

VENETOCLAX + AZACITIDINA

en leucemia mieloide aguda

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Octubre 2021

Revisado en reunión GHEMA - febrero 2022

Revisión final SAS – junio 2023

ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	3
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	3
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	5
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	10
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	10
4.1 Mecanismo de acción.	10
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.	11
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	11
4.4 Utilización en poblaciones especiales.	13
4.5 Farmacocinética.....	13
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	13
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	13
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	14
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	15
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	22
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:	22
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital	25
C. Relevancia clínica de los resultados	25
C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.	25
C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.	26
C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE).....	27
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	27
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	27
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	27
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	31
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	31
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	31
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	32
5.4.1 Guías de Práctica clínica	32
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	32
5.4.3 Opiniones de expertos	32
5.4.4 Otras fuentes.....	33
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	33

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	33
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	34
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	36
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	36
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales	37
7. AREA ECONÓMICA	37
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	37
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	41
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios	44
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital	44
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.	46
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal	46
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	46
8.1 Descripción de la conveniencia	46
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	47
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	47
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas	47
9.2 Decisión	50
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	50
10. BIBLIOGRAFÍA	51

Glosario:

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AZA: Azacitidina

AITm: Análisis por intención de tratar modificado

BCL-2: B cell Lymphoma

Cmax: Concentración máxima

EMA: European Medicines Agency

ENL: European Leukemian Net

EPAR: European Public Assessment Report

ESMO: European Society for Medical Oncology

FAB (clasificación): French-American-British classification.

FDA: Food and Drug Administration

FT: Ficha técnica

FLUGA: Filgrastim, fludarabina y citarabina.

GFT: Guía Farmacoterapéutica

LDAC: Citarabina a dosis bajas

LLC: Leucemia Linfocítica Crónica

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

LSN: Límite superior normal

MRT: Muerte relacionada con el tratamiento

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

OMS: Organización Mundial de la Salud

PS: Performance Status

QT: Quimioterapia

RC: Remisión completa

RCC: Remisión completa compuesta

RCi: Remisión completa con recuperación hematológica incompleta

RCp: Remisión completa con recuperación hematológica parcial

SG: Supervivencia Global

SLE: Supervivencia Libre de Eventos

SLT: Síndrome de Lisis Tumoral

SMD: Síndrome mielodisplásico

TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Citar este informe como: Peláez Bejarano A, Sánchez Gómez E. VENETOCLAX + AZACITIDINA en leucemia mieloide aguda. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Febrero 2022.

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Venetoclax

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada que no son candidatos a la quimioterapia intensiva.

Autores / Revisores: Ana Peláez Bejarano, Ernesto Sánchez Gómez

Tipo de informe: Borrador público

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: No existen conflictos de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a demanda del grupo GHEMA, con motivo de la adición de nueva indicación terapéutica de venetoclax.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Venetoclax

Nombre comercial: Venclyxto®

Laboratorio: Abbvie deutschland GmbH & Co. KG

Grupo terapéutico: Otros agentes antineoplásicos

Código ATC: L01XX52

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Diagnóstico Hospitalario. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto.

Información de registro: Procedimiento centralizado

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código nacional	precio por unidad PVL	precio unitario PVL -Dto RD +IVA*
Venclyxto® 10 mg comprimidos recubiertos con película	14	714136	5,98€	5,75€
Venclyxto® 100 mg comprimidos recubiertos con película	112	714140	59,81€	57,54€
Venclyxto® 100 mg comprimidos recubiertos con película	14	714139	59,81€	57,54€
Venclyxto® 100 mg comprimidos recubiertos con película	7	714138	59,81€	57,54€
Venclyxto® 50 mg comprimidos recubiertos con película	7	714137	29,91€	28,77€

*Los precios señalados corresponden a precios notificados PVL-7,5% (Dto. RD) + 4% IVA
Sin embargo, con la aprobación de la nueva indicación se espera que estos precios se modifiquen.

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud

Definición (1)(2)	La leucemia mieloide aguda es un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas que resultan de la proliferación de células inmaduras de estirpe mieloide. Como resultado, hay una acumulación de blastos en médula ósea, sangre periférica y en otros tejidos. El aumento de la producción de células malignas, junto con la reducción de elementos maduros produce pancitopenia (anemia, trombopenia y neutropenia).								
Principales manifestaciones clínicas (2)(3)	Los pacientes con LMA presentan síntomas relacionados con las complicaciones asociadas a la pancitopenia, incluyendo: debilidad, fatiga, infecciones y/o hallazgos hemorrágicos como sangrado gingival, equimosis, epistaxis o menorragia. Puede haber afectación de otros órganos como hígado, sistema nervioso central, orofaringe, piel y ojos.								
Incidencia y prevalencia (2)(3)(4)	La LMA representa el 40% de las leucemias en el mundo occidental. En adultos supone un 80% de las leucemias agudas y en niños < 10 años un 10% de las leucemias agudas. Su incidencia anual en adultos europeos es de 5-8 casos por 100.000 habitantes, aunque hay un incremento en la población mayor de 70 años, donde alcanza los 15-25 casos por 100.000 habitantes. La mediana de edad al diagnóstico es de 65 años con dos picos de incidencia bien diferenciados en niños de corta edad y en adultos de edad avanzada. Su incidencia es más elevada entre pacientes con determinadas alteraciones cromosómicas como el síndrome de Down o la Anemia de Fanconi. La incidencia en nuestro país se estima en 15 nuevos casos por millón de habitantes y año.								
Evolución / Pronóstico (5)(6)(7)	<p>La mortalidad anual se sitúa en torno a 4-6 casos por 100.000 pacientes. La supervivencia global estimada a 5 años es del 15%, aunque es variable si tenemos en cuenta la edad al diagnóstico: en pacientes < 65 años es del 42% mientras que en > 65 es del 5%.</p> <p>Los principales factores pronósticos asociados a la LMA están relacionados con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Características del paciente: edad, estado general, o comorbilidades. La edad avanzada o un bajo performance status (PS) se asocian con bajas tasas de remisión completa (RC) y una disminución de la supervivencia global (SG), además predicen el riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT). • Clínica de presentación de la leucemia: leucemias de novo frente a leucemias secundarias o relacionadas con terapia previa, cifra de leucocitos en el momento del diagnóstico e infiltración extramedular. • Tipo de respuesta que han obtenido con el tratamiento de inducción y consolidación, así como tiempo al que se consigue. • Características biológicas de la leucemia: morfología, inmunofenotipo y, sobre todo, hallazgos citogenéticos y moleculares. <p>El cariotipo de la célula leucémica es el factor predictivo más importante de la evolución clínica. En función de los reordenamientos cromosómicos específicos, se han identificado tres grupos clínicos: con pronóstico favorable, intermedio y adverso. Los pacientes con pronóstico favorable tienen una SG a los 3 años del 66% y 33% dependiendo de que sean mayores o menores de 60 años.</p> <p>La determinación de las anomalías genéticas moleculares también ha ayudado a redefinir la estratificación del riesgo sólo basada en los cambios citogenéticos. En la siguiente tabla se expone una de las clasificaciones para el pronóstico de la LMA basado en anomalías citogenéticas comunes:</p> <div data-bbox="686 1523 1173 1892" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center; font-size: small;">Table 5. 2017 European LeukemiaNet risk stratification by genetics^a</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; font-weight: normal;">Risk Category^b</th> <th style="text-align: left; font-weight: normal;">Genetic Abnormality</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;">Favorable</td> <td>t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i>^{low} Biallelic mutated <i>CEBPA</i></td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Intermediate</td> <td>Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i>^{high} Wild type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i>^{low} (w/o adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i>^d Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Adverse</td> <td>t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3q26.2); <i>GATA2-MECOM(EV11)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype,^e monosomal karyotype^f Wild type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i>^{high} Mutated <i>RUNX1</i>^g Mutated <i>ASXL1</i>^h Mutated <i>TP53</i>ⁱ</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>La terapia curativa actual está basada en la quimioterapia combinada intensiva y en el trasplante de médula ósea, que han permitido supervivencias prolongadas y curaciones en hasta el 60% de los pacientes jóvenes. El tratamiento QT de la LMA suele estar dividido en una fase de inducción, otra de</p>	Risk Category ^b	Genetic Abnormality	Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low} Biallelic mutated <i>CEBPA</i>	Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high} Wild type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low} (w/o adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> ^d Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse	Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3q26.2); <i>GATA2-MECOM(EV11)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype, ^e monosomal karyotype ^f Wild type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high} Mutated <i>RUNX1</i> ^g Mutated <i>ASXL1</i> ^h Mutated <i>TP53</i> ⁱ
Risk Category ^b	Genetic Abnormality								
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low} Biallelic mutated <i>CEBPA</i>								
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high} Wild type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low} (w/o adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> ^d Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse								
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3q26.2); <i>GATA2-MECOM(EV11)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype, ^e monosomal karyotype ^f Wild type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high} Mutated <i>RUNX1</i> ^g Mutated <i>ASXL1</i> ^h Mutated <i>TP53</i> ⁱ								

	consolidación y en raros casos un mantenimiento. En determinados casos se contemplará el trasplante hematopoyético (TPH) como tratamiento de consolidación. Con el tratamiento de inducción se consiguen unas tasas de RC del 60-80% en la LMA <i>de novo</i> . Estos pacientes deben recibir un tratamiento de consolidación para erradicar la enfermedad residual y prevenir las recaídas. Las opciones incluyen tratamiento con quimioterapia o trasplante alogénico. La QT es una opción razonable para pacientes con un pronóstico favorable. En pacientes con pronóstico intermedio por perfil citogenético y un perfil favorable molecular no se ha establecido cual sería el tratamiento de consolidación más adecuado. Por otro lado, en pacientes con pronóstico adverso debe utilizarse de forma preferente el trasplante alogénico como consolidación de la respuesta obtenida.
Grados de gravedad / Estadaje (8)(9)	Existen dos sistemas para clasificar la LAM, uno es el antiguo sistema de clasificación francesa-americana-británica (FAB) y el otro es una clasificación más reciente de la Organización Mundial de la Salud. La clasificación FAB divide a las leucemias mieloides agudas en 8 subtipos, del M0 al M7, basándose fundamentalmente en la morfología y la citoquímica: LAM0 (mínimamente diferenciada), LAM1 (mieloblástica sin maduración), LAM2 (mieloblástica con maduración), LAM3 (promielocítica), LAM4 (mielomonocítica), LAM5 (monocítica), LAM6 (eritroide) y LAM7 (megacarioblástica). La clasificación de la Organización Mundial de la Salud divide a las leucemias y a las neoplasias relacionadas en base a la alteración genética/molecular causal o a la existencia de otros posibles factores causales con impacto pronóstico. Distingue 6 tipos: LMA con alteraciones genéticas recurrentes, LMA relacionada con cambios mielodisplásicos, neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento, sarcoma mieloide, proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down y otras LMA no especificadas.
Carga de la enfermedad (10)(11)	Debido a la variedad de tratamientos que los pacientes con LAM pueden requerir, la carga económica de la enfermedad no ha sido estudiada en profundidad. En un estudio realizado en 2015 en Estados Unidos y Reino Unido diseñado para valorar el coste económico de los 6 primeros meses de tratamiento de los pacientes diagnosticados de LMA, se observó que, en Estados Unidos, el gasto oscilaba entre los 14.404 dólares para los pacientes que sólo recibían tratamiento de soporte hasta los 352.682 dólares para los que eran sometidos a un trasplante alogénico; en Reino Unido los costes fueron de 5.837 dólares y de 177.197 dólares, respectivamente. Los pacientes que reciben tratamiento para la LMA ven afectada su calidad de vida. Las principales consecuencias se asocian con disfunción sexual, infertilidad y aumento del riesgo cardiovascular.

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

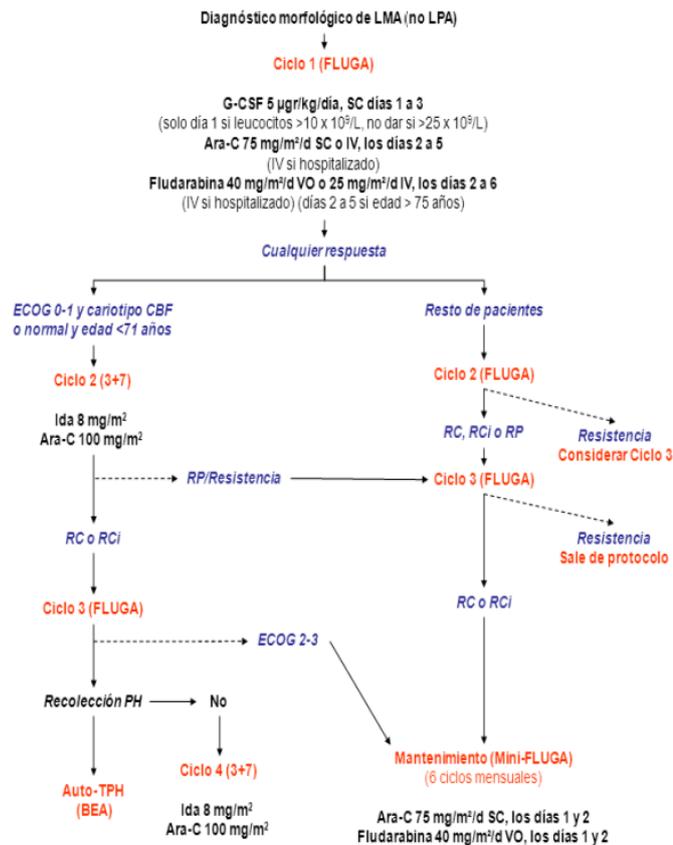
El tratamiento curativo estándar para la LMA consiste en quimioterapia de inducción intensiva, conocido como "3+7" (3 días de antraciclinas + 7 días de citarabina) seguida de quimioterapia de consolidación, trasplante alogénico de células madre o ambos. Sin embargo, debido a la edad avanzada, las comorbilidades y las características genómicas desfavorables (mayor incidencia de citogenética desfavorable), los pacientes mayores con frecuencia no son candidatos para la quimioterapia de inducción. De hecho, la LMA en pacientes mayores parece una enfermedad con una respuesta disminuida a la quimioterapia de inducción, tasas de remisión más bajas, supervivencia libre enfermedad y supervivencia global más cortas que las observadas en pacientes más jóvenes. Para estos pacientes mayores, el estándar actual son los llamados regímenes de menor intensidad, donde se incluyen desde agentes hipometilantes (azacitidina o decitabina) o citarabina a dosis bajas hasta tratamiento de soporte con transfusiones y antibióticos. Con el esquema "3+7" se consiguen tasas de RC del 60-80% en adultos jóvenes y del 40-60% en pacientes mayores de 60 años. Sin embargo, los pacientes tratados en monoterapia con azacitidina, decitabina o citarabina a bajas dosis tienen una tasa de RC del 30% o menos, una supervivencia de menos de 1 año y no constituye una terapia curativa(12).

Tras décadas de estancamiento en el tratamiento de la LMA, en los últimos años ha habido varias aprobaciones que abarcaban principalmente mutaciones específicas (FTL3 con midostaurina, quizartinib y gilteritinib, o formulaciones mejoradas de medicamentos "antiguos" como la citarabina liposomal y daunorrubicina en proporción 5:1), fármacos dirigidos a antígenos tumorales (anti-CD33 gemtuzumab ozogamicina) o vías específicas (Glasdegib como inhibidor de la vía de transducción de señales Hedgehog que se une a una proteína transmembrana, lo que conduce a

una disminución de la actividad del factor de transcripción del oncogén asociado a glioma y la vía de señalización descendiente). No obstante, para los pacientes con LMA de nuevo diagnóstico con o sin mutaciones no candidatos a quimioterapia intensiva, como ya se ha comentado, el pilar básico del tratamiento lo constituye la monoterapia con hipometilantes o citarabina en dosis bajas.

Las recomendaciones de tratamiento se recogen en las siguientes guías de práctica clínica:

1. **PETHEMA-LMA 2014(7): Recomendaciones para el tratamiento de primera línea en pacientes de edad \geq a 65 años y/o no elegibles para recibir quimioterapia intensiva.**
 Recoge las recomendaciones acordadas y aprobadas del Comité Científico del grupo español Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA).
 Se basa en la inducción a la remisión con fludarabina oral y bajas dosis de citarabina subcutánea, a través del esquema denominado FLUGA (filgrastim + fludarabina + dosis bajas de citarabina).



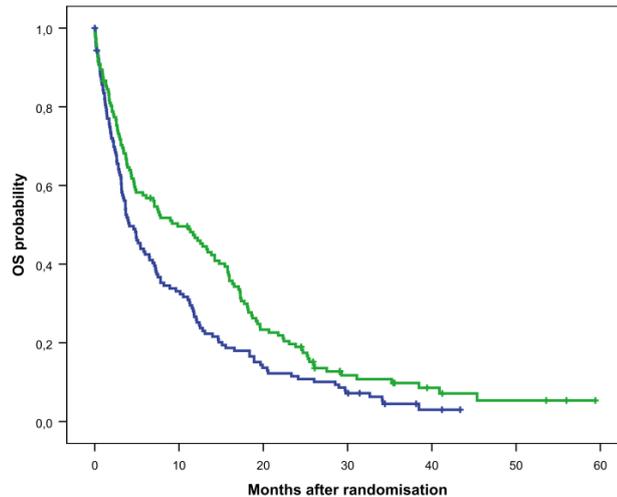
Esquema general del protocolo PETHEMA-LMA 2014 para \geq 65 años y/o no elegibles para recibir quimioterapia intensiva

El esquema FLUGA ha demostrado en la práctica clínica una tasa de RC aceptable, y 40% (IC95%: 30-54) de SG al año(13)(14).

Sin embargo, recientemente se han publicado los resultados del ensayo clínico fase III, patrocinado por el grupo PETHEMA, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de un régimen de FLUGA en comparación con azacitidina (FLUGAZA)(15). Si bien la tasa de RC fue mayor después de 3 meses en la cohorte FLUGA (18% vs 9%; $p = 0,038$), la mediana de SG fue superior con azacitidina vs. FLUGA: 9,8 meses (IC95%:5,6-14) vs. 4,1 meses (IC95%: 2,7-5,5), $p=0,005$. Sin embargo, a largo plazo los resultados no fueron satisfactorios en ninguno de los brazos, ya que la SG a 3 años para azacitidina fue del 10% (IC95%:5-15) y para FLUGA del 5% (IC95%: 1-9).

Estos resultados deben tomarse con cautela ya que el valor que se ofrece de SG como variable principal proviene de un corte temporal a los 12 meses, momento muy inestable y

punto de la gráfica donde las curvas están más separadas. Esto podría sobrevalorar el beneficio obtenido.



Curva de Kaplan-Meier de la SG del ensayo FLUGAZA(15)

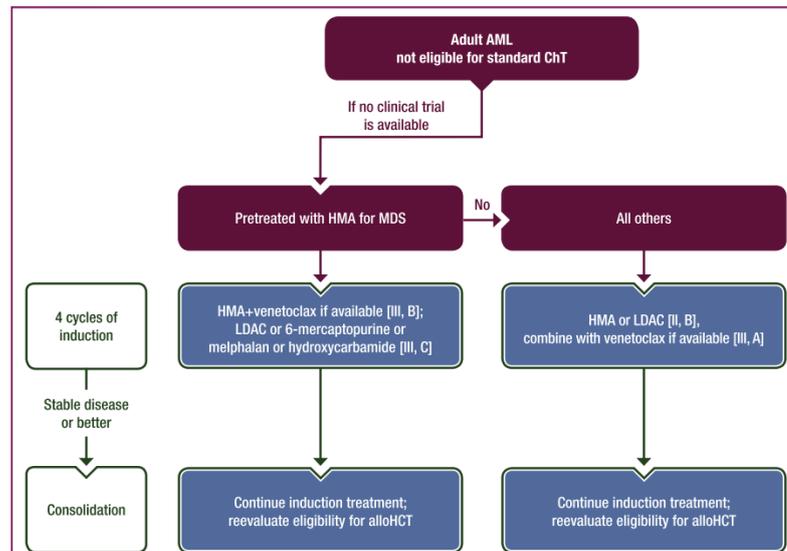
2. ESMO Clinical Practice Guidelines-Acute myeloid leukaemia in adult patients(16).

Recoge las recomendaciones a nivel europeo, actualizadas en el 2020.

-Se recomienda el uso de los hipometilantes, azacitidina y decitabina, como primera opción en pacientes con LMA de diagnóstico reciente no candidatos a inducción con quimioterapia estándar. La citarabina a bajas dosis sigue siendo una alternativa a los hipometilantes. Si bien considera venetoclax en combinación con azacitidina, decitabina o citarabina a bajas dosis, se insta a esperar los resultados de los ensayos antes de recomendar su uso.

-Los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) que progresan a LMA durante el tratamiento con azacitidina constituyen un desafío terapéutico significativo. La evidencia actual muestra que entre el 21% y el 43% de los pacientes con LMA pretratados con azacitidina, lograron respuesta al recibir después azacitidina o venetoclax, respectivamente(17)(18).

-Los pacientes deben recibir al menos cuatro ciclos de tratamiento. Aquellos que respondan deben ser reevaluados con respecto a la capacidad para someterse a un trasplante alogénico de células madre, ya que puede curar a una parte de estos pacientes.



Algoritmo de tratamiento para LMA de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos a la quimioterapia de inducción estándar

Si bien habría que tener en cuenta que en el momento de redacción de este informe la última actualización publicada de la guía ESMO es de marzo 2020. Cabría esperar que a la luz de los resultados del ensayo *VIALE-A*, en la nueva actualización de la guía ESMO se modificara el posicionamiento de venetoclax.

3. EUROPEAN LEUKEMIA NET (ENL): Diagnosis and management of AML in adults: 2019 ELN recommendations from an international expert panel (2019)(19).

Recoge las recomendaciones de un panel de expertos para pacientes candidatos o no a tratamiento intensivo.

Se afirma que la edad, por sí sola, no debería ser un determinante decisivo para elegir el tratamiento. Aunque los ensayos aleatorizados que han abordado esta cuestión han sido muy pocos y de pequeño tamaño, se ha sugerido que pacientes de mayor edad, pero con un buen estado clínico (*fit*), se beneficiarían más con la terapia intensiva que con la no intensiva, teniendo en cuenta los inconvenientes del sesgo de selección. De esta forma, aunque se reconoce que no se puede aportar un criterio firme para considerar a los pacientes mayores (o a cualquier paciente) *no-fit* para la terapia de inducción intensiva, el panel considera que este debería incluir sólo factores como la baja capacidad funcional, comorbilidades significativas, y en el caso de regímenes convencionales como el "7+3", la citogenética adversa, ya que en esas situaciones el beneficio no superaría los riesgos.

Asimismo, se considera que para pacientes de edad ≥ 65 años, estado funcional de 2-3 y con comorbilidades o disfunción orgánica, el empleo de dosis bajas de citarabina se asoció con una supervivencia más prolongada que la hidroxiurea. Sin embargo, el uso de dosis bajas de citarabina no supone beneficio en pacientes con citogenética adversa.

Esta guía no recoge la utilización de venetoclax dentro de sus recomendaciones de tratamiento (última actualización 2017).

