manejables clínicamente. También se debe destacar, por su potencial gravedad y el riesgo de interrupción del tratamiento, los trastornos hepatobiliares venooclusivos⁵ y la trombocitopenia.

⁵ Pese al mayor riesgo de inducir trastornos venooclusivos, no parece que gemtuzumab ozogamicina tenga efectos deletéreos en el TPH posterior. De hecho, en el meta-análisis de ensayos aleatorizados (Hills *et al.*, 2014) se evaluaron los datos de 785 pacientes que

En líneas generales, el diseño del ensayo pivotal se considera adecuado, incluyendo la selección del *standard of care* (daunorubicina más citarabina) como comparador; no obstante, emerge la incertidumbre de que los investigadores no sean ciegos al tratamiento. Con respecto al rango de edad de los pacientes, se acepta que la población de 50-70 años representa a la mayoría de pacientes con LMA *de novo*; la extrapolación de la indicación a adultos más jóvenes (>15 años) parece adecuada, en base a las similitudes de la enfermedad, asumiendo que los posibles diferencias biológicas debidas a la edad no afectarán al beneficio clínico aportado por el fármaco. El hecho de que éste solo se haya evaluado en ancianos podría incluso considerarse a favor de su eficacia, habida cuenta que los pacientes suelen presentar un peor estado funcional y menor resistencia a la toxicidad de la quimioterapia conforme mayor es la edad.

Por el momento, los casos *de novo* de leucemia mieloide aguda (a excepción de la leucemia promielocítica aguda) representan una necesidad médica no cubierta, siendo una patología incurable en la cual el tratamiento disponible consigue pobres resultados de expectativa de supervivencia, con alto grado de citotoxicidad. Así pues, cualquier tratamiento que mejore las tasas de remisión puede ser una nueva oportunidad para más pacientes de proceder al trasplante (en caso de ser elegibles), considerando ésta como la única opción potencialmente curativa. También puede aportar beneficio clínico la prolongación del tiempo de remisión sin tratamiento en una patología en que las recaídas suelen ocurrir de forma precoz y la resistencia al tratamiento es la principal causa de no curación de los pacientes con LAM. Así pues, la evaluación de SLE en el ensayo pivotal para gemtuzumab ozogamicina se puede considerar una variable robusta, superando los resultados el límite de prolongación de 6 meses y la reducción del 30% en el riesgo de eventos, a partir del cual se considera un beneficio clínico significativo (EMA, 2018).

En resumen, tras conocer las consideraciones del IPT y sin tener en cuenta criterios farmacoeconómicos, el positivo balance beneficio-riesgo de gemtuzumab ozogamicina apunta a que –tal y como sugerían algunos autores (Appelbaum *et al.*, 2017)– este fármaco viene a sumarse al régimen estándar de tratamiento (daunorubicina con citarabina) para constituir un nuevo *standard of care* en primera línea de los casos de LMA (no promielocítica), independiente de la demostración de mutaciones del gen *FLT3*⁶. Asumiendo que no representa un tratamiento curativo, el beneficio que aporta este fármaco frente al tratamiento estándar, aunque modesto (prolongación de la remisión inicial en 7,8 meses, sin aumentar el número de pacientes que alcanzan dicha remisión), es clínicamente relevante por el pobre pronóstico de la población diana. Los pacientes con un riesgo citogenético favorable o intermedio –suponen el 70-80% de los pacientes con LMA de nuevo diagnóstico– podrán beneficiarse en mayor medida de tal prolongación de la remisión. Además, gemtuzumab ozogamicina abre una nueva vía en lo referente al mecanismo de acción de los fármacos disponibles en el tratamiento de la enfermedad.

VALORACIÓN

GEMTUZUMAB OZOGAMICINA

▼ **Rydapt**[®] *Mylotarg*[®] (*NPfizer*[®] *ovartis*)

Grupo Terapéutico (ATC): L03XEL01XC. OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS. ANTICUERPOS MONOCLONALES.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento combinado con daunorubicina y citarabina en el tratamiento de pacientes a partir de los 15 años de edad con leucemia mieloide aguda CD-33 positiva *de novo* no tratada previamente, excepto la leucemia promielocítica aguda.

INNOVACIÓN MODERADA ().** Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

habían recibido TPH tras el tratamiento con gemtuzumab ozogamicina. No hubo diferencias en la SG entre quienes habían recibido o no el fármaco previamente y, en cambio, se observó una menor mortalidad a los 100 días en quienes sí lo habían recibido.