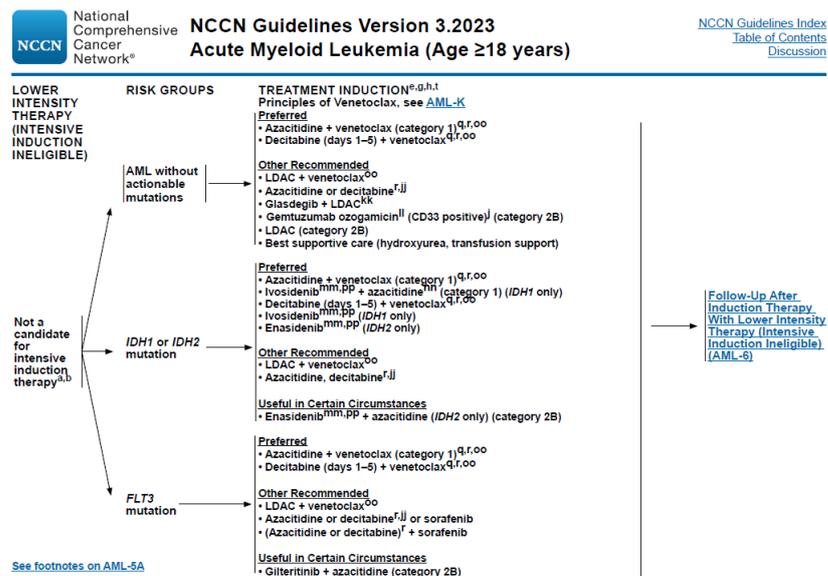
4. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukaemia. Versión 3. 2023.(20)

Esta guía divide los pacientes en $>$ o <60 años. Para los mayores de 60 años diferencia que sean o no candidatos a tratamiento intensivo.

-Para aquellos pacientes de edad avanzada que no pueden tolerar estrategias de tratamiento intensivo, se han considerado tratamientos de baja intensidad como el uso de agentes hipometilantes o citarabina a dosis bajas, solos o en combinación con venetoclax.

-Respecto a la utilización de citarabina en dosis bajas, constituye un tratamiento "de baja intensidad" y el pronóstico general de los pacientes sigue siendo malo.

-Recomienda que para los pacientes con enfermedad recién diagnosticada no candidatos a quimioterapia intensiva de inducción, se administre venetoclax de forma concomitante a hipometilantes o citarabina en dosis bajas, tanto para pacientes sin mutación, como para los aquellos con mutación IDH1/2 o FLT3.



Algoritmo de tratamiento en la LMA de nuevo diagnóstico para pacientes no candidatos a la quimioterapia de inducción estándar

5. INFORMES DE POSICIONAMIENTO TERAPEUTICO (IPT)

• IPT-Decitabina/V1/22072014

No queda bien establecido el posicionamiento de decitabina en el tratamiento de LMA de novo o secundaria en pacientes mayores de 75 años no candidatos a quimioterapia. Se hace referencia a la incertidumbre en cuanto a la diferencia en SG en comparación con citarabina a bajas dosis, aunque posee un mayor nivel de evidencia al compararla con el tratamiento con azacitidina. Con todo ello se concluye que la elección del tratamiento deberá hacerse de forma individualizada en función de las características de cada paciente y otros factores relevantes.

• IPT-Venetoclax/V1/21032023

En base a los resultados derivados del estudio M15-656 en el que se demuestra como la incorporación de venetoclax a la azacitidina mejora la SG de 14,7 meses frente 9,6 meses del grupo de control (HR 0,66; IC95%, 0,52 a 0,85; p<0,001) y duplica las tasas de respuestas globales 66,4% frente a 28,3 %, se considera que la terapia de elección para el tratamiento de la LMA de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos a quimioterapia es la combinación de venetoclax con azacitidina. En relación a la seguridad del tratamiento es importante destacar las frecuentes reducciones de dosis, así como el uso de terapia de soporte para controlar los episodios de neutropenia y neutropenia febril, como, por ejemplo, el uso concomitante de inhibidores de CYP3A como son los -azoles y sus interacciones farmacodinámicas, que obliga a la reducción de las dosis de venetoclax a un 25 % de la dosis estándar.

Se desconoce la eficacia de este tratamiento en pacientes tratados previamente con hipometilantes, por lo que no podemos afirmar el beneficio en este grupo de pacientes, al igual que ocurre con los pacientes con cariotipos de pronóstico favorable. No es posible confirmar el beneficio con otros hipometilantes diferentes a azacitidina, pues los estudios en combinación con éstos carecen de robustez.

En España, el grupo PETHEMA recomienda el esquema FLUGA para el tratamiento de LMA de reciente diagnóstico en pacientes de edad ≥ 65 años y/o no elegibles para recibir quimioterapia intensiva. Habría que tener en consideración que la evidencia de uso de este esquema no está respaldada por ningún ensayo clínico aleatorizado, sino que se basa en estudios descriptivos. Además, fludarabina, fármaco usado vía oral dentro de este régimen, estaría fuera de ficha técnica, pues sólo tiene indicación para leucemia linfocítica crónica (LLC). Se han publicado los

resultados del ensayo clínico aleatorizado fase III cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de azacitidina vs esquema FLUGA. La SG fue superior con azacitidina vs FLUGA: mediana de 9,8 meses (IC95%:5,6-14) vs 4,1 meses (IC95%: 2,7-5,5), p=0,005. Teniendo esto en cuenta, azacitidina supondría un beneficio de 5,7 meses de SG. Sin embargo, a largo plazo los resultados no son satisfactorios en ninguno de los brazos, ya que la SG a tres años para azacitidina fue del 10% (IC95%:5-15) y para FLUGA del 5% (IC95%: 1-9).

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

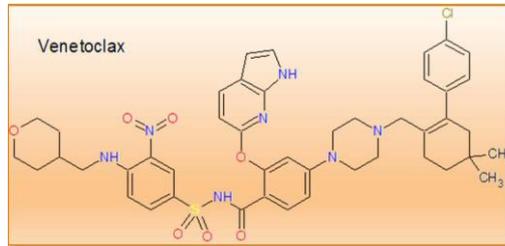
Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares				
Nombre	Azacitidina	Decitabina	Citarabina	FLUGA
Presentación	25 mg/ml polvo para suspensión inyectable	50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	100mg o 500mg polvo y disolvente para solución inyectable y perfusión	Filgrastim: 30MU, 48MU solución inyectable en jeringa precargada Fludarabina: 10mg comprimidos recubiertos; 25mg/ml concentrado para solución para perfusión Citarabina: 100mg o 500mg polvo y disolvente para solución inyectable y perfusión; 20 mg/ml solución inyectable y para perfusión
Posología	75 mg/m ² , diariamente, durante 7 días.	20 mg/m ² , diariamente, durante 5 días.	20 mg/m ² , diariamente, durante 10 días	Filgrastim: 5µgr/kg/día días1-3 sc Fludarabina: 40mg/m ² /día oral o 25mg/m ² /día iv días 2-6. Si >75 años, se suprime el día 6. Citarabina: 75mg/m ² /día sc o iv días 2-5
Indicación aprobada en FT	Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilinea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)	Tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda (LMA) de novo o secundaria, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que no son candidatos a quimioterapia de inducción convencional.	Inducción y mantenimiento de la remisión de la leucemia mieloide aguda en adultos y niños	Filgrastim: Reducción duración neutropenia e incidencia neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional con enfermedades malignas Fludarabina: LLC Citarabina: Inducción y mantenimiento de la remisión de la leucemia mieloide aguda en adultos y niños
Efectos adversos	Reacciones hematológicas (anemia, neutropenia, trombocitopenia), neutropenia febril, neumonía, infección de las vías urinarias, pirexia, celulitis, mareos y disnea.	Reacciones hematológicas (anemia, neutropenia, trombocitopenia), neutropenia febril, neumonía, infección vías urinarias, diarrea y nauseas.	Reacciones hematológicas (anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia), neumonía, pirexia, ulceración de mucosas, estomatitis y alopecia.	Fludarabina: reacciones hematológicas, neumonía, infección vías urinarias, debilidad, parestesias, diarrea y náuseas. Citarabina: reacciones hematológicas, neumonía, pirexia, ulceración de mucosas, estomatitis y alopecia.
Utilización de recursos	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Posibilidad de administrar de forma ambulatoria
Conveniencia	Subcutáneo o intravenoso	Intravenoso	Subcutáneo o intravenoso	Subcutáneo o intravenoso
Otras características diferenciales			En pacientes que no toleren la terapia con HMA (azacitidina o decitabina)	Recomendado por el grupo español PETHEMA

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Venetoclax es un inhibidor potente y selectivo de la proteína proapoptótica BCL-2 (B-cell lymphoma). Se ha demostrado la sobreexpresión de BCL-2 en las células de LMA. Venetoclax se

une directamente al sitio de unión del dominio BH3 de BCL-2 y, de este modo, desplaza a las proteínas proapoptóticas con dominio BH3, como BIM, para iniciar la permeabilización de la membrana mitocondrial externa, la activación de las caspasas y la muerte celular programada. En estudios preclínicos, se ha demostrado que venetoclax tiene actividad citotóxica en las células tumorales con sobreexpresión BCL-2(21).



Estructura química de venetoclax

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS(22):

-Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico que no son candidatos a recibir quimioterapia intensiva, en combinación con un agente hipometilante.

[junio 2021]

EMA (23):

-Indicado en el tratamiento leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada en adultos no candidatos a la quimioterapia de inducción intensiva combinación con un agente hipometilante.

[abril 2021]

FDA (24):

-Indicado en la leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada en adultos de 75 años o más, o que tienen comorbilidades que impiden la quimioterapia de inducción intensiva, en combinación con azacitidina, decitabina o citarabina en dosis bajas (LDAC).

[octubre 2020]

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La pauta posológica recomendada de venetoclax (incluida la titulación de dosis) viene indicada en Tabla 1.

Día	Dosis diaria de venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3 y en adelante	400 mg

Tabla 1. Titulación de dosis de venetoclax en pacientes con LMA. Adaptación FT(22).

Azacitidina debe administrarse a 75 mg/m² por vía subcutánea o intravenosa los días 1 a 7 de cada ciclo de 28 días a partir del ciclo día 1 del día 1.

Decitabina debe administrarse a 20 mg/m² por vía intravenosa los días 1 a 5 de cada ciclo de 28 días a partir del ciclo 1 del día 1.

La dosificación se puede interrumpir cuando sea necesario para el manejo de las toxicidades hematológicas y posterior recuperación del recuento sanguíneo.

Venetoclax en combinación con un agente hipometilante debe continuarse hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Se deben tomar las medidas adecuadas para ayudar a prevenir la aparición de la hiperuricemia asociada a SLT. Los pacientes deberán ser tratados igual que en la práctica clínica diaria, hidratación y recibir agentes antihiperuricémicos antes del inicio de la primera dosis de venetoclax

y durante la fase de titulación de dosis. En aquellos pacientes con factores de riesgo de SLT (blastos circulantes, alta carga de leucemia en médula ósea, niveles elevados de lactato deshidrogenasa previos al tratamiento, o función renal disminuida) se deben considerar medidas adicionales, incluido una mayor monitorización de laboratorio y reducción de dosis de venetoclax.

La modificación de dosis y las interrupciones por citopenias dependerán del estado de remisión. Las modificaciones de dosis de venetoclax debidas a reacciones adversas se especifican en la siguiente tabla (Tabla 2A).

Reacción adversa	Frecuencia	Modificación de dosis
Reacciones adversas hematológicas		
Neutropenia de grado 4 (ANC < 500 / microlitro) con o sin fiebre o infección; o trombocitopenia de grado 4 (recuento de plaquetas < 25 x 10 ³ / microlitro)	Frecuencia antes de lograr remisión	En la mayoría de los casos, no interrumpir venetoclax en combinación con azacitidina o decitabina debido a citopenias antes de lograr la remisión.
	Aparece por primera vez después de lograr la remisión y que dura al menos 7 días.	Retrasar el ciclo posterior de venetoclax en combinación con azacitidina o decitabina y controlar los recuentos sanguíneos. Administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) si está clínicamente indicado para la neutropenia. Tras la resolución a grado 1 o 2, reanudar venetoclax a la misma dosis en combinación con azacitidina o decitabina.
	Aparece en ciclos posteriores después de lograr la remisión y que duran 7 días o más	Retrasar el ciclo posterior de venetoclax en combinación con azacitidina o decitabina y controlar los recuentos sanguíneos. Administrar G-CSF si está clínicamente indicado para la neutropenia. Tras la resolución a grado 1 o 2, reanudar venetoclax en la misma dosis en combinación con azacitidina o decitabina y reducir la duración de venetoclax en 7 días durante cada uno de los ciclos posteriores, como 21 días en lugar de 28 días.
Reacciones adversas no hematológicas		
Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4	Cualquier frecuencia	Interrumpir el tratamiento con venetoclax si no se resuelve con cuidados de apoyo. Una vez que haya alcanzado el grado 1 o el nivel inicial, reanudar el tratamiento con venetoclax a la misma dosis.

Tabla 2A. Recomendaciones de modificaciones de dosis por reacciones adversas en LMA. Adaptación FT(22).

Por otro lado, si debe utilizarse un inhibidor del CYP3A habría que seguir las recomendaciones para el manejo de las interacciones farmacológicas. A continuación (Tabla 2B) se describe la modificación de la dosis de venetoclax basada en el uso concomitante con un inhibidor moderado o potente del CYP3A. Se debe monitorizar más estrechamente a los pacientes para detectar signos de efectos tóxicos y se puede necesitar un nuevo ajuste de la dosis. La dosis de venetoclax utilizada antes de iniciar la administración de un inhibidor del CYP3A se debe reanudar de 2 a 3 días después de la interrupción del inhibidor.

Inhibidor	Fase	LMA
Inhibidor potente del CYP3A	Inicio y fase de ajuste de dosis	Día 1 – 10 mg
		Día 2 – 20 mg
		Día 3 – 50 mg

		Día 4 – 100 mg o menos
	Dosis diaria fija (Tras la fase de ajuste de la dosis)	Reducir la dosis de venetoclax a 100 mg o menos (o en un 75% como mínimo si ya se modificó por otros motivos)
Inhibidor moderado del CYP3A	Todas	Reducir la dosis de venetoclax en un 50% como mínimo

Tabla 2B. Manejo de las interacciones potenciales de venetoclax con los inhibidores del CYP3A. Adaptación FT(22).

Venetoclax debe administrarse con alimentos. Los comprimidos no deben masticarse, triturarse ni romperse.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría

No hay datos disponibles. Carece de indicación para esta población.

Mayores de 65 años

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es preciso el ajuste de dosis en insuficiencia renal leve o moderada (CICr \geq 30-90mL/min). Pero, al menos en teoría, la menor capacidad de eliminación renal puede implicar mayor riesgo de aparición de Síndrome de Lisis Tumoral y los pacientes con CICr \leq 80mL/min precisarán de un seguimiento más estrecho. La farmacocinética de venetoclax no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (CICr < 30 mL/min) ni en pacientes que reciben diálisis

Insuficiencia hepática

No se establece ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Sí deben monitorizarse más estrechamente los pacientes con insuficiencia hepática moderada para detectar posibles signos de efectos tóxicos al inicio.

4.5 Farmacocinética.

Absorción

Tras múltiples administraciones orales, la concentración plasmática máxima de venetoclax se alcanzó a las 5-8 horas después de la dosis. El AUC de venetoclax en estado estacionario aumentó proporcionalmente a lo largo del intervalo de dosis de 150-800 mg.

Distribución

Venetoclax se encuentra unido en gran medida a proteínas plasmáticas humanas. La media del cociente en sangre/plasma fue de 0,57. El volumen de distribución aparente de venetoclax estuvo comprendido entre 256-321 L en los pacientes.

Biotransformación

Los estudios in vitro demostraron que venetoclax es metabolizado principalmente por el citocromo P450 CYP3A4.

Eliminación

El valor estimado de la semivida de eliminación de venetoclax fue de aproximadamente 26 horas. La farmacocinética de venetoclax no cambia a lo largo del tiempo.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del *European Public Assessment Report* (EPAR), publicado por la *European Medicines Agency* (EMA) en julio de 2021(23), así como del informe homólogo de la FDA(24), de octubre de 2020. En dichos informes se analizan los ensayos clínicos pivotaes *VIALE-A* (Clinical trials: NCT02993523; EudraCT 2016-001466-28) y *VIALE-C* (Clinical trials: NCT03069352; EudraCT 2016-003900-30) que dieron lugar a esta indicación.

Con fecha 04/05/21 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline, Pubmed y base de datos clinicaltrials.org, utilizando las palabras clave “venetoclax” and “acute myeloid leukemia” y filtrando por “Clinical Trial”. Se dispone de 5 ensayos clínicos en fase III, 2 de ellos publicados, que evalúan venetoclax en combinación con hipometilantes o con dosis bajas de citarabina en pacientes con LMA de nuevo diagnóstico que no son candidatos a la quimioterapia de inducción estándar usando como brazo comparador la terapia habitual en la práctica clínica.

En la misma búsqueda se encontraron 9 ensayos clínicos de fase I-II, y 4 publicados, con el objetivo de evaluar la seguridad y tolerabilidad e identificar la dosis recomendada de venetoclax.

A continuación, se describen dos estudios de fase III aleatorizados y doble ciego para pacientes con LMA de diagnóstico reciente no elegibles para quimioterapia intensiva, respaldados por dos ensayos de fase I.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 5.1. Variables empleadas el ensayo clínico VIALE-A			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia global (SG)	Intervalo de tiempo comprendido entre la aleatorización y la fecha de muerte por cualquier causa.	Final
Variable secundaria/principal	Remisión completa compuesta	RC + RCi	Intermedia
Variable secundaria	Supervivencia libre de evento (SLE)	Intervalo de tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad, el fracaso en el tratamiento (no lograr la remisión completa o < 5% explosiones de médula ósea después de al menos seis ciclos de tratamiento), recaída confirmada o muerte.	Intermedia
Variable secundaria	Remisión completa (RC)	<ul style="list-style-type: none"> Recuento absoluto de neutrófilos > 1000 células/mm³ Recuento de plaquetas > 100.000/mm³ No requerir transfusiones de glóbulos rojos Médula ósea con un recuento de blastos < 5% Ausencia de blastos circulantes y blastos con bastones de Auer Ausencia de enfermedad extramedular 	Intermedia
Variable secundaria	Remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi)	Se cumple todos los criterios de RC, excepto: <ul style="list-style-type: none"> Neutropenia (Recuento absoluto de neutrófilos < 1000/mm³) Trombocitopenia (Recuento absoluto de plaquetas < 100.000/mm³) La dependencia de la transfusión de glóbulos rojos también se define como CRI 	Intermedia
Variable secundaria	Remisión completa con recuperación hematológica parcial (RCp)	Se cumple todos los criterios de RC, excepto que tanto el recuento de neutrófilos como el de plaquetas fueron inferiores al designado para la RCp <ul style="list-style-type: none"> Neutrófilos > 500/mm³ Plaquetas > 50.000/mm³ 	Intermedia
Variable secundaria	Independencia de transfusión	Al menos 56 días consecutivos sin transfusión de glóbulos rojos o plaquetas entre la primera dosis del fármaco del estudio y la última dosis del fármaco del estudio más 30 días, o progresión de la enfermedad, o recaída morfológica confirmada, o terapia post-tratamiento, o muerte, o fecha de	Intermedia

		corte de los datos, lo que ocurra antes.	
Variable secundaria	Duración de la respuesta (DOR)	Tiempo transcurrido desde el inicio de la respuesta hasta la progresión o muerte por cualquier motivo	Intermedia
Variable secundaria	Reducción del cansancio y mejora global de la calidad de vida según las evaluaciones de resultados informados por los pacientes (PRO).	Los PRO se evaluaron utilizando las siguientes medidas en momentos específicos a lo largo del estudio: PROMIS Cancer Fatigue SF 7a, GHS/QoL según la evaluación de EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-5L.	Final
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable secundaria	Toxicidad	Efectos adversos relacionados con el tratamiento desde que los pacientes recibieron la primera dosis hasta 30 días después de la interrupción del tratamiento.	Final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

ESTUDIO VIALE-A

Tabla 5.2.a

DiNardo C, Jonas B, Pullarkat V et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine. 2020. 383(7) 617-29. (VIALE-A) (12).

-Nº de pacientes: 431

-Diseño: Ensayo de fase III, aleatorizado (2:1), doble ciego, multicéntrico.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

- Grupo activo
Venetoclax (100 mg día 1, 200 mg día 2 y 400 mg resto de días) + azacitidina 75 mg/m² días 1-7. En ciclos de 28 días.
- Grupo control
Placebo + azacitidina 75 mg/m² días 1-7. En ciclos de 28 días.

-Criterios de inclusión:

- Pacientes de edad ≥ a 18 años diagnosticados de LMA no tratada previamente según los criterios de la Organización Mundial de la Salud
- Pacientes no candidatos a la quimioterapia de inducción estándar (≥ 75 años o ≥ 18 a 74 años de edad con al menos una de las siguientes comorbilidades: antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, fracción de eyección < 50%, angina estable crónica, capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono del 65% o menos, volumen espiratorio forzado en un segundo de 65% o menos, aclaramiento de creatinina ≥30 ml/min a <45 ml/min deterioro hepático moderado con bilirrubina total >1,5 a ≤3,0 × ULN, otra comorbilidad que el médico considere incompatible con quimioterapia intensiva convencional que debe ser revisada y aprobada por el monitor médico del estudio antes de la inscripción en el estudio y una puntuación de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2 a 3).
- Esperanza de vida de al menos 12 semanas
- Pacientes con función renal adecuada, definida como un aclaramiento de creatinina ≥ 30 mL/min
- Pacientes con función hepática adecuada, definida como ALT, AST y bilirrubina sérica < 3 LSN

-Criterios de exclusión:

- Tratamiento previo con hipometilantes y venetoclax.
- Tratamiento previo para síndrome mielodisplásico (SMD), como terapia CAR-T.
- Pacientes con riesgo citogenético favorable, como t(8;21), inv(16), t(16;16) o t(15;17), según las pautas de la Red Integral Nacional de Cáncer de LMA (NCCN)
- Historia previa de neoplasias mieloproliferativas, incluyendo mielofibrosis, trombocitemia esencial, policitemia vera, LMC (con o sin translocación BCR-ABL1) y LMA con translocación BCR-ABL1.
- Pacientes con leucemia promielocítica aguda.
- Pacientes VIH y/o VHC y/o VHB positivos
- Recuento de leucocitos > 25 × 10⁹ /L

-Pérdidas: De los 433 pacientes aleatorizados, 2 se perdieron por no poder ser estratificados según el riesgo citogenético.

-Análisis estadístico: Para el análisis de las variables de eficacia de la población se utilizó un análisis por intención de tratar modificado, definido como todos los pacientes que fueron aleatorizados. La distribución de la supervivencia global se estimó para cada grupo de tratamiento con el método de Kaplan-Mayer y se comparó con la prueba de rango logarítmico estratificado según la edad y el riesgo citogenético. La razón de riesgos entre grupos de tratamiento se estimó con el modelo de riesgos proporcionales de Cox con los mismos factores de estratificación.

-Cálculo de tamaño muestral: La población por intención a tratar incluyó a 431 pacientes. Para usar la supervivencia global y la tasa de remisión completa compuesta como criterios de valoración principal, se estimó que 360 muertes entre 400 pacientes proporcionarían un poder estadístico de 86,7% para detectar un cociente de riesgos de 0,70 usando una prueba de rango logarítmico con un nivel de significación bilateral de 0,04.

-Factores de estratificación: Edad, región y riesgo citogenético.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Venetoclax+azacitidina (N=286) (IC 95%)	Azacitidina+placebo (N=145) (IC 95%)	Hazard Ratio (IC)	P	Diferencia de medianas/media	RAR (IC 95%)
---------------------------------	---	--------------------------------------	-------------------	---	------------------------------	--------------

			95%)			
Resultado principal						
Supervivencia global (SG), mediana (meses)	14,7(11,9-18,7)	9,6 (17,4-12,7)	0,66 (0,52-0,85)	P<0,001	5,1	
Remisión completa compuesta (RC+RCi)	66,4% (60,6- 71,9)	28,3% (21,1-36,6)		P<0,001		38,10% (28,9-47,3) P<0,001
Resultados secundarios de interés						
Supervivencia libre de eventos (SLE), mediana	9,8 (8,4-11,8)	7 (5,6-9,5)	0,63 (0,50-0,79)	P<0,001	2,8	
Mediana duración de la remisión completa compuesta	17,5 (13,6-NR)	13,4 (5,8-15,5)			4,1	
Tiempo medio de primera respuesta	1,3 (0,6-9,9)	2,8 (0,8-13,2)			1,5	
RC	36,7% (31,1-42,6)	17,9% (12,1-25,2)		P<0,001		18,80% (10,4-27,1) P<0,001
RCi	29,7% (24,5-35,4)	10,3% (5,9-16,5)		P<0,001		19,4% (12,2-26,7) P<0,001
Duración de la RC	17,5 (15,3-NR)	13,3 (8,5 a 17,6).			4,2	
RCp	64,7% (58,8-70,2)	22,8% (16,2-30,5)		P<0,001		41,9% (32,7-51,1) P<0,001
Independencia de transfusión sanguínea	59,8% (53,9-65,5)	35,2% (27,4-43,5)		P<0,001		24,6% (14,9-34,2) P<0,001
Independencia de transfusión de plaquetas	68,5% (62,8-73,9)	49,7% (41,3-58,1)		P<0,001		18,8% (9,04-28,6) P<0,001
HR: Hazard ratio, NR: No alcanzado, RAR: Reducción absoluta del riesgo						

La mediana de edad de los pacientes fue de 67 años y el 60% eran hombres. Las características iniciales de los pacientes estuvieron equilibradas en ambos grupos, con la excepción de la LMA secundaria con un mayor porcentaje tanto de antecedentes de síndrome mielodisplásico en el grupo placebo (74% vs 64%) como de LMA relacionada con la terapia en el grupo experimental (36% vs 26%). También es de destacar que fue mayor el porcentaje de pacientes con mutación somática *TP53* en el grupo experimental (23% vs 16%).

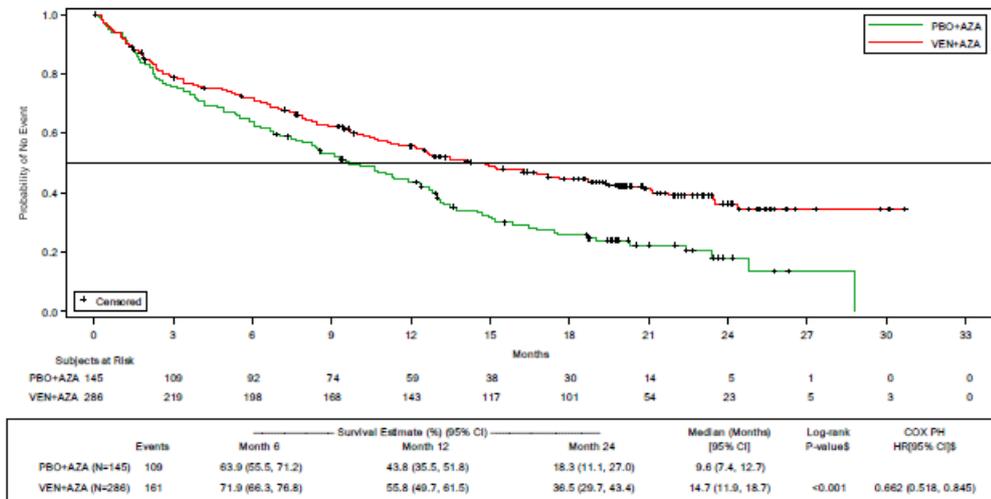
Se notificó riesgo citogenético desfavorable en el 36% de los pacientes del grupo experimental y en el 39% del grupo control. Casi la mitad de los pacientes (49% grupo experimental, 45% grupo control) tenían al menos dos razones para no ser candidatos a terapias intensivas.

La razón más común para la interrupción del ensayo durante el seguimiento de la supervivencia fue la muerte (56% en el grupo experimental y 75% en el grupo de control). Esta estuvo relacionada con la progresión de la enfermedad en el 27% de los pacientes del grupo experimental y en el 44% de los pacientes del grupo de control.

La mediana de duración de exposición en el grupo experimental fue de 7,6 meses (0,1-30,7) y 4,3 meses (0,1-24) en el grupo control. Se administró una mediana de 7 ciclos de venetoclax vs 4,5 ciclos del brazo control.

La mediana de seguimiento del estudio fue 20,7 meses (IC 95%: 20,1-22) en grupo experimental y 20,2 meses (IC95%:19,6-22,4) en el grupo control.

A continuación, se observan los resultados obtenidos en la supervivencia global, variable principal del estudio (figura 1), y en la supervivencia libre de progresión, variable secundaria del estudio (figura 2).



AZA = azacitidine; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; IWR.S = Interactive Web Response System; N = sample size; PBO = placebo; PH = proportional hazard; VEN = venetoclax

§ Stratified by age (18 to < 75, ≥ 75) and cytogenetics (intermediate risk, poor risk) from IVRS/IWR.S. Data included are subject to a cutoff date of 04 January 2020.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la SG, AITm (enero 2020). EPAR venetoclax.

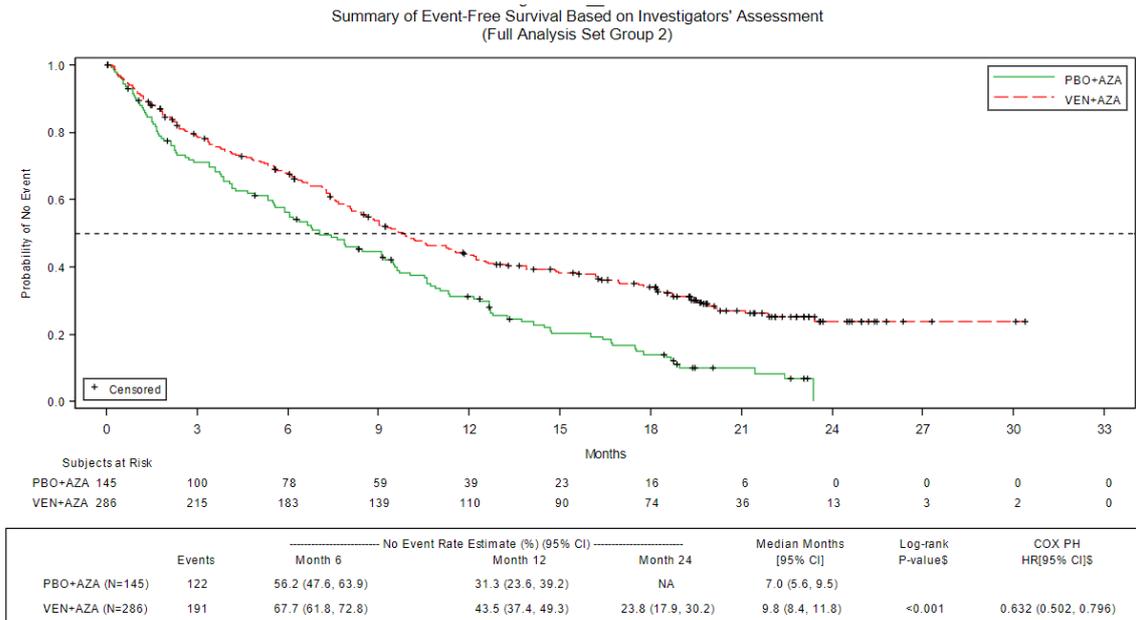


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la SLE, AITm (enero 2020). EPAR venetoclax.

La tasa de remisión completa compuesta, variable principal del estudio, se alcanzó en un 66,4% (IC95%: 60,6-71,9) de los pacientes en el brazo experimental vs 28,8% (IC95%: 21,1-36,6) del grupo control (P<0,001).

Respecto a las variables secundarias del estudio, alcanzaron remisión completa el 36,7% (IC95%:31,1-42,6) de los pacientes del grupo experimental vs 17,9% (IC95%:12,1-25,2) del grupo control (p<0,001). Hubo independencia de transfusiones sanguínea en el 59,8% (IC95%: 53,9-65,5) de los pacientes del grupo experimental vs 35,2% (IC95%: 27,4-43,5) del grupo control (p<0,001). También, independencia de transfusión de plaquetas en el 68,5% (IC95%: 62,8-73,9) de los pacientes del grupo experimental vs 49,7% (IC95%: 41,3-58,1) del grupo control (p<0,001).

En relación a los resultados informados por los pacientes, no hubo diferencias en términos de reducción de cansancio ni mejora global en la calidad de vida, entre brazo experimental y control.

Se realizó un análisis de subgrupos de la SG en el que se incluyeron las siguientes variables: sexo (hombre o mujer), edad (18-64 años, 65-74 años y >75 años), región geográfica (Estado Unidos, Europa, China, Japón, resto del mundo), ECOG al inicio del tratamiento (< 2, ≥ 2), tipo de LMA (de novo o secundaria), riesgo citogenético (intermedio o desfavorable), marcadores moleculares (FLT3, IDH1/2, TP53 y NPM1), LMA con cambios debidos a mielodisplasia (si/no) y recuento de blastos en la médula ósea (< 30%, 30-50%, ≥ 50%).

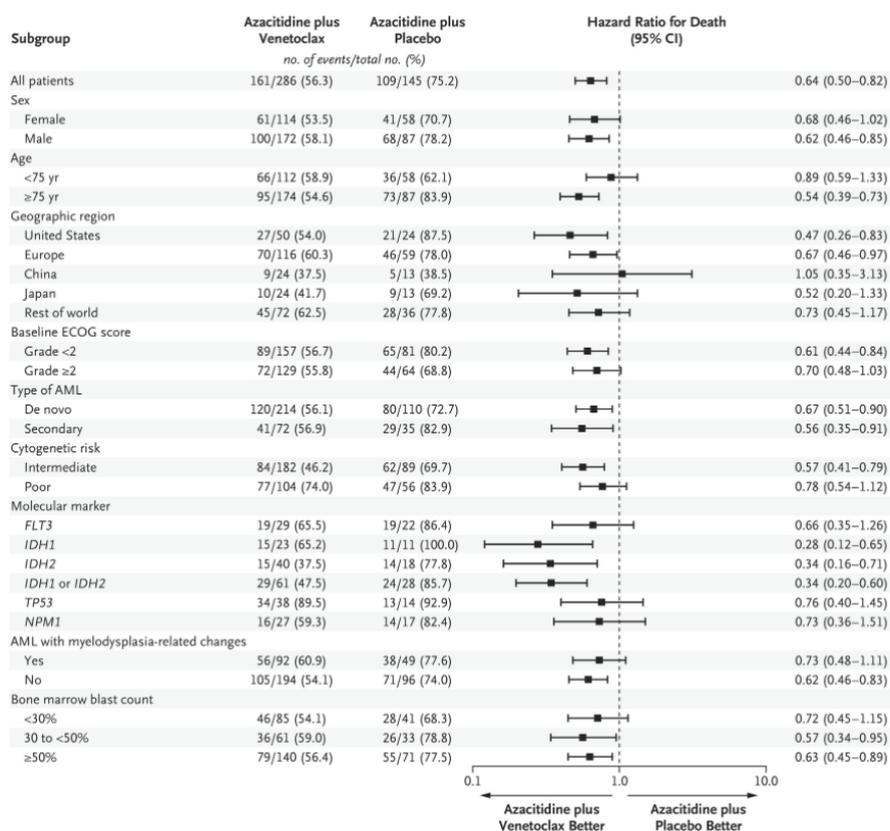


Figura 3. Forest-plot de la SG. Ensayo VIALE-A.

La mediana de SG entre los pacientes con LMA de novo fue de 14,1 meses en el grupo experimental vs 9,6 meses en el grupo control (HR: 0,67; IC95%: 0,51-0,90). La mediana de SG con LMA secundaria de de 16,4 meses y 10,6 meses, respectivamente (HR: 0,56; IC95%: 0,35-0,91). Entre los pacientes con perfil citogenético intermedio, la mediana de SG fue de 20,8 meses en el grupo experimental vs 12,4 meses en el grupo control (HR: 0,56; IC95%: 0,42-0,79), mientras que aquellos con perfil citogenético desfavorable, la mediana de SG fue de 7,6 meses vs 6 meses, respectivamente (HR: 0,78, IC95%: 0,54-1,1).

Pacientes con mutaciones IDH1/2 al inicio del estudio, la SG a los 12 meses fue del 66,8% en el grupo venetoclax + azacitidina, en comparación con el 35,7% del grupo control (HR 0,35; IC 95%: 0,2-0,6).

ESTUDIO DE SOPORTE (M14-358)

Estudio de fase Ib, abierto, no aleatorizado, multicéntrico, dosis-respuesta, de venetoclax en combinación con azacitidina o decitabina en pacientes sin tratamiento previo con LMA ≥ a 60 años no candidatos a la terapia de inducción estándar.

Dos etapas: Una etapa de aumento de dosis y una segunda etapa de expansión de dosis con dos brazos. También se incluyó un subestudio de interacción fármaco-fármaco.

Se incluyeron 212 pacientes: 127 pacientes fueron tratados con cualquier dosis de venetoclax y azacitidina, 84 pacientes con 400 mg de venetoclax y azacitidina, 73 pacientes con cualquier dosis de venetoclax y decitabina, y 31 pacientes con 400 mg de venetoclax y decitabina.

Sin embargo, el estudio VIALE-A no incluyó pacientes tratados con venetoclax y decitabina. Las tasas de RC + RCi fue del 74,2%, con una tasa de RC del 54,8% y una tasa de RCi del 19,4%. La mediana de la duración de la RC + CRi fue de 15 meses (IC 95%: 7,2, 30 meses). La SG fue de 16,2 meses (IC del 95%: 9,1, 27,8 meses) con una duración mínima de seguimiento del estudio de 40 meses. La tasa de independencia transfusional para los glóbulos rojos fue del 61,3% y para las plaquetas del 87,1%, con una duración de la independencia transfusional de 110 días tanto para los glóbulos rojos como para las plaquetas.

Tabla 5.2.b Resultados de eficacia estudio M14-358

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

ESTUDIO VIALE-C.

Tabla 5.2.c

Wei AH, Montesinos P, Ivanov V. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood. 2020. 35 (24): 2137-45 (VIALE-C)(25).

-Nº de pacientes: 210

-Diseño: Ensayo de fase III, aleatorizado (2:1), doble ciego, multicéntrico.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

- Grupo activo
Venetoclax (100 mg día 1, 200 mg día 2, 400 mg día 3 y 600 mg día 4 y resto de días) + LDAC 20 mg/m² días 1-10. En ciclos de 28 días.
- Grupo control
Placebo + LDAC 20 mg/m² días 1-10. En ciclos de 28 días.

-Criterios de inclusión:

- Pacientes de edad ≥ a 18 años diagnosticados de LMA no tratada previamente según los criterios de la Organización Mundial de la Salud
- Pacientes no candidatos a la quimioterapia de inducción estándar (≥ 75 años, o ≥ a 18 a 74 años y cumplir algún criterio: antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva, fracción de inyección < 50%, angina estable crónica, capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono del 65% o menos, volumen espiratorio forzado en un segundo de 65% o menos y una puntuación de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2 a 3.
- Esperanza de vida de al menos 12 semanas
- Pacientes con función renal adecuada, definida como un aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min
- Pacientes con función hepática adecuada, definida como ALT, AST y bilirrubina sérica < 3 LSN

-Criterios de exclusión:

- Tratamiento previo para la LMA (excepto hidroxiurea antes o durante el primer ciclo de tratamiento)
- Exposición previa a la citarabina para cualquier indicación
- Tratamiento previo con venetoclax.
- Historia previa de neoplasias mieloproliferativas.
- Pacientes con leucemia promielocítica aguda.
- Pacientes VIH y/o VHC y/o VHB positivos

-Pérdidas: Tuvo lugar 1 pérdida en el grupo experimental. No se detallan los motivos.

-Análisis estadístico: Se planificó un análisis intermedio cuando ocurrieron el 75% de los eventos de muerte.

La distribución de la supervivencia global se estimó para cada grupo de tratamiento con el método de Kaplan-Mayer Mayer y se comparó con la prueba de rango logarítmico estratificado según el estado de LMA (de novo vs secundaria) y la edad (18-74 años vs ≥ 75 años). La razón de riesgos entre grupos de tratamiento se estimó con el modelo de riesgos proporcionales de Cox con los mismos factores de estratificación. Las variables binarias (RC, RCi, RCp, independencia de transfusión) se compararon mediante la prueba Cochran-Mantel-Haenszel también con los mismos factores de estratificación.

-Cálculo de tamaño muestral:

El tamaño de muestra planificado fue de 210 pacientes asignados al azar 2:1. Se requirió observar 133 eventos en el momento del análisis que proporcionarían un poder estadístico del 90% para detectar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con un nivel alfa de 0,05.

Factores de estratificación: Edad, región y estado de LMA.

Resultados						
Variable evaluada en el estudio	Venetoclax+LDAC (N=142) (IC 95%)	LDAC+placebo (N=68) (IC 95%)	Hazard Ratio (IC 95%)	p	Diferencia de medianas	RAR (IC 95%)
Resultado principal Supervivencia global (SG), mediana, meses	7,2 (5,6-10,1)	4,1 (3,1-8,8)	0,75 (0,52-1,07)	P=0,11	3,1	
Resultados secundarios de interés Supervivencia libre de eventos (SLE), mediana, meses	4,7 (3,7-6,4)	2 (1,6-3,1)	0,583 (0,42-0,82)	P=0,002	2,7	
Remisión completa compuesta (RC+RCi)	47,6% (39-56)	13,2 (6-24)		P < 0,001		34,4% (22,9-45,9) P < 0,001
RCp	47% (39-55)	15 (7-25)		P<0,001		32% (29,2-43,8) P<0,001
RC	27,3% (20,2-35,3)	7,4 (2,4-16,3)		P<0,001		19,9% (10,3-29,5) P<0,001
RCi	20,3% (14-27,8)	5,9% (1,6-14,4)				14,4 (5,7-23,1) P<0,001
Independencia de transfusión sanguínea	40,6% (32-49)	17,6 (10-29)		P=0,001		22,46% (10,3-34,6) P<0,001
Independencia de transfusión de plaquetas	47,6% (39-56)	32,4 (22-45)		P=0,040		15,2% (1,4-29) P<0,001

HR: Hazard ratio, RAR: Reducción absoluta del riesgo

La mediana de edad de los pacientes fue de 76 años. Se observaron desequilibrios en las características basales entre los brazos aleatorizados. En tipo de LMA hubo un mayor porcentaje tanto de pacientes de novo en el grupo control (66% vs 59%) como de secundaria en el grupo experimental (41% vs 34%). Respecto a la LMA secundaria, el porcentaje fue mayor con la terapia relacionada en el grupo control (17% vs 10%), y debido a un trastorno hematológico previo en el grupo experimental (90% vs 83%). El porcentaje de pacientes con ECOG 3 fue mayor en el grupo control (13% vs 4%). Se incluyeron pacientes con riesgo citogenético favorable (4% grupo control, 1% grupo experimental). Se notificó un riesgo citogenético desfavorable en el 29% de los pacientes del grupo control y en el 33% del grupo experimental.

Las principales razones para la interrupción del ensayo (grupo experimental vs grupo control) fueron: fallo de tratamiento (12% vs 19%), progresión de la enfermedad (11% vs 16%), muerte (12% para ambos) y abstinencia de consentimiento (6% vs 10%).

La mediana de seguimiento del estudio fue 17,5 meses en grupo experimental y 17,7 meses en el grupo control.

En el momento de corte el tiempo medio de seguimiento fue de 12 meses, donde el 40% y el 31% de los pacientes permanecían vivos en los brazos experimental y control, respectivamente. En la siguiente figura se observan los resultados obtenidos en la supervivencia global, la variable principal del estudio. No se observaron diferencias significativas.

Analysis of Overall Survival (Full Analysis Set)

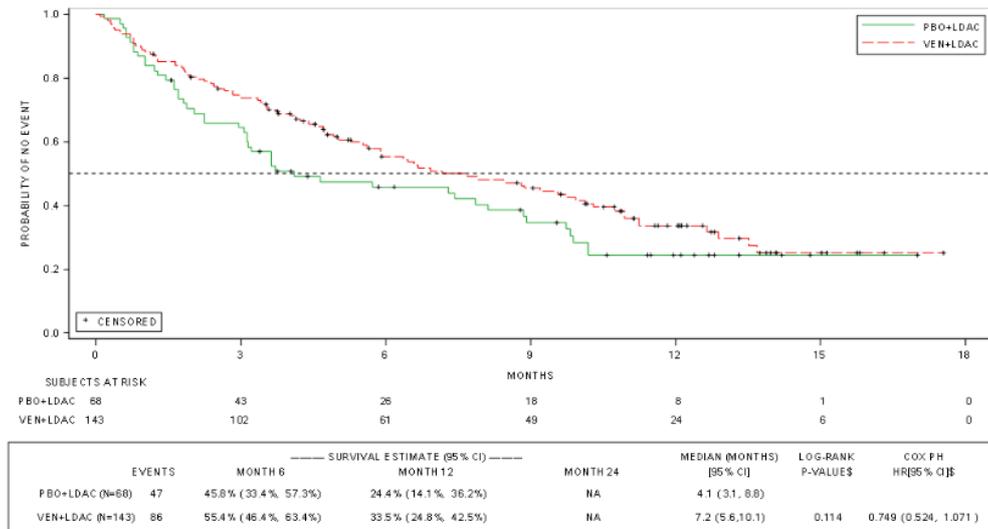
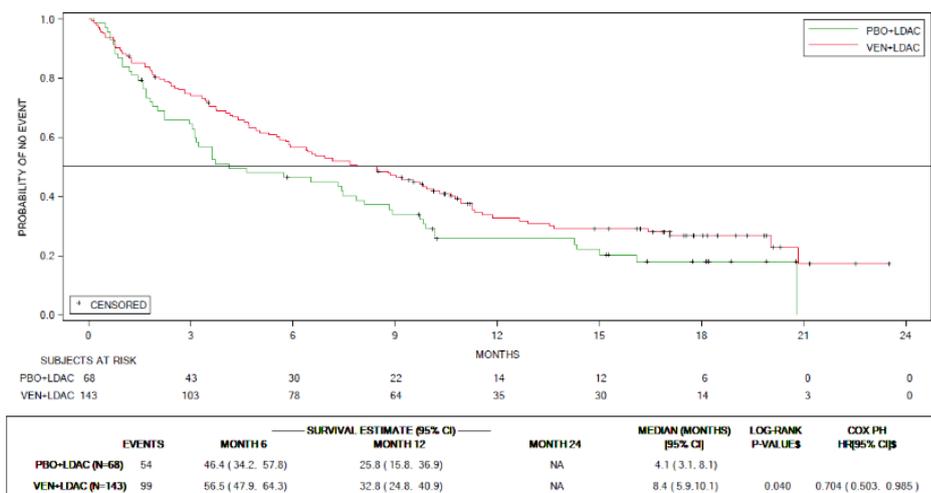


Figura 4A. Curva de Kaplan-Meier de la SG, AITm (febrero 2019). EPAR venetoclax.