⁶ En el caso de pacientes adultos jóvenes con mutación *FLT3-ITD* (que ocurre en el 30% de los pacientes con LMA), como se ha indicado en artículos previos (Fernández-Moriano, 2019), es probable que la midostaurina sea el fármaco de primera elección para su combinación con la quimioterapia estándar, aunque gemtuzumab ozogamicina también será una alternativa de tratamiento, especialmente para pacientes >60 años (no incluidos en el estudio pivotal de midostaurina)

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Daunorubicina	Daunoblastina	Pfizer	1968
Citarabina	Depocyte	Mundipharma	2004
Azacitidina	Vidaza	Celgene	2009
Decitabina	Dacogen	Janssen-Cilag	2012
Midostaurina	Rydapt	Novartis	2019
Inotuzumab ozogamicina	Besponsa	Pfizer	2019

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicina). https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/1181277001/FT_1181277001.html
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda de novo que expresen CD33 previamente tratados. IPT 31/2019. V1. Publicación a 15 de julio de 2019.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de midostaurina (Rydapt®) en leucemia mieloblástica aguda. IPT, 10/2019. V1. Publicación a 21 de marzo de 2019.
- **Alegre Amor A, Arriero García Á, Jiménez Barral E, Cornago Navascués J.** Tratamiento farmacológico de las neoplasias hematológicas. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 271-300.
- **Appelbaum FR, Bernstein ID.** Gemtuzumab ozogamicin for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017; 130(22): 2373-76. DOI: [10.1182/blood-2017-09-797712](https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-797712).
- **Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al;** Acute Leukemia French Association. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012; 379(9825): 1508-16.
- **Cooper TM, Franklin J, Gerbing RB, et al.** AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2012; 118(3): 761-69.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Decitabina (Dacogen®) en leucemia mieloide aguda. *Panorama Actual Med*, 2014; 38(377): 835-40.
- **Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al.** Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European leukemiaNet. *Blood*. 2010; 115(3): 453-74.
- **European Medicines Agency (EMA).** Mylotarg®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. [EMA/155284/2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mylotarg-epar-public-assessment-report_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mylotarg-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- **Fathi AT, Chen YB.** The role of FLT3 inhibitors in the treatment of FLT3-mutated acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2017; 98(4): 330-6. DOI: [10.1111/ejh.12841](https://doi.org/10.1111/ejh.12841).
- **Fernández Moriano C.** Midostaurina (Rydapt®) en leucemia mieloide aguda y mastocitosis. *Panorama Actual Med*. 2019; 43(423): 495-507.
- **Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al.** Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014; 15(9):986-96.
- **Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER).** <https://seer.cancer.gov/explorer/application.php> (consultado el 09 de julio de 2019).
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicina). https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/1181277001/FT_1181277001.html
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda de novo que expresen CD33 previamente tratados. IPT 31/2019. V1. Publicación a 15 de julio de 2019.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de midostaurina (Rydapt®) en leucemia mieloblástica aguda. IPT, 10/2019. V1. Publicación a 21 de marzo de 2019.
- **Alegre Amor A, Arriero García Á, Jiménez Barral E, Cornago Navascués J.** Tratamiento farmacológico de las neoplasias hematológicas. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 271-300.
- **Appelbaum FR, Bernstein ID.** Gemtuzumab ozogamicin for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017; 130(22): 2373-76. DOI: [10.1182/blood-2017-09-797712](https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-797712).

Con formato: Fuente: 8 pto, Sin subrayado, Color de fuente: Automático

Con formato: Normal, Sin viñetas ni numeración

Con formato: Fuente: 8 pto

- **Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al; Acute Leukemia French Association.** Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA 0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2012; 379(9825): 1508-16.
- **Cooper TM, Franklin J, Gerbing RB, et al.** AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2012; 118(3): 761-69.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Decitabina (Dacogen®) en leucemia mieloide aguda. *Panorama Actual Med.* 2014; 38(377): 835-40.
- **Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al.** Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European leukemiaNet. *Blood.* 2010; 115(3): 453-74.
- **European Medicines Agency (EMA).** Mylotarg®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMA/155284/2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mylotarg-epar-public-assessment-report_en.pdf
- **Fathi AT, Chen YB.** The role of FLT3 inhibitors in the treatment of FLT3-mutated acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2017; 98(4): 330-6. DOI: 10.1111/ejh.12841.
- **Fernández Moriano C.** Midostaurina (Rydapt®) en leucemia mieloide aguda y mastocitosis. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(423): 495-507.
- **Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al.** Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014; 15(9): 986-96.
- **Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER).** <https://seer.cancer.gov/explorer/application.php> (consultado el 09 de julio de 2019).