Para determinar el efecto independiente de venetoclax sobre la SG e identificar los factores pronósticos basales que podrían haber influido en la SG, se utilizó un modelo de riesgos proporcionales Cox multivariante escalonado post hoc. Este análisis identificó el estado de la LMA (de novo vs secundaria), el riesgo citogenético (intermedio vs desfavorable), el estado funcional ECOG (< 2 vs ≥ 2) y la edad (<75 vs ≥75 años) como una correlación significativa con la SG. Se demostró que, al controlar los factores de pronóstico basales, el HR ajustado (venetoclax frente a placebo) para el brazo de venetoclax fue 0,67 (IC95%, 0,47-0,96; p=0,03).

Por otro lado, se tuvo en cuenta que hubo una mayor censura de los pacientes en el brazo de venetoclax, debido a una mayor proporción de pacientes que aún no habían alcanzado la mediana de SG en la fecha de corte del estudio (febrero de 2019) para el análisis primario. Por lo que tras un seguimiento adicional de 6 meses (*post hoc*) se obtuvieron los siguientes resultados relativos a la SG:

Analysis of Overall Survival (Full Analysis Set – 6-Month Follow-Up)



AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; IWRS = Interactive Web Response System; LDAC = low dose cytarabine; N = sample size; NA = not available; PBO = placebo; PH = proportional hazard; VEN = venetoclax
 § Stratified by AML status (de novo, secondary) and age (18 - < 75, ≥ 75) from IVRS/IWRS.

Figura 4B. Curva de Kaplan-Meier de la SG, AITm (agosto 2019). EPAR venetoclax.

La mediana de SG fue de 8,4 meses (IC95%, 5,9-10,1) para los pacientes tratados con venetoclax más LDAC, en comparación con 4,1 meses (IC95%, 3,1-8,1) para los que recibieron placebo más LDAC. El HR entre los dos grupos de tratamiento (venetoclax frente a placebo) después de este seguimiento adicional fue de 0,70 (IC95%, 0,50-0,99; p=0,04).

En el análisis post hoc de 12 meses de seguimiento se obtuvieron los siguientes resultados en relación a la SG (figura 2):

	Primary Analysis		Additional 6 Months		Additional 12 Months	
	PBO+ LDAC N=68	VEN+ LDAC N= 143	PBO+ LDAC N=68	VEN+ LDAC N= 143	PBO+ LDAC N=68	VEN+ LDAC N= 143
Median	4.1	7.2	4.1	8.4	4.1	8.4
(95% CI) ^a	(3.1, 8.8)	(5.6, 10.1)	(3.1, 8.1)	(5.9, 10.1)	(3.1, 8.1)	(5.9, 10.3)
HR (95% CI) ^b	0.749 (0.524, 1.071)		0.704 (0.503, 0.985)		0.709 (0.511, 0.983)	
P-value ^c	0.114		0.040 ^c		0.038 ^c	

Data cut-off dates: 15 February 2019 for Primary Analysis, 15 August 2019 for +6-month analysis and 15 February 2020 for +12-month analysis.

CI = confidence interval; LDAC = low-dose cytarabine; PBO = placebo; VEN = venetoclax

Median is from Kaplan-Meier estimate.

Stratified Cox proportional hazards model.

P-values are from stratified log-rank test and are nominal for the additional 6- and 12-month analyses.

Figura 5. SG en el análisis primario y en el seguimiento adicional de 6 y 12 meses. EPAR venetoclax.

Como variable secundaria se midió la tasa de respuesta completa compuesta que se logró en un 47,6% (IC95%, 39,1-56,1) de pacientes en el brazo venetoclax, en comparación con el 13,2% (IC95%, 6,2-23,6) del brazo placebo (Respuesta completa en el 27,3% (IC95%, 20,2-35,3) y 7,4% (IC95%, 2,4-16,3) de los pacientes, respectivamente).

Respecto a la independencia de transfusiones sanguíneas, las tasas fueron del 40,6% vs 17,6% a favor del grupo experimental. Para la independencia de transfusión de plaquetas, las tasas fueron del 47,6% vs 32,4% también a favor del grupo experimental.

En relación a los resultados informados por los pacientes, no hubo diferencias en términos de reducción de cansancio ni mejora global en la calidad de vida, entre brazo experimental y control.

ESTUDIO DE SOPORTE (M14-387)

Estudio de fase I/II, abierto, no aleatorizado, multicéntrico, de venetoclax en combinación con citarabina a dosis bajas en pacientes sin tratamiento previo con LMA \geq a 60 años no candidatos a la terapia de inducción estándar basada en antraciclinas.

Tres etapas: Una primera etapa de escalado de dosis para definir la dosis máxima tolerada, una segunda etapa para evaluar si la dosis máxima tolerada obtenida en la etapa 1 tenía suficiente eficacia y una toxicidad aceptable para justificar el desarrollo de la terapia de combinación. Por último, una etapa final para evaluar la tasa de respuesta general.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

- **VIALE-A (Venetoclax + AZA vs placebo + AZA).** Ensayo fase III, multicéntrico.
 - Asignación aleatoria: Aleatorización de pacientes en proporción 2:1 para recibir venetoclax-azacitidina o placebo-azacitidina. La aleatorización fue estratificada

- según edad, región y riesgo citogenético. La región no fue incluida en el análisis ya que no se consideró factor pronóstico.
- Seguimiento exhaustivo de los pacientes: La información de supervivencia y el seguimiento posterior al tratamiento se recopilaban cada dos meses después de la última visita de estudio durante un periodo de aproximadamente 2 años después del que el último sujeto se haya inscrito en el estudio.
 - Análisis por intención de tratar: El análisis de eficacia fue realizado por intención de tratar (ITTm), incluyendo a todos los pacientes aleatorizados.
 - Enmascaramiento: Ensayo doble ciego.
 - Comparabilidad inicial de los grupos: Los datos demográficos y características basales de los pacientes estaban equilibrados en ambos grupos, con la excepción de la LMA secundaria con un mayor porcentaje tanto de antecedentes de síndrome mielodisplásico en el grupo control (74% vs 64%) como de LMA relacionada con la terapia en el grupo experimental (36% vs 26%), así como mayor el porcentaje de pacientes con mutación somática TP53 en el grupo experimental (23% vs 16%).
 - Comparabilidad mantenida a lo largo del seguimiento: No se encuentran diferencias en cuanto al seguimiento de los pacientes entre los diferentes grupos. La mediana de seguimiento del estudio fue 20,7 meses en el grupo experimental y 20,2 meses en el grupo control.
 - Variables empleadas: La variable co-primaria SG es adecuada por ser una variable final. La otra variable co-primaria fue la tasa de remisión completa compuesta (RCC).
 - Grupo control: Azacitidina es un comparador adecuado, ya que se considera terapia estándar. La eficacia de azacitidina está demostrada en dos ensayos clínicos aleatorizados fase III(26)(27).
 - Justificación de la combinación: La utilización de la combinación venetoclax y azacitidina parece adecuada, ya que el uso de venetoclax en monoterapia no ha conseguido resultados satisfactorios.
 - Dosis empleadas: La utilización de las dosis empleadas se justifica por el estudio de soporte M14-358. Adicionalmente, se apoyan en las dosis usadas en los ensayos pivotaes de azacitidina.

Se observaron desviaciones del protocolo en 33 pacientes. 28 pacientes recibieron un tratamiento incorrecto o una dosis incorrecta, 4 pacientes no cumplieron el tratamiento y 1 paciente con error en la dispensación o administración.

La razón más común para la interrupción del ensayo fue la muerte: 56% en el grupo experimental, y 75% en el grupo control. El diagrama de flujo de pacientes no aclara las razones de muerte, especialmente si son debidas a la progresión de la enfermedad.

- **VIALE-C (Venetoclax + LDAC vs placebo + LDAC).** Ensayo fase III, multicéntrico.
 - Asignación aleatoria: Aleatorización de pacientes en proporción 2:1 para recibir venetoclax-LDAC o placebo-LDAC. La aleatorización fue estratificada según tipo de LMA, edad y región.
 - Análisis por intención de tratar: El análisis de eficacia fue realizado por intención de tratar (ITT), incluyendo a todos los pacientes aleatorizados.
 - Enmascaramiento: Ensayo doble ciego.
 - Comparabilidad inicial de los grupos: Los datos demográficos y características basales de los pacientes no estaban equilibrados en ambos grupos. Se observaron las siguientes diferencias:
 - Tipo de LMA, hubo un mayor porcentaje tanto de pacientes de novo en el grupo experimental (66% vs 59%) como de secundaria en el grupo control (41% vs 34%).
 - LMA secundaria, el porcentaje fue mayor con la terapia relacionada en el grupo experimental (17% vs 10%), y debido a un trastorno hematológico previo en el grupo control (90% vs 83%).

- El porcentaje de pacientes con ECOG 3 fue mayor en el grupo experimental (13% vs 4%).
- Se notificó un riesgo citogenético desfavorable en el 29% de los pacientes del grupo experimental y en el 33% del grupo control.
- Comparabilidad mantenida a lo largo del seguimiento: No se encuentran diferencias en cuanto al seguimiento de los pacientes entre los diferentes grupos. La mediana de seguimiento del estudio fue 17,5 meses en grupo experimental y 17,7 meses en el grupo control.
- Variables empleadas: La variable primaria SG es adecuada por ser una variable final.
- Grupo control: LDAC es un comparador adecuado, ya que se considera terapia estándar. La eficacia de LDAC está demostrada en un ensayo clínico aleatorizado fase III (28).
- Justificación de la combinación: La utilización de la combinación venetoclax y LDAC parece adecuada, ya que el uso de venetoclax en monoterapia no ha conseguido resultados satisfactorios.
- Dosis empleadas: La utilización de las dosis empleadas se justifica por el estudio de soporte M14-387.

Se incluyeron a pacientes con LMA secundaria con exposición previa a agentes hipometilantes (19,9%).

Las principales razones de interrupción del tratamiento (grupo experimental vs grupo control) fueron fracaso de tratamiento (12% vs 19%), progresión de la enfermedad (11% vs 16%), muerte (12% ambos) y retiro del consentimiento (6% vs 10%). No se especifica si las razones de muerte fueron debidas a la progresión de la enfermedad. No se explica qué condiciones dieron lugar a desviación de protocolos, aunque hace referencia a que estas desviaciones no afectaron a los resultados del estudio.

En el análisis primario no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global, 7,2 meses (IC95%, 5,6-10,1) vs 4,1 meses (IC95%, 3,1-8,8), con un HR de 0,749 (IC95%, 0,52-1,07). Posteriormente, se realizaron varios análisis no planificados para explorar los resultados no significativos de SG del análisis primario y se llevó a cabo un análisis intermedio de 6 meses adicionales de seguimiento. Hay tener en cuenta que el procedimiento programado previamente para controlar el error tipo I del 5% no se podría mantener en estos análisis no planificados. Por tanto, estos análisis post-hoc para explorar el resultado de la SG aumentan el riesgo de una conclusión positiva falsa.

Los desequilibrios en las características basales (LMA secundaria y LMA relacionada con la terapia) entre los brazos asignados al azar, así como una mayor censura administrativa en el brazo de venetoclax antes de la mediana de tiempo de SG, podrían haber afectado al análisis, según el titular de la autorización de comercialización. En el análisis *post-hoc* con 6 meses adicionales de seguimiento, ahora con la mayoría de los pacientes censurados en ambos brazos más allá de la mediana de tiempo de SG, mostró un aumento de SG significativo en el brazo de venetoclax + azacitidina (HR:0,7; IC95%, 0,5-0,99; p=0,04). Sin embargo, y como hemos comentado anteriormente, este análisis no controla el error tipo I y no puede entenderse como un análisis más potente ya que la razón de su "positividad" no es la acumulación de eventos, sino una HR oscilante en una muestra pequeña. Así pues, este último valor de p debe ser interpretado con cautela teniendo en cuenta la falta de ajuste de multiplicidad.

Aunque se destaca un incremento en la tasa de RC del 7% al 27% al añadir venetoclax a LDCA, no es suficiente para basar el estudio de eficacia en el resultado de una variable secundaria.

Por tanto, y con la información disponible, aunque venetoclax se asoció con una actividad antitumoral cuando se usó en combinación con LDAC, existe incertidumbre en relación al beneficio que podría aportar al paciente. En general, no se estableció ningún beneficio clínicamente relevante en la población objetivo ni en ninguno de los

subgrupos considerados, ya que existe una falta de poder estadístico para detectar pequeñas diferencias debido al tamaño reducido de muestra.

Teniendo en cuenta estas limitaciones la EMA decidió no dar la indicación a venetoclax en combinación con LDAC para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada en adultos no candidatos a la quimioterapia de inducción intensiva.

Tabla unificada de sesgos de la Colaboración Cochrane: Ver anexos

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

La incidencia de LMA en España país se estima en 3,5 nuevos casos por 100.000 habitantes y año. La mediana de edad de los pacientes con LMA es de 65 años y la mayoría de pacientes se sitúan en la franja de los 60–75 años. En el ensayo *VIALE-A* la mediana de edad de los pacientes es de 67 años.

Los pacientes incluidos son representativos de la población, incluyéndose pacientes con perfil citogenético desfavorable, edad avanzada y comorbilidades.

La variable principal del ensayo pivotal (SG) es adecuada, ya que es una buena forma de valorar la eficacia del fármaco, y presenta interés clínico. El resto de variables escogidas también son idóneas.

En cuanto al comparador utilizado, se utiliza azacitidina, que constituye uno de los tratamientos estándar para la población estudiada (29).

Tabla cuestionario de aplicabilidad de un ensayo clínico: ver anexos.

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

La adición de venetoclax al tratamiento estándar con azacitidina muestra una diferencia estadísticamente significativa en la variable principal SG (14,7 vs 9,6 HR: 0,66; IC95%, 0,52-0,85; P=0,0001), obteniéndose una mejora de la misma a favor de venetoclax de 5,1 meses. También supone una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de remisión completa compuesta (66,4% vs 28,3%; P<0,001), con un incremento absoluto del beneficio del 38,10% (IC95%, 28,9-47,3; P=0,001).

En el estudio, se obtuvo un HR mejor que el esperado con el tamaño de muestra calculado, ya que el HR estimado fue 0,7 de SG a los 14,9 meses, y finalmente se obtuvo un HR: 0,66 (IC95%, 0,52-0,85; P=0,001).

Según la evidencia disponible, el tratamiento estándar con azacitidina, decitabina o citarabina a dosis bajas suponen tasas de remisión completa compuesta de 27,8%(27), 17,8%(30) y 10-16% (31)(32), respectivamente.

Desde el punto de vista clínico, los resultados parecen en principio aplicables a los pacientes de la práctica diaria dado que la muestra estudiada representa correctamente la población, por lo que, con estos datos, la adición de venetoclax proporcionaría una opción de tratamiento para los pacientes que no son candidatos a la quimioterapia intensiva estándar.

Respecto al **análisis de subgrupos** del ensayo *VIALE-A*, la SG fue analizada en todos los subgrupos preespecificados. Para comprobar si algún subgrupo se podría beneficiar se llevó a cabo, en primer lugar, un análisis visual del solapamiento de los intervalos de confianza del hazard ratio. Se seleccionaron dos (edad y marcadores moleculares) que a priori presentaban diferencias visuales. A continuación, se valoró la fiabilidad de la diferencia observada visualmente aplicando los criterios de interacción, pre-especificación, plausibilidad biológica y consistencia.

- Edad (>0<75 años)

Existe interacción estadística dudosa ($p=0,056$). Teniendo en cuenta que el análisis de subgrupos conlleva una disminución inherente de la potencia estadística para detectar diferencias existentes, se ha considerado una $p<0,1$ para establecer la existencia de interacción, según los criterios de Sun et al(33). Estaba preespecificado en el diseño del estudio. Respecto a la plausibilidad biológica, sería posible enunciar una hipótesis razonable que explicara el hecho de que pacientes mayores de 75 años pudieran beneficiarse de este esquema. Sin embargo, no hubo consistencia con otros estudios, ya que en VIALE-C no hubo interacción estadística en este subgrupo. Por tanto, la aparente diferencia observable en el análisis de subgrupos según la edad carece de fiabilidad y no es aplicable a la población de la práctica habitual.

- Marcadores moleculares

La interacción estadística global no fue significativa ($p=0,18$). Aunque el marcador molecular IDH 1/2 parece desmarcarse, hay que tener en cuenta que los intervalos de confianza de los diferentes HR fueron amplios debido al escaso número de pacientes incluidos y de la no consistencia con otros estudios. Harían falta más estudios que incluyera una muestra mayor de pacientes para poder valorar este subgrupo. Por tanto, la posible diferencia que se observa en el análisis de subgrupos según los marcadores moleculares tampoco resulta fiable y no es aplicable a la población de la práctica habitual.

Por tanto, el beneficio observado en SG de venetoclax se puede considerar consistente en todos los subgrupos analizados, independientemente de la edad y de los marcadores moleculares.

Habría que tener en cuenta que no hubo diferencias significativas en la mejora de la calidad de vida, entre brazo experimental y control.

La escala ESMO-MCBS aporta un análisis sistematizado de la magnitud del beneficio clínico, aunque su ajuste a las diversas situaciones puede ser variable. Está validada para tratamientos en tumores sólidos, pero se ha considerado también adecuada en hematología, aunque en este campo está pendiente de una validación(34). Se aplicó la escala ESMO-MCBS(35) para estimar si la magnitud del beneficio puede considerarse como clínicamente significativa. Teniendo en cuenta que la mediana de SG del tratamiento estándar es inferior a 12 meses, que el límite inferior del IC95% del HR obtenido en el ensayo clínico VIALE-A es $<0,65$, y suponía una ganancia de >3 meses, se obtuvo un beneficio un nivel 4 de beneficio clínico. Los niveles 4 y 5 son considerados de beneficio clínico sustancial.

Debido a la similitud de la farmacología entre azacitidina y decitabina, la EMA decidió extender la indicación a la combinación de venetoclax con decitabina. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la decitabina no tiene ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia junto a venetoclax en LMA en pacientes no candidatos a la quimioterapia de inducción estándar, si bien sólo estaría respaldada por un ensayo de soporte fase I (M14-358) cuyo objetivo fue la titulación de dosis. Aunque decitabina y azacitidina pertenecen al mismo grupo farmacoterapéutico, no tienen exactamente el mismo mecanismo de acción.

Extrapolar el beneficio obtenido de la combinación de venetoclax-azacitidina a la decitabina puede ser atrevido sin tener ensayos clínicos aleatorizados que lo respalden.

Por último, los pacientes con riesgo citogenético favorable fueron excluidos del ensayo pivotal VIALE-A y aunque la EMA no restringe la indicación a pacientes con perfil citogenético intermedio y adverso debería tenerse en cuenta para el posicionamiento del fármaco.

Como conclusión, venetoclax combinado con azacitidina en esta nueva indicación terapéutica aporta un beneficio clínicamente relevante en comparación con el tratamiento estándar en pacientes con perfil citogenético intermedio y adverso.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

La principal comparación de venetoclax sería la que se ha llevado a cabo en el ensayo clínico pivotal, es decir, frente al tratamiento estándar sin la adición de este fármaco.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

El diagnóstico de las LMA se basa en los criterios de clasificación de la OMS, revisada en 2016, que tiene en cuenta datos citológicos, citoquímicos, inmunofenotípicos y genéticos.

La correcta caracterización de la LMA requiere las siguientes determinaciones y estudios(7):

- 1) Estudio morfológico mediante técnicas estándar, incluyendo histoquímicas y lisozima según preferencias del centro. De acuerdo a la clasificación de la OMS se requiere un 20% de blastos en el aspirado de médula ósea.
- 2) Estudio citogenético de las células leucémicas por cariotipo convencional, preferiblemente en médula ósea, aunque se considera válido en sangre periférica en el caso de aspirados con obtención de escaso material y blastosis en sangre. Se llevarán a cabo estudios de cariotipo convencional con bandas G usando métodos convencionales. Se recomienda que el análisis del cariotipo se haga tras 24h y 48h de cultivo.
- 3) El estudio citogenético debe incluir mutaciones core binding factor (CBF) mediante FISH para la t(8; 21), inv(16). También se recomienda incluir el análisis por hibridación de fluorescencia in situ (FISH). de la t(15;17), alteraciones de los cromosomas 5 y 7 y anomalías de 11q23. Para excluirlos de la categoría de riesgo citogenético favorable se realizó un FISH
- 4) Estudios moleculares para detectar la presencia de:
 - Reordenamientos específicos: PML/RAR α y mutaciones CBF: AML1/ETO, CBF β /MYH11.
 - Mutaciones de FLT3, NPM1 y CEBP α de acuerdo a los siguientes criterios y metodología:
 - Duplicaciones en tándem de FLT3 (FLT3-ITD): como mínimo en todos los pacientes con cariotipo de riesgo intermedio, si bien se recomienda su estudio en todos los pacientes. El estudio se realizará mediante análisis de fragmentos con PCR usando cebadores marcados. Se debe cuantificar la ratio entre alelo mutado y no mutado o "carga mutacional de FLT3"
 - Mutaciones de NPM1: como mínimo en todos los pacientes con cariotipo de riesgo intermedio, si bien se recomienda su estudio en todos los pacientes. El estudio de NPM1 se podrá realizar mediante dos metodologías distintas: a. Uso de sondas de hibridación sin necesidad de secuenciación para mutaciones tipo A (se requiere secuenciación para confirmación en el resto de mutaciones); b. Análisis de fragmentos con PCR con cebadores marcados y secuenciación para tipificación de la mutación.
 - Mutaciones de CEBP α : Se estudiarán en aquellos pacientes de riesgo intermedio en los que no se haya detectado FLT3-ITD ni mutaciones de NPM1. El estudio se llevará a cabo por análisis de fragmentos mediante PCR con cebadores marcados y posterior secuenciación para tipificación y confirmación de las mutaciones.
- 5) Caracterización inmunofenotípica de la LMA.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

En fecha 11/05/2021 se realizó una búsqueda a través de Pubmed y Cochrane Library utilizando los siguientes descriptores: ("acute myeloid leukemia") AND ("hypomethylating agents" OR HMA") AND ("venetoclax") aplicando el filtro de "systematic reviews".

Se localizaron dos revisiones sistemáticas con dos network meta-análisis con las diferentes combinaciones evaluadas en tres ensayos clínicos.

Wen, B., You, W., Yang, S. et al. Indirect comparison of azacitidine and decitabine for the therapy of elderly patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis. Exp

Hematol Oncol. 2020;9:3(36)

El objetivo fue realizar una revisión sistemática y un meta-análisis en red (NMA) para comparar indirectamente la eficacia y seguridad de decitabina y azacitidina en pacientes de edad avanzada con LMA.

Criterios de inclusión: Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados de pacientes ancianos diagnosticados con LMA y que hubieran sido tratados con azacitidina o decitabina. Los ensayos debían informar de al menos uno de los resultados: mortalidad, respuestas completas y parciales y mejoría hematológica.

Criterios de exclusión: Artículos de revisión y ensayos no aleatorizados.

Variables: Se consideraron variables de eficacia como la SG, la tasa de RC y RP. Y variables de seguridad como anemia, trombocitopenia, neutropenia y neutropenia febril.

Consistencia y homogeneidad: El análisis de la consistencia y heterogeneidad se realizó visualmente mediante forest-plot y estadísticamente mediante el cálculo de I². Se consideró que existía una heterogeneidad significativa cuando el valor de I²>50%.

Evaluación del riesgo de sesgos: El riesgo de sesgo entre los estudios se clasificó como bajo, incierto o alto, según la herramienta de la Colaboración Cochrane.

Análisis estadístico: Se utilizó una distribución binomial para calcular y expresar riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza del 95%.

Se realizaron comparaciones indirectas ajustadas entre azacitidina y decitabina con RR y IC95%. Se utilizó el área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA) para establecer un orden de eficiencia basado en probabilidades. Se establece que para el resultado de supervivencia de pacientes ancianos con LMA, las puntuaciones más altas de SUCRA podrían indicar mejor intervención.

A continuación, se muestran las características de los ensayos clínicos incluidos en el meta- análisis en red.

Autor	Grupo tratamiento	Grupo control	Características de los pacientes	Variable principal	Seguimiento
Fenaux et al.(26) N=109	75 mg/m ² /día azacitidina sc durante 7 días, ciclos de 28 días, al menos 6 ciclos (n=55).	Regímenes de atención convencional (Mejor atención de apoyo, LDCA 20mg/m ² /día durante 14 días, ciclos de 28 días, al menos 6 ciclos) (n=58).	Grupo intervención: 73 (64-89) años, 62,1% hombres, 23% (20-34) blastos. Grupo control: 73 (64-91) años, 56,6% hombres, 23,1% blastos.	SG	40 meses
Dombret et al.(32) N=488	75 mg/m ² /día azacitidina sc durante 7 días, ciclos de 28 días, al menos 6 ciclos (n=241).	Regímenes de atención convencional (Mejor atención de apoyo, LDCA 20mg/m ² /día durante 14 días, ciclos de 28 días, al menos 6 ciclos) (n=247).	Grupo intervención: 75 (64-91) años, 57,7% hombres, 70% blastos. Grupo control: 75 (65-89) años, 60,3% hombres, 72% blastos.	SG	40 meses
Kantarjian et al.(37) N=485	20 mg/m ² /día decitabina iv durante 5 días, cada 4 semanas (n=242)	Tratamiento de soporte o LDCA 20 mg/m ² /día durante 10 días, cada 4 semanas (n=243).	Grupo intervención: 73 (64-89) años, 62,1% hombres. Grupo control: 73 (64-91) años, 56,6% hombres. Blastos: 20%-30%: 123 (25,2%) 30%-50%: 141 (29,3%) >50%: 206 (42,7%)	SG	36 meses

Se incluyeron 3 ECA con un número total de 1086 pacientes con un rango de edad de 64 a 91 años. Dos ECA compararon azacitidina (75 mg/m²/día, scx7 días) vs los regímenes de atención convencional, incluida citarabina en dosis bajas (LDAC) o la mejor atención de apoyo o quimioterapia intensiva. El otro ECA comparó decitabina (20 mg/m²/día, ivx5 días/4 semanas) vs cuidados de apoyo o LDCA.

En primer lugar, las comparaciones directas mostraron que azacitidina redujo significativamente la tasa de mortalidad (RR=0,90; IC95%,0,83-0,98; $p < 0,001$; $I^2=94\%$), mientras que decitabina no mostró una mejora significativa en las tasas de mortalidad en comparación con los regímenes de atención convencional (RR=0,97; IC95%, 0,92-1,02). En ambos grupos se informaron de tasas de RC más altas en comparación con los regímenes de atención convencional.

Respecto a las comparaciones indirectas, azacitidina redujo significativamente la tasa de mortalidad (RR=0,83; IC95%, 0,77-0,90; $I^2=82,8\%$) y la anemia (RR=0,68%; IC95%, 0,52-0,9; $I^2:82,2\%$). Los pacientes del grupo azacitidina tuvieron más probabilidades de lograr una RC en comparación con decitabina (RR=1,66; IC95%, 1,17-2,35; $I^2:65,3\%$) (Figura 1).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en otros resultados del estudio, incluida la tasa de RP, neutropenia y trombocitopenia

Azacitidina mostró una supervivencia global mejor en comparación con la decitabina, mediante el análisis SUCRA (74,7% vs 47,1%) (Figura 2).

No se pudo evaluar el análisis de subgrupos debido a la escasez de datos.

Con este estudio, las comparaciones directas mostraron que el uso de azacitidina y decitabina proporcionaban beneficio en términos de mortalidad y RC en comparación con los regímenes de atención convencional, que son consistentes con los resultados de los ensayos clínicos. Sin embargo, nunca se ha realizado ningún ECA para comparar azacitidina y decitabina en pacientes de edad avanzada con LMA. Si bien parece que azacitidina es superior a decitabina en términos de SG, se encontró poca certeza de evidencia al comparar ambos agentes. Además, las diferentes características iniciales de los estudios pueden haber influido en los resultados de los ensayos; el porcentaje de blastos de los pacientes que se incluyó en ECA de decitabina fue mayor, y los pacientes con enfermedad secundaria fueron excluidos del ECA de azacitidina.

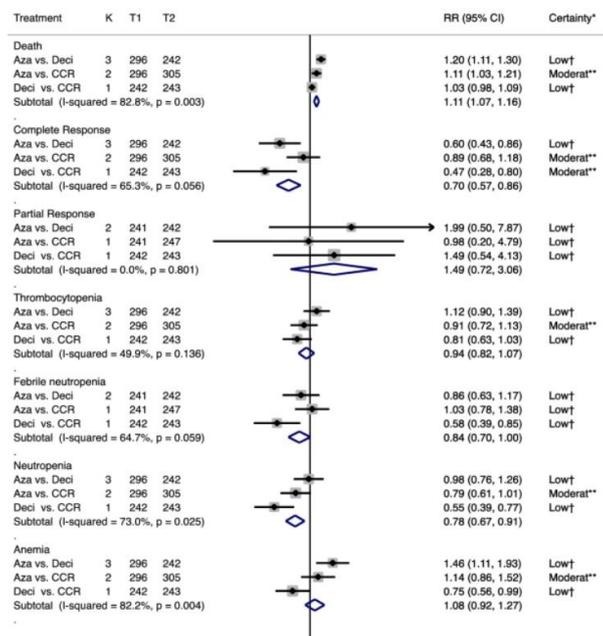


Figura 1. Forest plot que representa comparaciones directas e indirectas.

Se aplicó el *checklist* de GENESIS(38) de CI para la evaluación crítica de comparaciones indirectas, con los siguientes resultados:

Estaba justificado realizar la comparación indirecta, la búsqueda bibliográfica de los estudios fue adecuada y se utilizó una variable común con relevancia clínica. Se usó un comparador común a la misma posología y duración. Sin embargo, las poblaciones no eran comparables. Estas diferencias podrían haber afectado al riesgo basal. Otra consideración a tener en cuenta es que el resultado del grupo control no fue el mismo en los ECA de azacitidina (16 meses vs 6,5 meses).

Por tanto, la superioridad de azacitidina respecto a decitabina no se puede confirmar con este estudio y aún se requieren ECA para proporcionar más información sobre eficacia y seguridad de ambos agentes.

Liu W, Zhou Z, Chen L, Wang X. Comparison of Azacitidine and Decitabine in Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia: A Network Meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;S2152-2650(21)00042-2(39)

El objetivo fue realizar un meta-análisis en red (NMA) para comparar azacitidina y decitabina.

Criterios de inclusión: Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados de pacientes de cualquier edad diagnosticados con LMA. Los pacientes de los grupos experimentales debían haber recibido azacitidina o decitabina en monoterapia, mientras que los grupos de control debían de tratarse con regímenes de atención convencionales.

Criterios de exclusión: Se excluyeron artículos de revisión, ensayos no aleatorizados, informes de casos y otros estudios irrelevantes para el diseño de NMA o con resultados no disponibles.

Variables: El criterio de valoración principal fue la SG, que se definió como el tiempo desde la asignación aleatoria hasta la muerte por cualquier causa. En cuanto a seguridad, la incidencia de eventos adversos que incluyen neutropenia de grado 3 o 4, trombocitopenia y anemia, que ocurrieron al menos una vez, fue el principal. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la tasa de remisión completa (RC), la tasa de remisión general (ORR) y la supervivencia libre de eventos (SLE).

Consistencia y homogeneidad: El análisis de la consistencia y heterogeneidad se realizó visualmente mediante forest-plot y estadísticamente mediante el cálculo de I^2 . Se consideró que existía una heterogeneidad significativa cuando el valor de $I^2 > 50\%$. La consistencia entre la evidencia directa e indirecta se evaluó mediante el factor de inconsistencia y modelo de división de nodos.

Evaluación del riesgo de sesgos: El riesgo de sesgo entre los estudios se clasificó como bajo, incierto o alto, según la herramienta de la Colaboración Cochrane.

Evaluación de la calidad: Se utilizó el método ROB2 para evaluar la calidad de los estudios.

Para el NMA se utilizó el método de Markov Monte Carlo (ADDIS).

A continuación, se muestran las características de los ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis en red.

Autor	Año de publicación	Tratamiento experimental	Número de pacientes en brazo experimental	Duración media del tratamiento	Edad mediana (años)	Características base de ambos brazos
Vives Polo et al.(40)	2020	75 mg/m2/día azacitidina sc durante 7 días, ciclos de 28 días	142	29,1 meses	74	Bien equilibrados
Dombret et al.(32)	2015	75 mg/m2/día azacitidina sc durante 7 días, ciclos de 28 días, al menos 6 ciclos	241	6 meses	75	Bien equilibrados
Kantarjian et al.(37) N=485	2012	20 mg/m2/día decitabina iv durante 5 días, cada 4 semanas	242	4 mese	73	Bien equilibrados

Se incluyeron 3 ECA con 1256 pacientes. El método ROB2 reveló que todos los estudios eran de alta calidad con bajo riesgo de sesgo. Todos los pacientes tenían más de 65 años, con una edad media de 72,2 años. La prueba de heterogeneidad de RC fue de $I^2=0$, y el análisis de sensibilidad mostró que no había diferencias significativas entre los diferentes ECA.

No hubo diferencias significativas entre decitabina y azacitidina respecto a RC (OR=2,80; IC95%, 0,82-9,69), ORR (OR=2,05; IC95%:0,62-6,66) ni SG (HR=1,0; IC95%, 0,79-1,4).

Aunque el estudio concluye que, para los pacientes de edad avanzada con leucemia mieloide aguda, la decitabina podría ser más beneficiosa al proporcionar más posibilidades de lograr mejores tasas de remisión y supervivencia que azacitidina, la toxicidad con decitabina es relativamente mayor, estas conclusiones emanan de un ranking, no se ven confirmadas por diferencias significativas y carecen de fiabilidad estadística.

Al aplicar el *checklist* de GENESIS(38) para la evaluación crítica de comparaciones indirectas, se observaron limitaciones: En primer lugar, las poblaciones no eran comparables y con resultados heterogéneos en el grupo control. El número de ensayos incluidos fue pequeño.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

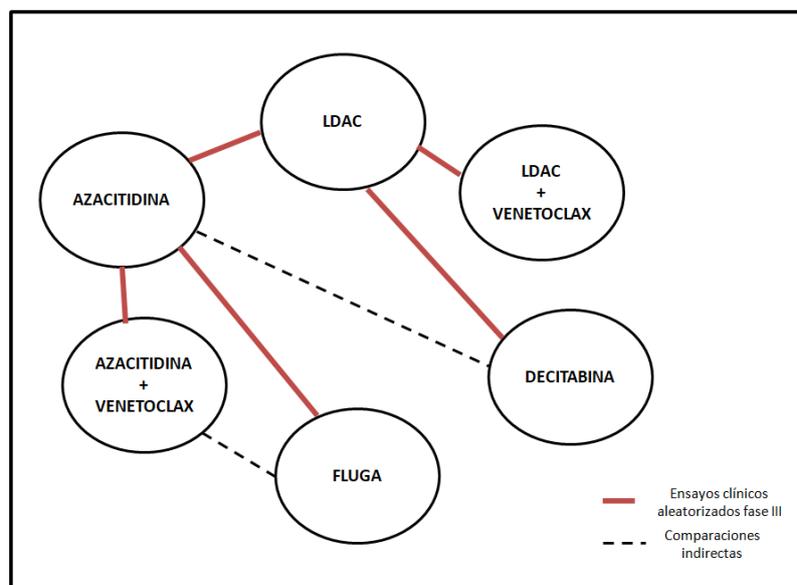
En fecha 12/05/2021 se realizó búsqueda bibliográfica a través de PubMed utilizando los siguientes descriptores: (“acute myeloid leukemia”) AND (“hypomethylating agents” OR HMA”) AND (“indirect comparisons”).

Se localizaron dos network meta-análisis que evaluaban los diferentes ensayos clínicos de azacitidina y decitabina con el objetivo de establecer comparaciones indirectas entre ellas, usando un comparador de referencia.

Estas comparaciones indirectas ya han sido comentadas en el punto 5.3.a. No se han encontrado comparaciones que analicen la eficacia relativa de venetoclax + azacitidina con decitabina, citarabina a bajas dosis o el esquema FLUGA.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Actualmente este es el escenario en el que nos encontramos:



La comparación indirecta entre azacitidina y decitabina ya está publicada, y como se ha comentado no es posible establecer superioridad entre ambos agentes debido a que las poblaciones eran difícilmente comparables (mayor porcentaje de blastos en el brazo decitabina y exclusión de pacientes con enfermedad secundaria en azacitidina), pequeños tamaños de muestra y diferentes resultados de SG en los grupos controles de los ensayos de azacitidina (16 meses vs 6,5 meses).

Se considera interesante llevar a cabo la comparación indirecta entre venetoclax y el esquema FLUGA ya que es una terapia recomendada por el grupo español PETHEMA. El ensayo clínico FLUGAZA (FLUGA vs azacitidina) no proporcionó los valores de hazard ratio, haciendo que no fuera posible llevar a cabo esta comparación. Sin embargo, sabiendo que azacitidina mostró superioridad frente a FLUGA en el ensayo FLUGAZA, y que venetoclax-azacitidina fue superior a azacitidina en el ensayo VIALE-A, podemos asumir la superioridad de venetoclax-azacitidina frente a FLUGA.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Desarrolladas en el punto 3.2 (situación actual de la patología).

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel nacional se dispone del informe EPAR de la EMA.

El 21 de marzo de 2023 se publicó el **informe de posicionamiento terapéutico (IPT) de venetoclax** (Venclyxto®) en combinación con hipometilante en pacientes diagnosticados de LMA no candidatos a quimioterapia intensiva(41). En el informe se emite una resolución de financiación para la indicación de Venclyxto® (venetoclax), en combinación con un agente hipometilante, para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico que no son candidatos a recibir quimioterapia intensiva, limitando su financiación a su uso en combinación con el agente hipometilante azacitidina.

En cuanto a la evaluación por otros organismos:

- El HAS(42) (*Haute Autorité de Santé*), ha considerado que el beneficio clínico de venetoclax es:
 - Sustancial en combinación con azacitidina para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada que no son elegibles para la quimioterapia de inducción estándar;
 - Insuficiente en combinación con un agente hipometilante distinto de la azacitidina como para justificar la financiación pública.
- El G-BA(43) (*Federal Joint Committee*) alemán considera, en base a la evaluación realizada por el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), que en los pacientes con LMA de reciente diagnóstico en los que no es adecuada la quimioterapia estándar existe un beneficio adicional considerable asociado al tratamiento de venetoclax en combinación con agentes hipometilantes en comparación con azacitidina.
- El *National Institute for Health and Care Excellence*(44) (NICE) ha recomendado el uso de venetoclax en combinación con azacitidina para pacientes con LMA que no son candidatos a recibir quimioterapia intensiva, dado que se asocia con una mayor supervivencia en comparación con azacitidina o dosis bajas de citarabina, y considera que venetoclax cumple los criterios de este organismo para ser considerado un tratamiento al final de la vida (*life-extending treatment*).

5.4.3 Opiniones de expertos

En fecha 12/05/2021 se realizó búsqueda bibliográfica a través de PubMed utilizando los siguientes descriptores: ("acute myeloid leukemia") AND ("venetoclax") aplicando el filtro de "editorial". Se obtuvieron 4 editoriales:

- Pollyea DA. *Acute myeloid leukemia drug development in the post-venetoclax era*(45). Considera que hay un antes y después con el venetoclax para la LMA. Ya que el desarrollo y la aprobación de venetoclax por la FDA representa un cambio de paradigma en cómo se trata y se tratará la LMA.
- Aldoss I, Marcucci G. *More options for older patients with acute myeloid leukemia: venetoclax in combination with low dose cytarabine*(46). Se hace una reflexión sobre si los regímenes basados en venetoclax de "baja" intensidad pueden representar una columna vertebral más segura en pacientes con LMA de todas las edades y deben compararse directamente con el estándar de atención actual en pacientes con LMA en buen estado físico. Si la inducción basada en venetoclax resulta ser al menos comparable con el régimen de inducción intensivo "7 + 3" en términos de respuesta, incluido el logro del

estado negativo de "enfermedad residual mínima", es muy probable que el perfil de seguridad favorezca al tratamiento basado en venetoclax.

- Ossenkoppele G, Vyas P. *BCL-2 Inhibitor and Conventional Chemotherapy Combinations for Acute Myeloid Leukemia: Shifting From the Unfit to the Fit Patient With AML*(47). Sugiere la posibilidad de que las combinaciones basadas en venetoclax sean el nuevo estándar de atención para los pacientes recién diagnosticados con LMA que no son aptos para la quimioterapia intensiva.
- Schiffer CA. Promoting Apoptosis with Venetoclax - A Benefit for Older Patients with AML(48). Reconoce el beneficio aportado por el ensayo pivotal VIALE-A.

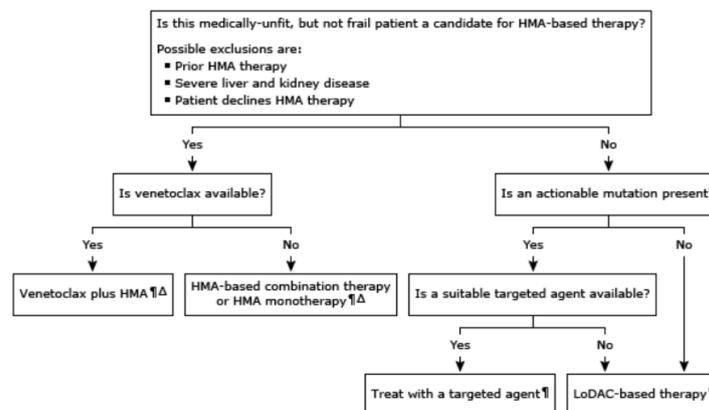
5.4.4 Otras fuentes.

Uptodate(49): El manejo de la leucemia mieloide aguda (LMA) depende de la aptitud del paciente para recibir quimioterapia de inducción. Esta aptitud se basa en el estado de salud (PS), no en la edad.

Los pacientes, según la aptitud para recibir quimioterapia de inducción, se clasifican en:

- Médicamente en forma: Pueden tolerar el tratamiento intensivo para la LMA (por ejemplo, ECOG/PS 0 a 2 y CCI 0 a 2).
- Médicamente no aptos, pero no frágiles: Poco probable que los pacientes toleren el tratamiento intensivo debido a un PS deteriorado o condiciones comorbilidad (por ejemplo, ECOG/PS 3 o CCI 3) pero se considera que son capaces de tolerar tratamientos de menor intensidad.
- Frágil: Los pacientes cuya debilidad o condiciones de comorbilidad (por ejemplo, ECOG/PS ≥ 3 y CCI ≥ 3) no permitirían el tratamiento destinado a modificar el curso de la enfermedad.

Para los **pacientes médicamente no aptos, pero no frágiles**, la selección de la terapia dependerá de si el paciente es candidato y acepta tratamiento con un agente hipometilante.



Para **pacientes médicamente frágiles**, el pilar de tratamiento es la atención de apoyo para aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida. Algunos pacientes frágiles pueden, en cambio, optar por recibir tratamientos de menor intensidad.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Para la evaluación de la seguridad se han utilizado los resultados del ensayo pivotal, el informe EPAR y la ficha técnica.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

El perfil de seguridad de venetoclax se basa en datos de 314 pacientes con LMA de reciente diagnóstico no candidatos a quimioterapia de inducción, tratados con venetoclax en combinación con un agente hipometilante (azacitidina o decitabina), en los ensayos de fase III aleatorizado VIALE-A y estudio de soporte fase I no aleatorizado M14-358.

En el ensayo pivotal VIALE-A los eventos adversos en grado 3 - 4 notificados con más frecuencia (>10%) en el brazo de azacitidina-venetoclax fueron: trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril, anemia y leucopenia. Los efectos adversos más graves fueron neutropenia febril y neumonía.

En el estudio M14-358, las reacciones adversas más frecuentes (>20%) en los pacientes que recibieron venetoclax en combinación con decitabina fueron trombocitopenia, neutropenia febril, náuseas, hemorragia, neumonía, diarrea, fatiga, mareos/síncope, vómitos, neutropenia, hipotensión, hipopotasemia y disminución del apetito. Los efectos adversos más graves fueron neutropenia febril, neumonía, bacteriemia y sepsis.

El **síndrome de lisis tumoral** se informó durante el período de titulación de dosis (en los días 1 a 3 cuando se aumentó la dosis de venetoclax) en 3 pacientes (**1%**) en el **grupo de azacitidina-venetoclax** y en ninguno de los pacientes del grupo de control; los 3 pacientes tuvieron cambios bioquímicos transitorios que se resolvieron con agentes uricosúricos y suplementos de calcio sin interrupción de azacitidina-venetoclax o azacitidina-placebo.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco venetoclax en 283 pacientes para la indicación de LMA de reciente diagnóstico en pacientes no candidatos a quimioterapia de inducción, al menos expuestos durante 7,6 meses (0,1-30,7) en el ensayo pivotal VIALE-A.

DiNardo C, Jonas B, Pullarkat V et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine. 2020. 383(7) 617-29. (VIALE-A)(12).

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Azacitidina-Venetoclax (n=283)	Azacitidina-Placebo (n=144)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
Eventos adversos ≥ grado 3					
Todos los eventos adversos	279 (99%)	139 (97%)	-2,1% (IC95%: -4,9% a 2,4)	ns	
Eventos adversos hematológicos	233 (82%)	98 (68%)	15,3% (IC95%: -23,8% a -6,4%)	p<0,05	-7 (-16 a -4)
Trombocitopenia	126 (45%)	55 (38%)	6,3% (IC95%: -16,3% a 3,2%)	ns	
Neutropenia	119 (42%)	41 (28%)	-13,6% (IC95%: -23,3% a -4,7%)	p<0,05	-7 (-21 a -4)
Neutropenia febril	118 (42%)	41 (28%)	-13,2% (IC95%: -22,8% a -4,3%)	p<0,05	-8 (-23 a -4)
Anemia	74 (26%)	29 (20%)	-6,01% (IC95%: -14,7% a 1,9%)	ns	
Leucopenia	58 (21%)	17 (12%)	-8,7% (IC95%: -16,3% a -2,1%)	p<0,05	-12 (-49 a -6)
Eventos adversos no hematológicos					
Náuseas	5 (2%)	1 (1%)	-1,07% (IC95%: -4,4% a 1,3%)	ns	
Estreñimiento	2 (1%)	2 (1%)	0,7% (IC95%: -2,9% a 2,8%)	ns	
Diarrea	13 (5%)	4 (3%)	-1,8% (IC95%: -6,4% a 1,7%)	ns	

Vómitos	6 (2%)	1 (1%)	-1,4% (IC95%: -4,7% a 1,1%)	ns	
Hipopotasemia	30 (11%)	15 (10%)	-0,2% (IC95%: -6,9% a 5,6%)	ns	
Edemas periféricos	1 (<1%)	0	-0,4% (IC95%: -2,9% a 1,3%)	ns	
Pirexia	5 (2%)	2 (1%)	-0,4% (IC95%: -4,1% a 2,1%)	ns	
Astenia	8 (3%)	2 (1%)	-1,4% (IC95%: -5,2% a 1,4%)	ns	
Disminución del apetito	12 (4%)	1 (1%)	-3,5% (IC95%: 7,1% a 0,5%)	p<0,05	-28 (-214 a -14)
Infecciones	180 (64%)	74 (51%)	-12,2% (IC95%: -22,1% a -2,5%)	p<0,05	-8 (-40 a -5)
Neumonía	56 (20%)	36 (25%)	5,2% (IC95%: -3,5% a 13,3%)	ns	
Eventos adversos de todos los grados					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Azacitidina-Venetoclax (n=283)	Azacitidina-Placebo (n=144)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
Todos los eventos adversos	283 (100%)	144 (100%)			
Eventos adversos hematológicos	236 (83%)	100 (69%)	-13,9% (IC95%: -22,3% a -5,1%)	p<0,05	-7 (-20 a -4)
Trombocitopenia	130 (46%)	58 (40%)	-5,7% (IC95%: -15,6% a 3,9%)	ns	
Neutropenia	119 (42%)	42 (29%)	-12,9% (IC95%: -22,6% a -3,9%)	p<0,05	-8 (-25 a -4)
Neutropenia febril	118 (42%)	27 (19%)	-22,9% (IC95%: -32,3% a -14,9%)	p<0,05	-4 (-7 a -3)
Anemia	78 (28%)	30 (21%)	-6,7% (IC95%: -15,5% a 1,3%)	ns	
Leucopenia	58 (21%)	20 (14%)	-6,6% (IC95%: -14,5% a 0,3%)	ns	
Eventos adversos no hematológicos					
Náuseas	124 (44%)	50 (35%)	-9,1% (IC95%: -18,9% a 0,24%)	ns	
Estreñimiento	121 (43%)	56 (39%)	-3,9% (IC95%: -13,7% a 5,7%)	ns	
Diarrea	117 (41%)	48 (33%)	-38,6% (IC95%: -45,5% a -32,5%)	p<0,05	-3 (-3 a -2)
Vómitos	6 (2%)	1 (1%)	-1,4% (IC95%: -4,7% a 1,1%)	ns	
Hipopotasemia	84 (30%)	33 (23%)	-2,9% (IC95%: -4,5% a -1,4%)	ns	
Edemas periféricos	69 (24%)	26 (18%)	-3,2% (IC95%: -4,5% a -1,8%)	ns	
Pirexia	66 (23%)	32 (22%)	-2,5% (IC95%: -3,9% a -1,1%)	ns	

Astenia	59 (21%)	24 (17%)	-2,6% (IC95%: -3,9% a -1,2%)	ns	
Disminución del apetito	72 (25%)	25 (17%)	-3,5% (IC95%: -4,9% a -2,1%)	p<0,05	-12 (-193 a -6)
Infecciones	239 (84%)	97 (67%)	-10,5% (IC95%: -12,9% a -8,1%)	p<0,05	-6 (-12 a -4)
Neumonía	65 (23%)	39 (27%)	-1,9% (IC95%: -3,4% a -0,5%)	ns	
NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05					

Los eventos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento en los pacientes que han recibido venetoclax y azacitidina fueron infecciones (84%), trombocitopenia (46%), estreñimiento (43%), neutropenia (42%), neutropenia febril (42%) y diarrea (41%). En el brazo placebo y azacitidina: infecciones (67%), trombocitopenia (40%), estreñimiento (39%), náuseas (35%), hipopotasemia (28%) y neumonía (27%).

Los efectos adversos de grado 3-4 fueron más frecuentes en el brazo de venetoclax y azacitidina (99%) que en el del placebo y azacitidina (97%). Los efectos adversos más frecuentes fueron infecciones, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril, anemia y leucopenia en el brazo venetoclax y azacitidina; y trombocitopenia, infecciones, neutropenia, neumonía y neutropenia febril en el brazo placebo y venetoclax.

Interrupción o suspensión del tratamiento debido a eventos adversos

Los porcentajes de pacientes que suspendieron azacitidina-venetoclax o azacitidina-placebo debido a eventos adversos fueron similares en los dos grupos (24% en el grupo de azacitidina-venetoclax y 20% en el grupo de control). La interrupción de azacitidina-venetoclax o azacitidina-placebo entre ciclos debido a eventos adversos ocurrió en 72% de los pacientes en el grupo de azacitidina-venetoclax y 57% de los pacientes en el grupo de control. Se requirió una reducción en la dosis de azacitidina-venetoclax o azacitidina-placebo debido a eventos adversos en 3% y 4% de los pacientes, respectivamente; estas interrupciones y reducciones de dosis se debieron principalmente a neutropenia (en 19% y 10%), neutropenia febril (en 20% y 4%) y trombocitopenia (en 10% y 4%).

Mortalidad

La razón más común para la interrupción del ensayo durante el seguimiento para la supervivencia fue la muerte (en 161 pacientes [56%] en el grupo de azacitidina-venetoclax y 109 pacientes [75%] en el grupo de control). La muerte se relacionó con la progresión de la enfermedad en el 27% de los pacientes del grupo de azacitidina-venetoclax (78 pacientes) y en el 44% de los pacientes del grupo de control (64 pacientes).

La tasa de mortalidad a 30 días en el ensayo VIALE-A fue del 7,4% (21/283) en el brazo de venetoclax y azacitidina y del 6,3% (9/144) en el grupo de placebo y azacitidina.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Ver punto anterior

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

A fecha de 13/05/2021 no se han localizado evaluaciones a nivel nacional de seguridad. A nivel europeo, en la base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas (*Eudra Vigilance*) se notifican 1.752 casos de reacciones adversas en relación a venetoclax según variables demográficas de los pacientes:

- Edad: 65-85 años: 38,1%; 33,5%: edad no especificada; 18-64 años: 24,9%
- Sexo: Hombre: 59,7%

Por otro lado, en la base datos de la FDA sobre seguridad y programa de notificación de efectos adversos (FDA MedWatch información), se obtiene la siguiente información en relación a venetoclax: 18.082 casos reportados, de los cuales 16.933 se consideraron como graves (6.032 muertes). La muerte, uso fuera de ficha técnica, neumonía, astenia, reacciones hematológicas y reacciones gastrointestinales fueron los eventos adversos reportados con más frecuencia.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Ancianos: No se requiere un ajuste de dosis específico para pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Insuficiencia renal: Los pacientes con función renal reducida (CICr < 80 ml / min) pueden requerir profilaxis y monitorización más estrecha para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral al inicio y durante la fase de titulación de la dosis. Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl ≥ 15 ml / min y < 30 ml / min) debe considerarse la administración de venetoclax solo si el beneficio supera el riesgo, en tal caso los pacientes deben ser seguidos de cerca para detectar signos de toxicidad (riesgo de síndrome de lisis tumoral).

Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En caso de insuficiencia hepática moderada, los pacientes deberán ser seguidos para detectar signos de toxicidad al inicio y durante la fase de titulación de la dosis. Se recomienda una reducción de la dosis de al menos un 50% durante todo el tratamiento para los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de venetoclax en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Modificación de dosis si se usan inhibidores CYP3A

El uso concomitante de venetoclax con inhibidores del citocromo CYP3A aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de venetoclax, pudiendo aumentar el riesgo de síndrome de lisis tumoral en la fase de titulación de dosis.

En caso de requerir la utilización de un inhibidor CYP3A, se recomienda seguir las siguientes directrices:

Tipo de inhibidor	Fase	Dosis en LMA
Inhibidor fuerte CYP3A <ul style="list-style-type: none"> • Itraconazol • Ketoconazol • Posaconazol • Voriconazol • Claritromicina • Ritonavir 	Titulación de dosis	Día 1: 10 mg Día 2: 20 mg Día 3: 50 mg Día 4: 100 mg o menos
	Mantenimiento	Reducir la dosis de venetoclax a 100 mg (o al menos en un 75% si ya se ha modificado por otras razones)
Inhibidor moderado CYP3A <ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacino • Diltiazem • Eritromicina • Fluconazol • Verapamilo 	Todas las dosis	Reducir la dosis de venetoclax al menos un 50%

Manejo de las posibles interacciones de venetoclax con inhibidores del CYP3A. Adaptación de la FT.

Los productos de pomelo, naranjas de Sevilla deben evitarse durante el tratamiento con venetoclax, ya que contienen inhibidores de CYP3A.

Durante la fase de titulación de la dosis, venetoclax debe tomarse por la mañana para facilitar la monitorización de laboratorio.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

El precio de los envases de los fármacos ha sido consultado en el nomenclátor de prescripción. El precio fue consultado el 18/05/2021.

Venetoclax tiene una deducción del 7,5% según RD 08/2010.

Para realizar los cálculos de coste de tratamiento, se han empleado las dosis usadas en el ensayo clínico *VIALE-A* para venetoclax y azacitidina. Para decitabina y citarabina se emplearon las dosis referidas en las fichas técnicas correspondientes. Finalmente, para el esquema FLUGA se emplearon las dosis establecidas por el grupo PETHEMA.

Respecto a la duración, se usaron las medianas de duración de tratamiento definidas como las medianas de SLE. Para venetoclax y azacitidina se usaron los valores referidos en el ensayo *VIALE-A*. Para el resto de alternativas se calculó el tratamiento completo utilizando la mejor mediana de duración por su ensayo pivotal.

Sabiendo que la EMA autorizó la combinación venetoclax-decitabina por extrapolación del beneficio conseguido con azacitidina, se consideró la misma mediana duración para venetoclax-decitabina que para venetoclax-azacitidina.

Sabiendo que es frecuente que estos pacientes presenten citopenias (por la naturaleza de su enfermedad y como efecto secundario de venetoclax) se tuvo en cuenta el uso de posaconazol (inhibidor CYP3A) como profilaxis antifúngica, ya que la interacción afecta a la posología de venetoclax.

Aquellos fármacos con dosificación por kg de peso y/o superficie corporal se han asumido 70 kilos de peso y una superficie de 1,7m².

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s							
Medicamento							
	Venetoclax + azacitidina Venetoclax: 100mg, 50mg y 10mg comprimidos. Azacitidina: 25 mg/ml polvo para suspensión inyectable	Venetoclax + azacitidina + inhibidor CYP3A (posaconazol)*** Venetoclax: 100mg, 50mg y 10mg comprimidos. Azacitidina: 25 mg/ml polvo para suspensión inyectable Posaconazol: 100 mg comprimidos	Azacitidina 25 mg/ml polvo para suspensión inyectable	Decitabina 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	Venetoclax + decitabina Venetoclax: 100mg, 50mg y 10mg comprimidos. Decitabina: 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	Citarabina 100mg o 500mg polvo y disolvente para solución inyectable y perfusión.	Filgrastim-Fludarabina-Citarabina (FLUGA) Filgrastim: 30 MU, 48 MU solución inyectable jeringa precargada Fludarabina: 10mg comprimidos recubiertos; 25mg/ml concentrado para solución para perfusión Citarabina: 100mg o 500mg polvo y disolvente para solución inyectable y perfusión
Precio unitario (PVL- R.D + IVA)*	Venetoclax: 57,54€ (100mg), 28,77€ (50mg), 5,74€ (10mg) Azacitidina: 121,07€ (1 vial)	Venetoclax: 57,54€ (100mg), 28,77€ (50mg), 5,74€ (10mg) Azacitidina: 121,07€ (1 vial) Posaconazol: 2,92€ (100mg)	121,07€ (1 vial)	1109,27€ (1 vial)	Venetoclax: 57,54€ (100mg), 28,77€ (50mg) Decitabina: 1109,27€ (1 vial)	1,66€ (100 mg solución inyectable, 1 vial), 7,47€ (500 mg solución inyectable, 1 vial)	Filgrastim: 35,48€ (30MU) Fludarabina: 19,65€ (10 mg comprimidos), 51,76€ (25 mg/ml solución para perfusión, 1 vial) Citarabina: 1,66€ (100 mg solución inyectable, 1 vial), 7,47€ (500 mg solución inyectable, 1 vial)
Posología	Venetoclax: 100 mg (día 1), 200 mg (día 2) y 400 mg día 3 en adelante. Azacitidina: 75 mg/m ² /día durante 7 días.	Venetoclax: 10 mg (día 1), 20 mg (día 2), 50 mg (día 3) y 100 mg día 4 en adelante. Azacitidina: 75 mg/m ² /día durante 7 días Posaconazol: 300mg/12h día 1, seguido de 300mg/24h	75 mg/m ² /día durante 7 días.	20 mg/m ² /día durante 5 días.	Venetoclax: 100 mg (día 1), 200 mg (día 2) y 400 mg día 3 en adelante. Decitabina: 20 mg/m ² /día durante 5 días.	20 mg/m ² /día durante 10 días	Filgrastim: 5µgr/kg/día días 1-3 sc Fludarabina: 40mg/m ² /día oral o 25mg/m ² /día iv días 2-6. Si >75 años, se suprime el día 6. Citarabina: 75mg/m ² /día sc o iv días 2-5
Coste ciclo	Primer ciclo: 2403,94€ (venetoclax + azacitidina 7 días) + 5293,68€ (resto del mes con venetoclax). Segundo ciclo y posteriores: 2691,64€ (venetoclax + azacitidina 7 días) + 5293,68 € (resto del mes con venetoclax).	Primer ciclo: 1356,67€ (venetoclax + azacitidina 7 días) + 1323,42€ (resto del mes con venetoclax). Segundo ciclo y posteriores: 1483,3€ (venetoclax + azacitidina 7 días) + 1323,42€ (resto del mes con venetoclax) Posaconazol durante un mes: 271,56€.	1080,52€	3771,5€	Primer ciclo: 4634,6€ (venetoclax + decitabina 5 días) + 5754€ (resto del mes con venetoclax). Segundo ciclo y posteriores: 4922,3€ (venetoclax + decitabina 5 días) + 5754 € (resto del mes con venetoclax).	5,6€	Si fludarabina oral: 783,84€ Si fludarabina iv: 335,74€
Coste tratamiento completo	77.968,1 € (9,8 meses)	30.040,52 € (9,8 meses)	7563,6€ (7 meses)	15.086€ (4,3 meses)	104.340,04 € (9,8 meses)	11,2€ (2 meses)	Si fludarabina oral: 2351,52€ Si fludarabina iv: 1007,22€ (3 meses)
Costes directos	8243,2€	8243,2€	5770,24€	2531,8€	5819,15€	2355,2€	Si fludarabina oral: 1766,4€ Si fludarabina iv: 3532,8€

asociados*							
Coste global**	86.211,3 €	38.283,72 €	13.333,84€	17.617,8€	110.159,2 €	2366,4€	Si fludarabina oral: 4117€ Si fludarabina iv: 4540,1€ Media:4328,5€
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	+72.877,46 €	+24.949,88 €	Referencia	+4284 €	+ 96.825, 36 €	-10.967,4 €	-9005,8 €

*Costes directos asociados: Coste medio preparación cabina flujo laminar: 6,83€. Coste medio de administración en Hospital de día: 110,93€

**Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados

*** Se tuvo en cuenta el uso de posaconazol como profilaxis antifúngica

Realizamos un análisis de sensibilidad considerando posibles reducciones de precios por oferta. Los resultados siguientes consideran una reducción de precio de venetoclax del 42,7%.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s. ANALISIS DE SENSIBILIDAD.							
Medicamento							
	Venetoclax + azacitidina Venetoclax: 100mg, 50mg y 10mg comprimidos. Azacitidina: 25 mg/ml polvo para suspensión inyectable	Venetoclax + azacitidina + inhibidor CYP3A (posaconazol)*** Venetoclax: 100mg, 50mg y 10mg comprimidos. Azacitidina: 25 mg/ml polvo para suspensión inyectable Posaconazol: 100 mg comprimidos	Azacitidina 25 mg/ml polvo para suspensión inyectable	Decitabina 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	Venetoclax + decitabina Venetoclax: 100mg, 50mg y 10mg comprimidos. Decitabina: 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	Citarabina 100mg o 500mg polvo y disolvente para solución inyectable y perfusión.	Filgrastim-Fludarabina-Citarabina (FLUGA) Filgrastim: 30 MU, 48 MU solución inyectable jeringa precargada Fludarabina: 10mg comprimidos recubiertos; 25mg/ml concentrado para solución para perfusión Citarabina: 100mg o 500mg polvo y disolvente para solución inyectable y perfusión
Precio unitario (PVL- R.D + IVA) *	Venetoclax: 32,9€ (100mg), 16,5€ (50mg), 3,28€ (10mg) Azacitidina: 121,07€ (1 vial)	Venetoclax: 32,9€ (100mg), 16,5€ (50mg), 3,28€ (10mg) Azacitidina: 121,07€ (1 vial) Posaconazol: 2,92€ (100mg)	121,07€ (1 vial)	1109,27€ (1 vial)	Venetoclax: 32,9€ (100mg), 28,77€ (50mg) Decitabina: 1109,27€ (1 vial)	1,66€ (100 mg solución inyectable, 1 vial), 7,47€ (500 mg solución inyectable, 1 vial)	Filgrastim: 35,48€ (30MU) Fludarabina: 19,65€ (10 mg comprimidos), 51,76€ (25 mg/ml solución para perfusión, 1 vial) Citarabina: 1,66€ (100 mg solución inyectable, 1 vial), 7,47€ (500 mg solución inyectable, 1 vial)
Posología	Venetoclax: 100 mg (día 1), 200 mg (día 2) y 400 mg día 3 en adelante. Azacitidina: 75 mg/m ² /día durante 7 días.	Venetoclax: 10 mg (día 1), 20 mg (día 2), 50 mg (día 3) y 100 mg día 4 en adelante Azacitidina: 75 mg/m ² /día durante 7 días Posaconazol: 300mg/12h dia 1, seguido de 300mg/24h	75 mg/m ² /día durante 7 días.	20 mg/m ² /día durante 5 días.	Venetoclax: 100 mg (día 1), 200 mg (día 2) y 400 mg día 3 en adelante. Decitabina: 20 mg/m ² /día durante 5 días.	20 mg/m ² /día durante 10 días	Filgrastim: 5µgr/kg/día días 1-3 sc Fludarabina: 40mg/m ² /día oral o 25mg/m ² /día iv días 2-6. Si >75 años, se suprime el día 6. Citarabina: 75mg/m ² /día sc o iv días 2-5
Coste ciclo	Primer ciclo: 1836,62€	Primer ciclo: 1238,46€	1080,52€	3771,5€	Primer ciclo: 4265€	5,6€	Si fludarabina oral: 783,84€

	(venetoclax + azacitidina 7 días) + 3026,8€ (resto del mes con venetoclax). Segundo ciclo y posteriores: 2001,7€ (venetoclax + azacitidina 7 días) + 3026,8 € (resto del mes con venetoclax).	(venetoclax + azacitidina 7 días) + 756,78€ (resto del mes con venetoclax). Segundo ciclo y posteriores: 1310,82 € (venetoclax + azacitidina 7 días) +756,7 € (resto del mes con venetoclax). Posaconazol durante un mes: 271,56€.			(venetoclax + decitabina 5 días) + 3290€ (resto del mes con venetoclax). Segundo ciclo y posteriores: 4429,5€ (venetoclax + decitabina 5 días) + 3290€ (resto del mes con venetoclax).		Si fludarabina iv: 335,74€
Coste tratamiento completo	49.114,2 € (9,8 meses)	22.850,63€ (9,8 meses)	7563,6€ (7 meses)	15.086€ (4,3 meses)	75.486,6 € (9,8 meses)	11,2€ (2 meses)	Si fludarabina oral: 2351,52€ Si fludarabina iv: 1007,22€ Media: 1679,4 € (3 meses)
Costes directos asociados*	8243,2€	8243,2€	5770,24€	2531,8€	5819,15€	2355,2€	Si fludarabina oral: 1766,4€ Si fludarabina iv: 3532,8€
Coste global**	57.357,42€	31.093,83€	13.333,84€	17.617,8€	81.305,75€	2366,4€	Si fludarabina oral: 4117€ Si fludarabina iv: 4540,1€ Media:4328,5€
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	+44.023,58 €	+17.759,99€	Referencia	+4284 €	+67.971,91€	-10.967,4 €	-9005,8 €

*Costes directos asociados: Coste medio preparación cabina flujo laminar: 6,83€ Coste medio de administración en Hospital de día: 110,93€

**Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados

*** Se tuvo en cuenta el uso de posaconazol como profilaxis antifúngica

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

A fecha de 17/05/2021 se realizó una búsqueda a través de PubMed utilizando los siguientes descriptores: (“acute myeloid leukemia”) AND (“venetoclax”) AND (“cost-effectiveness”).

Se dispone de un estudio farmacoeconómico publicado en el cual se compara el fármaco evaluado con la terapia estándar.

Referencia: Patel K, Zeidan A, Shallis R et al. Cost-effectiveness of azacitidine and venetoclax in unfit patients with previously untreated acute myeloid leukemia. Blood Advances .2021; 5(4) 984-1002.(50)

- **Tipo de estudio:** Coste-efectividad
 - **Fuente de datos:** Modelo de Markov
 - **Perspectiva:** Pagador EE.UU.
 - **Población del escenario base:** Pacientes no aptos a quimioterapia de inducción con leucemia mieloide aguda no tratada previamente. Datos clínicos del ensayo pivotal VIALE-A.
 - **Variabes principales de resultado:** coste total, AVAC, ICER.
 - **Horizonte temporal:** Esperanza de vida del paciente
 - **Costes incluidos en el estudio:** Costes de adquisición del medicamento, administración, manejo de efectos adversos y cuidado al final de la vida.
 - **Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud.:** 3%
 - **Valores de utilidad considerados:** El valor de utilidad para pacientes que no experimentan efectos adversos durante los primeros 6 meses fue de 0,67, después del cual la utilidad aumenta a 0,8. Sin embargo, VIALE-A no mostró diferencias estadísticamente significativas en las medidas de calidad de vida entre los 2 brazos de tratamiento, por lo que se asumió valores de utilidad idénticos para los pacientes que estaban recibiendo azacitidina-venetoclax y azacitidina.

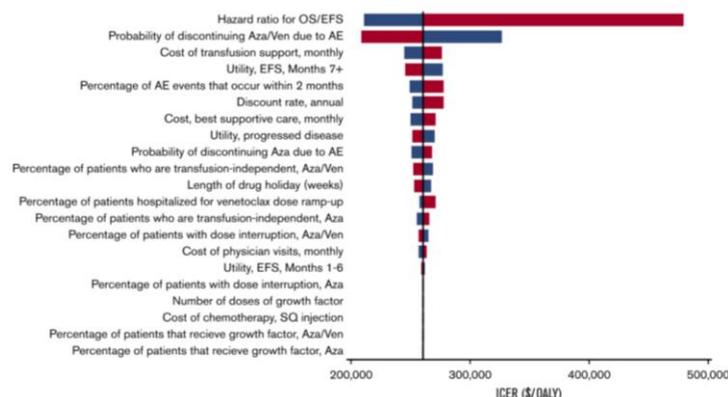
- Análisis de sensibilidad:

Se realizaron tres análisis de sensibilidad:

- Análisis univariante. Todas las variables variaron en un rango plausible, se obtuvieron a partir de intervalos creíbles. Las razones de riesgo se variaron en sus intervalos de confianza del 95%, los valores de utilidad se variaron dentro de un rango del 10% y la mayoría de los costes y las probabilidades de transición se variaron dentro de un rango del 50%.
- Análisis probabilístico. Se realizaron 10.000 simulaciones de Monte Carlo, con variaciones simultáneas con un patrón específico de distribución.
- Análisis de sensibilidad de dos escenarios. En el primero, asumimos que los pacientes recibieron profilaxis antifúngica con voriconazol durante los primeros 3 ciclos de tratamiento, un período en el que los pacientes tienen mayor riesgo de neutropenia grave. En el segundo análisis, incluimos un conjunto de supuestos muy conservadores que favorecían fuertemente a azacitidina-venetoclax.

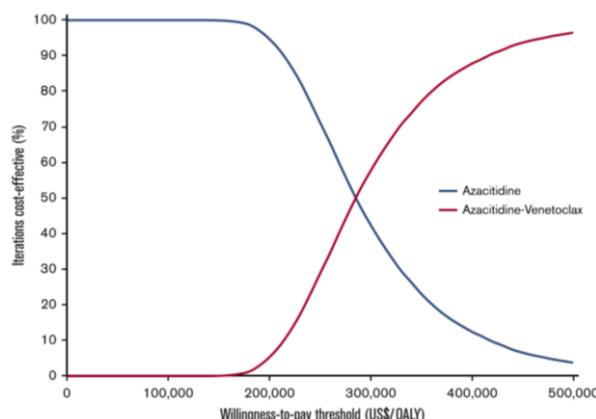
COSTES (1)	Venetoclax-azacitidina	Azacitidina	Incrementos (2)
Coste del fármaco (3)	491.093 \$	331.498 \$	Coste incremental del fármaco 159.595 \$
EFFECTOS (1)	Venetoclax-azacitidina	Azacitidina	Incrementos (2)
AVACs ganados	1,53 AVACs	0,91 AVACs	Incremento AVACs por paciente 0,61 AVACs
RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL (1)			CEI
Caso base			260.343 \$/ AVAC

Se presenta el **análisis de sensibilidad univariante** del estudio, en el que la variable con mayor influencia en la tasa de coste eficacia incremental fue el HR de la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos. La tasa de coste eficacia incremental disminuyó a 210.971 \$ por AVAC, cuando se usó el límite inferior del intervalo de confianza del HR de la SG y SLE, mientras que la tasa de coste de eficacia incremental aumentó a 480.020 \$ por AVAC cuando se usaron los límites superiores del intervalo de confianza del HR. Otros parámetros que tuvieron un impacto significativo en la tasa de coste eficacia incremental incluyeron la probabilidad de discontinuación de azacitidina-venetoclax debido a eventos adversos, el coste mensual del soporte transfusional y la utilidad de la SLE después de 6 meses. En particular, todas las tasas de coste eficacia incremental se mantuvieron por encima del umbral de disposición a pagar de 150.000 \$ por AVAC durante el análisis de sensibilidad univariante.



Análisis univariante

Los resultados de los **análisis de sensibilidad probabilísticos** mostraron que el precio del venetoclax debería disminuir en un 60%, de 11.742 \$ a 4.659 \$ por mes, para que azacitidina-venetoclax sea rentable en comparación con azacitidina.



Análisis probabilístico

El resultado del **análisis de sensibilidad de los 2 escenarios** mostró:

- En el primer escenario, se permitió la reducción de dosis de venetoclax en los primeros 3 ciclos de terapia como resultado del uso concomitante de voriconazol. En este caso, azacitidina-venetoclax se asoció con un coste incremental de 133.501 \$ (465.000 \$ frente a 331.498 \$), una efectividad incremental de 0,61 AVAC y una tasa de coste eficacia incremental de 217.778 \$ por AVAC en comparación con azacitidina.
- En el segundo escenario, se incluyó la reducción de dosis de venetoclax, así como supuestos conservadores adicionales, como un aumento más temprano en la calidad de vida con azacitidina-venetoclax y ningún requisito de hospitalización durante el inicio del venetoclax. Incluso con estas suposiciones, la azacitidina-venetoclax no resultó ser rentable, con un coste incremental de 131.852 \$ (463.350 \$ frente a 331.498 \$) y una efectividad incremental de 0,64 AVAC (1,55 vs 0,91 AVAC).

Este modelo pone de manifiesto que es poco probable que azacitidina-venetoclax sea rentable con los precios actuales, con una relación coste-efectividad incremental de 260.343 \$ por AVAC. Además, se necesita una reducción significativa del precio de venetoclax (más del 60%) antes de que la tasa de coste eficacia incremental de azacitidina-venetoclax alcance un valor aceptable.

Las limitaciones del estudio fueron:

- Cualquier sesgo dentro del ensayo *VIALE-A* introduce sesgos en este modelo.
- La eficacia a largo plazo de venetoclax-azacitidina fue extrapolada de los datos del ensayo *VIALE-A*. Se realiza análisis de sensibilidad para tener en cuenta esta incertidumbre. El modelo podrá validarse cuando existan más datos de supervivencia a largo plazo.
- La capacidad para precisar los costes del estado de salud posterior a la progresión fue limitada, ya que los datos sobre el tratamiento de segunda línea no se informaron en el estudio *VIALE-A*.
- Los valores de utilidad eran específicos de los estados de salud de la LMA, no se pudo utilizar los resultados directos informados por los pacientes del ensayo *VIALE-A*, ya que las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios de calidad de vida no se incluyeron en el informe original.
- No se incluyeron costes indirectos, como la pérdida de productividad, el transporte o el impacto económico de los cuidadores.
Hay que tener en cuenta que los costes y precios proceden del ámbito estadounidense y pueden ser considerablemente superiores a los disponibles en España.

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Para calcular el coste de eficacia incremental se usó la variable de eficacia final supervivencia global.

Sólo se realizó el análisis de CEI a la población total, ya que el beneficio observado en SG de venetoclax fue consistente en todos los subgrupos analizados, independientemente de la edad y de los marcadores moleculares.

Coste Eficacia Incremental (CEI)							
Variables continuas							
		VARIABLE evaluada	Eficacia de venetoclax-azacitidina	Eficacia de azacitidina	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
VIALE-A (12) Venetoclax-azacitidina vs azacitidina	Principal	SG	14,7 m	9,6 m	5,1 m (0,43 años)	44.023,58 €	102.380,4 € / año de vida ganado
Venetoclax-azacitidina + posaconazol vs azacitidina	Principal	SG	14,7 m	9,6 m	5,1 m (0,43 años)	17.759,99 €	41.303,30 € / año de vida ganado

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1 teniendo en cuenta el descuento aplicado a venetoclax en el estudio de sensibilidad.

Según los datos del estudio VIALE-A y el coste del tratamiento, por cada año de vida ganado el coste adicional estimado es de 102.380,4 €.

No podemos calcular los años de vida ajustados a calidad de vida (AVAC), ya que no disponemos actualmente de los datos de calidad de vida necesarios.

Asumiendo que no hubiera descenso ni diferencias de calidad de vida, y pendientes de incorporar otros datos de costes por causas distintas al fármaco, se podría hacer una estimación aproximada para una disponibilidad a pagar de 21.000€-24.000€. Sin embargo, de acuerdo a las situaciones "End Of Life" (EoL) establecidas por el NICE y por la Guía Práctica del Programa Madre de GENESIS, se define un umbral de **45.000€-55.000€** (40.000£-50.000£) para aquellos medicamentos destinados a tratar enfermedades en las que la esperanza de vida de los pacientes a tratar sea inferior a 24 meses y el medicamento ofrezca un aumento de la supervivencia superior a los 3 meses(51). En base a este umbral, la combinación venetoclax-azacitidina tendría que **reducir su precio entre un 46-56%** para alcanzar un valor aceptable.

Si se tiene en consideración **la profilaxis antifúngica con posaconazol**, por cada año de vida ganado el coste adicional estimado es de 41.303,30 €. Teniendo en cuenta las situaciones "End Of Life" (EoL) establecidas por el NICE y por la Guía Práctica del Programa Madre de GENESIS, **la combinación venetoclax-azacitidina tendría un valor aceptable.**

Dado que la EMA también autorizó venetoclax en combinación por decitabina, y teniendo en cuenta que el coste incremental de esta combinación fue de 67.971,9€, probablemente el coste por año de vida ganado sea superior al obtenido por la combinación venetoclax-azacitidina. De esta forma la combinación venetoclax-decitabina tendría que reducir su precio más del 60% para alcanzar un valor aceptable, sin contar, además, con la absoluta incertidumbre de su beneficio adicional.

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

Para calcular el número estimado de pacientes candidatos al tratamiento, vamos a comenzar considerando que España tiene una población de 47.351.567 millones de habitantes y Andalucía 8,42 millones, según el Instituto Nacional de Estadística (INE)(52). La Sociedad Española de Hematología y hemoterapia (SEHH) estima la incidencia de LMA en España en 3,5 nuevos casos

por 100.000 habitantes y año(53), que correspondería a 1657 pacientes de LMA de nuevo diagnóstico en España, y 295 pacientes en Andalucía.

Teniendo en cuenta que aproximadamente el 50% de los pacientes con LMA no son candidatos para la quimioterapia intensiva (EPAR venetoclax), debido a la edad, estado funcional y/o comorbilidades, tendríamos una población diana de 828 pacientes en España y 148 pacientes en Andalucía. Un hospital andaluz que cubra un área de atención de 300.000 habitantes, se obtendría un total de 5 pacientes anuales.

A parte de calcular los pacientes candidatos desde la población total estatal, se realiza la estimación desde los pacientes nuevos con LMA no candidatos a quimioterapia de inducción que se han tratado en un hospital con una población de 300.000 habitantes. En esta estimación obtenemos que los pacientes candidatos a recibir tratamiento son 10.

Esta diferencia entre ambas estimaciones se puede deber al azar que añade un error mayor al realizar la estimación sobre una población pequeña, por lo que se decide quedarnos con la cifra de pacientes según la estimación a través de la población total estatal.

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
828 pacientes LMA no candidatos a QT inducción en España	44.023,58 €	0,43 años	36.451.524,2€	356,04 años de vida ganados
148 pacientes LMA no candidatos a QT inducción en Andalucía	44.023,58 €	0,43 años	6.515.489,8€	63,62 años de vida ganados
5 pacientes LMA no candidatos a QT inducción en el hospital	44.023,58 €	0,43 años	220.117,9 €	2,15 años de vida ganados

A nivel hospitalario

Se estima que durante un año serán tratados un total de 5 pacientes con el nuevo fármaco en nuestro ámbito hospitalario. El coste anual adicional para el hospital será de 220.117,9 €. Estos 5 pacientes se beneficiarán de 2,15 años de vida ganados.

En un hospital de una población de 300.000 habitantes, el presupuesto anual del que dispone el servicio de hematología es de 4.223.310 € y 31.266.988 € sería el presupuesto anual total del hospital. Si se le añade este tratamiento para pacientes con LMA de nuevo diagnóstico no candidatos a quimioterapia de inducción, tendría un coste adicional de 220.117,9 €. Esto supondría un 5,33% de presupuesto total del servicio de hematología y un 0,72 % del presupuesto total del hospital.

A nivel andaluz

En Andalucía, durante un año serán tratados un total de 148 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional será de 6.515.489,8€. Estos pacientes se beneficiarán entre ellos de 63,62 años de vida ganados.

A nivel estatal

En España, durante un año serán tratados un total de 828 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional será de 36.451.524,2€. Estos pacientes se beneficiarán entre ellos de 356,04 años de vida ganados.

Sin embargo, es de destacar referente a la citogenética que, aunque la indicación no lo especifica, no hay evidencia de beneficio en pacientes con citogenética favorable, ya que el ensayo clínico VIALE-A excluyó a estos pacientes. Se estima que en torno al 15% de los pacientes con LMA de nuevo diagnóstico presenta un riesgo citogenético favorable (54)(55)(56). **Si tenemos esto en cuenta, el escenario sería diferente al anteriormente descrito.**

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento, coste estimado anual y unidades de eficacia anual. Excluyendo a los pacientes con riesgo citogenético favorable.

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
704 pacientes LMA no candidatos a QT inducción en España	44.023,58 €	0,43 años	30.992.600,3€	302,72 años de vida ganados
126 pacientes LMA no candidatos a QT inducción en Andalucía	44.023,58 €	0,43 años	5.546.971,1€	54,18 años de vida ganados
4 pacientes LMA no candidatos a QT inducción en el hospital	44.023,58 €	0,43 años	176.094,32 €	1,72 años de vida ganados

A nivel hospitalario

Se estima que durante un año serán tratados un total de 4 pacientes con el nuevo fármaco en nuestro ámbito hospitalario. El coste anual adicional para el hospital será de 176.094,32 €. Estos 4 pacientes se beneficiarán de 1,72 años de vida ganados.

En un hospital de una población de 300.000 habitantes, el presupuesto anual del que dispone el servicio de hematología es de 4.223.310€ y 31.266.988€ sería el presupuesto anual total del hospital. Si se le añade este tratamiento para pacientes con LMA de nuevo diagnóstico no candidatos a quimioterapia de inducción, tendría un coste adicional de 176.094,32 €. Esto supondría un 4,26% de presupuesto total del servicio de hematología y un 0,57% del presupuesto total del hospital.

A nivel andaluz

En Andalucía, durante un año serán tratados un total de 126 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional será de 5.546.971,1€. Estos pacientes se beneficiarán entre ellos de 54,18 años de vida ganados.

A nivel estatal

En España, durante un año serán tratados un total de 704 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional será de 30.992.600,3€. Estos pacientes se beneficiarán entre ellos de 302,72 años de vida ganados.

Por tanto, **excluir a los pacientes con riesgo citogenético favorable reduciría el impacto presupuestario** a nivel hospitalario 44.023€, a nivel de Andalucía 968.518,6€ y a nivel de España 5.458.924,8€.

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Ver tabla apartado 7.3.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

- **Venetoclax**
 - No requiere condiciones especiales de conservación.
 - Administración oral una vez al día.

- Se necesita titulación de dosis: un comprimido de 100mg el día 1, dos comprimidos de 100 mg el día 2, y cuatro comprimidos de 100mg a partir del día 3 y siguientes.
- No es necesaria su administración en hospital de día.
- Dispensación en consulta de pacientes externos del servicio de farmacia hospitalaria.
- Se deben tomar las medidas adecuadas para prevenir la aparición de la hiperuricemia asociada al síndrome de lisis tumoral (recibir agentes antihiperuricémicos antes del inicio de la primera dosis de venetoclax y durante la fase de titulación).
- **Azacitidina**
 - Administración por vía subcutánea o intravenosa los días 1 a 7 de cada ciclo de 28 días.
 - La preparación se debe realizar en una campana de flujo laminar usando las precauciones habituales para la manipulación segura de los agentes intravenosos, garantizando una manipulación estéril.
 - Requiere la administración en hospital de día.
 - Frecuentes reacciones en el lugar de inyección
- **Decitabina**
 - Administración por vía intravenosa los días 1 a 5 de cada ciclo de 28 días.
 - La preparación se debe realizar en una campana de flujo laminar usando las precauciones habituales para la manipulación segura de los agentes intravenosos, garantizando una manipulación estéril.
 - Requiere la administración en hospital de día.
 - Puede requerir el ingreso del paciente en una cama de hospitalización.
- **LDAC**
 - Administración por vía subcutánea o intravenosa los días 1 a 10 de cada ciclo de 28 días.
 - La preparación se debe realizar en una campana de flujo laminar usando las precauciones habituales para la manipulación segura de los agentes intravenosos, garantizando una manipulación estéril.
 - Requiere la administración en hospital de día.
- **FLUGA**
 - Administración por vía intravenosa o subcutánea (o fludarabina oral) los días 1 a 6 de cada ciclo de 28 días.
 - La preparación se debe realizar en una campana de flujo laminar usando las precauciones habituales para la manipulación segura de los agentes intravenosos, garantizando una manipulación estéril.
 - Requiere la administración en hospital de día.
 - Fludarabina oral se dispensa en consultas de pacientes externos del servicio de farmacia hospitalaria.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

La posología y vía de administración son cómodas para el paciente. Sin embargo, habría que tener en cuenta la potencial falta de adherencia asociada a la toma oral (4 comprimidos diarios) respecto a una administración parenteral en hospital de día.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A. EFICACIA

- De acuerdo con el ensayo pivotal *VIALE-A*, la combinación de venetoclax y azacitidina en pacientes con LMA de nuevo diagnóstico no candidatos a quimioterapia de inducción ha obtenido mejores resultados de eficacia que azacitidina en monoterapia. Las variables principales de este estudio han sido la SG y RCC. Con una mediana de seguimiento de 20,5 meses. La mediana de **SG** fue de 14,7 meses en el brazo de venetoclax y azacitidina y de 9,6 meses en el brazo de azacitidina (HR: 0,66; IC95%, 0,52-0,85; P<0,001). En cuanto a la **RCC**,

se logró en el 66,4% (IC95%, 60,6-71,9) de los pacientes en el brazo de venetoclax y azacitidina y en el 28,3% (IC95%, 21,1-36,3) de los pacientes en el brazo de azacitidina. El beneficio en SG y RCC de este ensayo es estadísticamente significativo y clínicamente relevante.

- Las variables secundarias del ensayo son la SLEE, la duración de la RCC y la RC. La mediana de **SLE** fue de 9,8 meses (IC95%, 8,4-11,8) en el brazo de venetoclax y azacitidina y 7 meses (IC95%: 5,6-9,5) en el brazo de azacitidina (HR: 0,63; IC95%, 0,5-0,8; $p < 0,001$). La mediana de **duración de la RCC** fue de 17,5 meses (IC95%, 13,6-NR) en el brazo de venetoclax y azacitidina y 13,4 meses (IC95%, 5,8-15,5) en el brazo de azacitidina. La remisión completa se consiguió en el 36,7% (IC95%: 31,1-42,6) de los pacientes con venetoclax y azacitidina, y en el 17,9% (IC95%, 12,1-25,2) de los pacientes tratados con azacitidina ($p < 0,001$).
- Existe incertidumbre de que el beneficio obtenido en la combinación venetoclax-azacitidina pueda ser extrapolado a la decitabina debido a que no existen ensayos clínicos aleatorizados con lo respalden. Además, el coste por año de vida ganado al utilizar la combinación venetoclax-decitabina probablemente sea superior al obtenido en la combinación venetoclax-azacitidina. se considera que no sería rentable utilizar una combinación más cara y además sin que su uso esté respaldado por ensayos clínicos.
- Disponemos de dos **meta-análisis** en red que tienen como objetivo comparar indirectamente la eficacia y seguridad de decitabina y azacitidina en pacientes de edad avanzada con LMA. Aunque estaba justificado llevar a cabo la CI (no se disponen de ECA comparativos de ambos agentes), la búsqueda bibliográfica de los estudios era adecuada, se utilizó una variable común con relevancia clínica y comparador común a la misma posología y duración. Sin embargo, las poblaciones no eran comparables. Estas diferencias podrían haber afectado al riesgo basal. Otra consideración a tener en cuenta es que el resultado del grupo control no fue el mismo en los ECA de azacitidina (16 meses vs 6,5 meses). Por tanto, la superioridad de azacitidina respecto a decitabina no se pudo confirmar con ninguno de los dos estudios y aún se requieren ECA para proporcionar más información sobre eficacia y seguridad de ambos agentes.
- El **beneficio clínico** que presenta la SG, variable principal del ensayo VIALE-A, es estadísticamente significativo y clínicamente relevante.
- Respecto al **análisis de subgrupos**, no se observó heterogeneidad en los subgrupos analizados y los tests de interacción tampoco fueron significativos. Por tanto, el beneficio observado en SG de venetoclax es consistente en todos los subgrupos analizados, independientemente de la edad y de los marcadores moleculares.
- Los pacientes con riesgo citogenético favorable fueron excluidos del ensayo pivotal *VIALE-A* y aunque la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no restringe la indicación a pacientes con perfil citogenético intermedio y adverso debería tenerse en cuenta para el posicionamiento del fármaco.

B. SEGURIDAD

- En pacientes con LMA de nuevo diagnóstico no candidatos a quimioterapia de inducción, el perfil de seguridad de venetoclax y azacitidina es peor comparado con placebo y azacitidina. Destacan los efectos adversos hematológicos.
- Los **efectos adversos más frecuentes** relacionados con el tratamiento en los pacientes que han recibido venetoclax y azacitidina son infecciones (94%), trombocitopenia (46%), estreñimiento (43%), neutropenia (42%), neutropenia febril (42%) y diarrea (41%). En el brazo placebo y azacitidina: infecciones (67%), trombocitopenia (40%), estreñimiento (39%), náuseas (35%), hipopotasemia (28%) y neumonía (27%).
- Los **efectos adversos de grado 3-4** fueron más frecuentes en el brazo de venetoclax y azacitidina (99%) que en el del placebo y azacitidina (97%). Los efectos adversos más frecuentes fueron infecciones, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril, anemia y leucopenia en el brazo venetoclax y

azacitidina; y trombocitopenia, infecciones, neutropenia y neutropenia febril en el brazo placebo y venetoclax.

- Los efectos adversos más graves destacados en el ensayo fueron neutropenia febril y neumonía.
- Teniendo en cuenta que la población incluida era una población relativamente frágil, los efectos adversos fueron manejables.

C. ADECUACIÓN

La adecuación del tratamiento consiste en la administración oral una vez al día de venetoclax. Requiere una titulación de dosis (un comprimido de 100 mg el día 1, dos comprimidos de 100 mg el día 2 y cuatro comprimidos de 100 mg el día 3 y en adelante). No necesita condiciones especiales de conservación. Una vez al mes, durante 7 días, tendría lugar la administración de azacitidina. Esta requiere de su preparación en una campana de flujo laminar. Se puede administrar vía subcutánea.

Las ventajas que supone el tratamiento es que al ser de administración oral es cómodo para paciente, permitiendo el manejo ambulatorio de la azacitidina. Como inconvenientes habría que tener en cuenta los problemas derivados de una mala adherencia al tratamiento (cuatro comprimidos diarios), y que es una terapia de duración indefinida, es decir, hasta toxicidad o progresión, por lo que los costes podrían ser bastantes elevados.

D. COSTE, COSTE INCREMENTAL E IMPACTO PRESUPUESTARIO

Para el cálculo de los costes se ha usado la posología utilizada en el ensayo para la combinación de venetoclax-azacitidina y azacitidina, con una duración de su mediana de supervivencia libre de eventos.

- El coste del primer ciclo de venetoclax-azacitidina por paciente es de 4863,42€ y el del segundo y posteriores es de 5028,52€, ya que hay que tener en cuenta la titulación de dosis al inicio de tratamiento (tras haberle realizado el análisis de sensibilidad). El coste incremental respecto a azacitidina es 44.023,58€.
- Según los datos del estudio VIALE-A y el coste del tratamiento, se ha obtenido un coste económico incremental (CEI) de 102.380,4€ por año de vida ganado.
- Asumiendo una disponibilidad a pagar de 45.000€-55.000€, la combinación venetoclax-azacitidina tendría que reducir su precio entre un 46-56% para alcanzar un valor aceptable.
- Si se tiene en cuenta la profilaxis antifúngica con posaconazol, por cada año de vida ganado el coste adicional estimado es de 41.303,30 €, por lo que la combinación venetoclax-azacitidina tendría un valor aceptable.
- La consideración de la combinación venetoclax-decitabina supondría un coste incremental de 67.971,9€ y probablemente el coste por año de vida ganado sea superior al obtenido por la combinación venetoclax-azacitidina. Venetoclax-decitabina tendría que reducir su precio más del 60% para alcanzar un valor aceptable.
- Se estima que, en un año, en un hospital con una población media de 300.000 habitantes se trataran a 5 pacientes con LMA de nuevo diagnóstico no candidatos a quimioterapia de inducción y supone un impacto económico anual de 220.117 €. El impacto presupuestario sería de un 5,33% de presupuesto anual del servicio de hematología de un hospital de este nivel y un 0,72% del presupuesto global.
- Referente a la citogenética, aunque la indicación no lo especifica, no hay evidencia de beneficio en pacientes con citogenética favorable, ya que el ensayo clínico VIALE-A excluyó a estos pacientes. Se reduciría un 15% el impacto presupuestario si se tuviera en cuenta la citogenética de los pacientes.

E. PROPUESTA DE POSICIONAMIENTO

Venetoclax combinado con azacitidina en pacientes con LMA de nuevo diagnóstico no candidatos a quimioterapia de inducción presentan un beneficio en supervivencia global frente a azacitidina.

El perfil de seguridad de venetoclax-azacitidina es manejable teniendo en cuenta que se trata de una población relativamente frágil. La relación beneficio-riesgo es positiva.

La adecuación de venetoclax-azacitidina con respecto a azacitidina es favorable ya que venetoclax es un fármaco que se administra vía oral, si bien habría que hacer seguimiento de la adherencia.

De acuerdo a los costes y asumiendo una disponibilidad a pagar de 46.000€-56.000€, la combinación venetoclax-azacitidina tendría que reducir su precio entre un 46-56% para alcanzar un valor aceptable.

9.2 Decisión

D-1. SE INCLUYE EN LA GFT “con recomendaciones específicas”.

La combinación venetoclax y azacitidina se considera de primera línea en pacientes con LMA de nuevo diagnóstico no candidatos a quimioterapia de inducción y con riesgo intermedio-alto.

Se incluye en guía considerando que al introducir una nueva indicación su coste disminuirá hasta un nivel que el CEI sea más cercano al del umbral de eficiencia establecido. En caso de que se mantenga el actual coste, se sugiere la posibilidad de un acuerdo de riesgo compartido.

En aquellos pacientes donde se inicie profilaxis antifúngica con posaconazol, sería necesaria una reducción de dosis de venetoclax, y la combinación con azacitidina tendría un coste estimado aceptable.

Venclyxto, en combinación con un agente hipometilante, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico que no son candidatos a recibir quimioterapia intensiva. Restringiéndose su uso a la combinación de venetoclax con el agente hipometilante azacitidina.

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

Pacientes con LMA de reciente diagnóstico no candidatos a quimioterapia de inducción estándar en combinación con azacitidina, que:

- Se consideran no candidatos a quimioterapia de inducción estándar:
 - ≥ 75 años
 - ≥ 18 a 74 años y cumplir algún criterio: antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva, fracción de eyección $< 50\%$, angina estable crónica, capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono del 65% o menos, volumen espiratorio forzado en un segundo de 65% o menos y un ECOG de 2 a 3.
- Esperanza de vida de al menos 12 semanas
- No leucemia promielocítica aguda
- No tener riesgo citogenético favorable (según pautas NCCN)

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Tamamyán G, Kadia T, Ravandi F, Borthakur G, Cortes J, Jabbour E, et al. Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2021 May 3];110:20–34. Available from: [/pmc/articles/PMC5410376/](#)
2. Overview of acute myeloid leukemia in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: [https://ws003.sspa.juntadeandalucia.es:2060/contents/overview-of-acute-myeloid-leukemia-in-adults?search=leucemia mieloide aguda&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://ws003.sspa.juntadeandalucia.es:2060/contents/overview-of-acute-myeloid-leukemia-in-adults?search=leucemia%20mieloide%20aguda&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
3. Leucemia mieloide aguda del adulto | Fundación Josep Carreras contra la Leucemia [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: <https://www.fcarreras.org/es/leucemiamieloideaguda>
4. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, et al. Acute myeloid leukemia, version 3.2019. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 May 3];17(6):721–49. Available from: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/17/6/article-p721.xml>
5. Prognosis of acute myeloid leukemia - UpToDate [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-acute-myeloid-leukemia?search=leucemia mieloide aguda pronostico&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-acute-myeloid-leukemia?search=leucemia%20mieloide%20aguda%20pronostico&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)
6. Ashkan Emadi, Jennie York Law. Leucemia mieloide aguda (LMA) - Hematología y oncología - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. 2020 [cited 2021 May 3]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-cl/professional/hematología-y-oncología/leucemias/leucemia-mieloide-aguda-lma>
7. Montesinos P, Sanz MA. Recomendaciones para el tratamiento de primera línea adaptado al riesgo de la LMA en pacientes de edad menor o igual a 65 años candidatos a quimioterapia intensiva. *Petehema 2014* [Internet]. 2014;1–42. Available from: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/pethema/protocolos/LAM/Recomendaciones_2014_tratamiento_pacientes_mayores_LMA.pdf
8. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*. 1985;103(4):620–5.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia (*Blood* (2016) 127, 20 (2391–2405)) [Internet]. Vol. 128, *Blood*. American Society of Hematology; 2016 [cited 2021 May 3]. p. 462–3. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/128/3/462/1359159/462.pdf>
10. Zeidan AM, Mahmoud D, Kucmin-Bemelmans IT, Alleman CJM, Hensen M, Skikne B, et al. Economic burden associated with acute myeloid leukemia treatment [Internet]. Vol. 9, *Expert Review of Hematology*. Taylor and Francis Ltd; 2016 [cited 2021 May 3]. p. 79–89. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/17474086.2016.1112735>
11. Cheng MJ. Adult Acute Myeloid Leukemia Long-Term Survivors. *J Leuk* [Internet]. 2014 [cited 2021 May 3];02(02). Available from: [/pmc/articles/PMC4167020/](#)
12. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Aug 13 [cited 2021 May 3];383(7):617–29. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2012971>
13. Vives S, Oriol A, Piernas S, Brunet S, Clapés V, Guardia R, et al. Feasibility and efficacy of outpatient therapy with intermediate dose cytarabine, fludarabine and idarubicin for patients with acute myeloid leukaemia aged 70 or older. *Eur J Haematol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2021 May 11];95(6):576–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ejh.12538>
14. Montesinos P, Martínez-Cuadrón D, Lavilla E, Díaz-Mediavilla J, Herrera P, Raimundo G, et al. Intensive (2+5) Or Semi-Intensive (FLUGA) Chemotherapy For Patients With Acute

- Myeloid Leukemia Who Are 70 Years Of Age Or Older. *Blood*. 2013 Nov 15;122(21):2687–2687.
15. Vives S, Martínez-Cuadrón D, Bergua Burgues J, Algarra L, Tormo M, Martínez-Sánchez MP, et al. A phase 3 trial of azacitidine versus a semi-intensive fludarabine and cytarabine schedule in older patients with untreated acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2021;1–12.
 16. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Approved by the ESMO Guidelines Committee: August 2002, last update January 2020. This publication supersedes the previously published version-*Ann Oncol*. 2013;24(suppl 6):vi138-vi143. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2021 May 4];31:697–712. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018>
 17. DiNardo CD, Rausch CR, Benton C, Kadia T, Jain N, Pemmaraju N, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am J Hematol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 May 4];93(3):401–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.25000>
 18. Ram R, Amit O, Zuckerman T, Gurion R, Raanani P, Bar-On Y, et al. Venetoclax in patients with acute myeloid leukemia refractory to hypomethylating agents—a multicenter historical prospective study. *Ann Hematol* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2021 May 11];98(8):1927–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31187237/>
 19. Döhner 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 [Internet]. Vol. 115, *Blood*. American Society of Hematology; 2010 [cited 2021 May 4]. p. 453–74. Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/aml.pdf
 20. Pollyea DA, Bixby D, Perl A, Bhatt VR, Altman JK, Appelbaum FR et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2023 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2023. p. 1–167.
 21. FICHA TECNICA VENCLYXTO 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2021 May 4]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/161138002/FT_161138002.html#5-propiedades-farmacol-gicas
 22. FICHA TECNICA VENCLYXTO 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2023 May 23]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/161138005/FT_161138005.html
 23. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report - Venclyxto. 2021;44(April):1–132. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000690/WC500168976.pdf
 24. FDA grants regular approval to venetoclax in combination for untreated acute myeloid leukemia | FDA [Internet]. [cited 2021 May 4]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-regular-approval-venetoclax-combination-untreated-acute-myeloid-leukemia>
 25. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood* [Internet]. 2020 Jun 11 [cited 2021 May 4];135(24):2137–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219442/>
 26. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2021 May 11];28(4):562–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20026804/>
 27. 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* [Internet]. 2015 Jul 16 [cited 2021 May

- 3];126(3):291–9. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/126/3/291/1390433/291.pdf>
28. Döhner H, Lübbert M, Fiedler W, Fouillard L, Haaland A, Brandwein JM, et al. Randomized, phase 2 trial of low-dose cytarabine with or without volasertib in AML patients not suitable for induction therapy. *Blood* [Internet]. 2014 Aug 28 [cited 2021 May 11];124(9):1426–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25006120/>
 29. Pollyea DA, Bixby D, Perl A, Bhatt VR, Altman JK, Appelbaum FR, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 May 4];19(1):16–27. Available from: <https://education>.
 30. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2670–7.
 31. Lin TL, Strickland SA, Fiedler W, Walter RB, Hou J-Z, Roboz GJ, et al. Phase Ib/2 study of venetoclax with low-dose cytarabine in treatment-naive patients age ≥ 65 with acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*. 2016 May 20;34(15_suppl):7007–7007.
 32. Döhner H, Lübbert M, Fiedler W, Fouillard L, Haaland A, Brandwein JM, et al. Randomized, phase 2 trial of low-dose cytarabine with or without volasertib in AML patients not suitable for induction therapy. *Blood* [Internet]. 2014 Aug 28 [cited 2021 May 10];124(9):1426–33. Available from: www.clinicaltrials.gov
 33. Sun X, Ioannidis JPA, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to use a subgroup analysis users' guides to the medical literature [Internet]. Vol. 311, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2014 [cited 2021 May 24]. p. 405–11. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 34. Kiesewetter B, Cherny NI, Boissel N, Cerisoli F, Dafni U, De Vries EGE, et al. EHA evaluation of the ESMO—Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 (ESMO-MCBS v1.1) for haematological malignancies. *ESMO Open*. 2020 Jan 1;5(1):e000611.
 35. Escala de magnitud de beneficio clínico de la ESMO | Formularios de evaluación v1.1 [Internet]. [cited 2021 May 10]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>
 36. Wen B, You W, Yang S, Du X. Indirect comparison of azacitidine and decitabine for the therapy of elderly patients with acute myeloid leukemia: A systematic review and network meta-analysis [Internet]. Vol. 9, *Experimental Hematology and Oncology*. BioMed Central Ltd.; 2020 [cited 2021 May 11]. p. 1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40164-020-00160-8>
 37. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Jul 20 [cited 2021 May 10];30(21):2670–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22689805/>
 38. Ortega A, Fraga MD, Alegre-Del-Rey EJ, Puigventós-Latorre F, Porta A, Ventayol P, et al. A checklist for critical appraisal of indirect comparisons [Internet]. Vol. 68, *International Journal of Clinical Practice*. Blackwell Publishing Ltd; 2014 [cited 2021 May 16]. p. 1181–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijcp.12487>
 39. Liu W, Zhou Z, Chen L, Wang X. Comparison of Azacitidine and Decitabine in Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia: A Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. 2021 [cited 2021 May 11]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33716056/>
 40. Vives Polo S, Martínez-Cuadrón D, Bergua J et al. Flugaza trial: a phase III randomized, open label study comparing azacitidine versus fludarabine and cytarabine (Fluga Scheme) in elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia [conference abstract]. *HemaSphere* [Internet]. 2020 [cited 2021 May 16];4:231–2. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294473/susana.vives.polo.flugaza.trial.a.phas>

- e.iii.randomized.open.label.study.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Ace_id%3D1766%2Asearch%3Dacute+myeloid+leukemia+
41. De Comision Permanente, Farmacia. Informe de Posicionamiento Terapéutico de venetoclax (Venclyxto®) en combinación con hipometilante en pacientes diagnosticados de LMA no candidatos a quimioterapia intensiva. 2023;1–11.
 42. Haute Autorité de Santé - VENCLYXTO (vénétoclax) (Leucémie Aiguë Myéloïde) [Internet]. [cited 2023 May 23]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3284614/fr/venclyxto-venetoclax-leucemie-aigue-myeloide
 43. Committee FJ, Directive P, Xii A, Assessment B, Products M, Ingredients NA. Courtesy translation – only the German version is legally binding. 2021;2009(49):1–9.
 44. Overview | Venetoclax with azacitidine for untreated acute myeloid leukaemia when intensive chemotherapy is unsuitable | Guidance | NICE.
 45. Pollyea DA. Acute myeloid leukemia drug development in the post-venetoclax era [Internet]. Vol. 94, American Journal of Hematology. Wiley-Liss Inc.; 2019 [cited 2021 May 12]. p. 959–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j>
 46. Aldoss I, Marcucci G. More options for older patients with acute myeloid leukemia: Venetoclax in combination with low dose cytarabine [Internet]. Vol. 8, Chinese Clinical Oncology. AME Publishing Company; 2019 [cited 2021 May 12]. p. 25–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/cco.2019.09.03>
 47. Ossenkoppele G, Vyas P. BCL-2 Inhibitor and Conventional Chemotherapy Combinations for Acute Myeloid Leukemia: Shifting from the Unfit to the Fit Patient with AML. Vol. 38, Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology; 2020. p. 3461–3.
 48. Schiffer CA. Promoting Apoptosis with Venetoclax — A Benefit for Older Patients with AML. N Engl J Med [Internet]. 2020 Aug 13 [cited 2021 May 12];383(7):677–9. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe2023326>
 49. Uptodate. Acute myeloid leukemia: Management of medically-unfit adults - UpToDate [Internet]. 2020 [cited 2021 May 16]. Available from: [https://ws003.sspa.juntadeandalucia.es:2060/contents/acute-myeloid-leukemia-management-of-medically-unfit-adults?search=leucemia mieloide aguda&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8](https://ws003.sspa.juntadeandalucia.es:2060/contents/acute-myeloid-leukemia-management-of-medically-unfit-adults?search=leucemia%20mieloide%20aguda&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8)
 50. Patel KK, Zeidan AM, Shallis RM, Prebet T, Podoltsev N, Huntington SF. Cost-effectiveness of azacitidine and venetoclax in unfit patients with previously untreated acute myeloid leukemia. Blood Adv [Internet]. 2021 Feb 23 [cited 2021 May 17];5(4):984–1002. Available from: <http://ashpublications.org/bloodadvances/article-pdf/5/4/994/1800318/advancesadv2020003902.pdf>
 51. VALLEJO-TORRES, L., García-Lorenzo B, Rivero-Arias O, Pinto-Prades JL S-AP. Disposición a pagar de la sociedad española por un Año de Vida Ajustado por Calidad. Madrid Minist Sanidad, Serv Soc e Igualdad St Cruz Tenerife Serv Canar la Salud [Internet]. 2016; Available from: https://redets.mscbs.gob.es/documentos/SESCS_2016_DAP_AVAC.pdf
 52. INE. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. [cited 2021 May 23]. Available from: <https://www.ine.es/>
 53. Espa EG, Mielobl L, Espa P, Lma L, Espa G, Mielobl L, et al. Workshop anual.Casos de leucemia mieloide aguda en España. 2020.
 54. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: A meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. Lancet Oncol [Internet]. 2014 [cited 2021 May 26];15(9):986–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25008258/>
 55. Ganser A, Heuser M. Therapy-related myeloid neoplasms [Internet]. Vol. 24, Current Opinion in Hematology. Lippincott Williams and Wilkins; 2017 [cited 2021 May 26]. p. 152–8. Available from: https://journals.lww.com/co-hematology/Fulltext/2017/03000/Therapy_related_myeloid_neoplasms.12.aspx
 56. Tsai CH, Hou HA, Tang JL, Liu CY, Lin CC, Chou WC, et al. Genetic alterations and their clinical implications in older patients with acute myeloid leukemia. Leukemia [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 May 26];30(7):1485–92. Available from: www.nature.com/leu

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

- Nombre y apellidos: Ana Peláez Bejarano
- Institución en la que trabaja: Hospital Juan Ramón Jiménez
- Institución que le vincula al informe: GHEMA

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a
- 2-Tutor/a
- 3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar): SI NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar): SI NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– Nombre y apellidos: **Ernesto Sánchez Gómez**

– Institución en la que trabaja: **Hospital Juan Ramón Jiménez**

– Institución que le vincula al informe: **GHEMA**

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

Tabla 5.2.b.1

Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)

Evaluaciones del riesgo de sesgo

DiNardo C, Jonas B, Pullarkat V et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* (2020) 383(7) 617-629. (VIALE-A).

Ítem	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	Cita "This phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted to evaluate the efficacy and safety of azacitidine plus venetoclax, as compared with azacitidine plus placebo (the control regimen). Eligible patients were assigned, in a 2:1 ratio, either to the azacitidine-venetoclax group or to the control group. Interactive Response Technology (IRT) will be utilized to register (screen and randomize) subjects on study. Screening numbers will be a unique 5 – digit number and will begin with 10001 with the first three digits representing the investigative site, and the last two digits representing the subjects at that site"	Ensayo randomizado con método definido	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Cita "Once screening procedures are complete and eligibility is confirmed, subjects will be randomized using a 2:1 ratio to one of the following two arms: <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: Venetoclax plus Azacitidine • Arm B: Placebo plus Azacitidine" After meeting the eligibility criteria, subjects will be enrolled via Interactive Response Technology (IRT) into a treatment arm. All subjects will begin study drugs (investigational product and reference therapy) on Cycle 1 Day 1. Subjects in Arm A will receive venetoclax orally QD plus Azacitidine (SC or IV) QD beginning on Cycle 1 Day 1. Venetoclax should be taken within 30 minutes after completion of a meal (preferably breakfast). Subjects in Arm B will receive placebo orally QD plus Azacitidine (SC or IV) QD beginning on Cycle 1 Day 1. Placebo should be taken within 30 minutes after completion of a meal (preferably breakfast). Subjects will receive Azacitidine for 7 days of each cycle, beginning on Day 1 of each cycle. The IRT will assign kit of venetoclax/placebo to be dispensed to a subject. Prior to each drug dispensation, site personnel must contact IRT for kit number assignment. Venetoclax/placebo cannot be dispensed without contacting the IRT".	Brazo experimental y brazo control no se distinguen. Probablemente se realice con ocultación.	Bajo riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Cita "The Investigator, the study site personnel, and the subject will remain blinded to each subject's treatment with venetoclax/placebo throughout the course of the study. All subjects will be treated with open-label azacitidine. The IRT system can provide access to blinded subject treatment information during the study if identification of the study drug is required for medical emergency, i.e., situation in which the knowledge of the specific blinded treatment will affect the immediate management of the subject/subject's conditions (e.g., antidote is available)."	Brazo experimental y brazo control no se distinguen. Doble ciego.	Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	Cita "An Data for Independent Data Monitoring Committee (IDMC) will review safety and efficacy data for this study in an un-blinded fashion and provide recommendations to AbbVie as per the IDMC charter. Details of the IDMC, including IDMC membership, which will include individuals with experience in treatment of patients with AML, and	Un comité independiente revisa los datos de la seguridad y eficacia del estudio.	Bajo riesgo

	member responsibilities, will be outlined in the IDMC Charter. Aggregate clinical safety data will be reviewed on a real-time basis throughout the course of the study".		
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Cita: "An Independent Review Committee (IRC) will evaluate response and disease progression." "An independent data and safety monitoring committee reviewed unblinded safety data and provided recommendations for continuation or termination of the trial".	Un comité independiente revisa los datos de la seguridad y eficacia del estudio.	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Cita: "In an intention-to-treat analysis, which included all patients who underwent randomization, the same conclusions were reached" "All patients who received at least one dose of either azacitidine or venetoclax were included in the safety analysis"	Para la eficacia se realiza un análisis por intención de tratar en el que se incluyen a todos los pacientes desde la aleatorización. En la seguridad se analizan los resultados de los pacientes que al menos recibieron una dosis.	Bajo riesgo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	Cita: "The primary end point was overall survival will be defined as the number of days from the date of randomization to the date of death. Subjects that have not died will be censored at the last known date to be alive." "For this protocol, overall survival is an efficacy endpoint. Deaths that occur during the protocol specified adverse event collection period that are attributed by the investigator solely to progression of AML should be recorded only on the Death eCRF and the Study Completion Form eCRF. All other on-study deaths, regardless of relationship to study drug, must be recorded on the Adverse Event eCRF and immediately reported to the Sponsor."	No hay notificación selectiva	Bajo riesgo
Otros sesgos			

Tabla 5.2.b.1

Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)

Evaluaciones del riesgo de sesgo

Wei AH, Montesinos P, Ivanov V. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood (2020) 135 (24): 2137–2145 (VIALE-C).

Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	Cita: "This is a randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter trial evaluating efficacy and safety of venetoclax co-administered with low dose cytarabine versus low dose cytarabine co administered with placebo in treatment naïve patients with Acute Myeloid Leukemia who are ineligible for intensive chemotherapy."	Ensayo randomizado con método definido	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Cita: "Once screening procedures are complete and eligibility is confirmed, subjects will be randomized using a 2:1 ratio to one of the following two arms: <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: Venetoclax plus LDAC • Arm B: Placebo plus LDAC" "Interactive Response Technology (IRT) will be utilized to register (screen and randomize) subjects on study. The site will contact the IRT to obtain a screening (subject) number once the subject has signed the informed consent and a study-specific	Brazo experimental y brazo control no se distinguen. Probablemente se realice con ocultación.	Bajo riesgo

	<p>procedure has been performed.” “The site will contact the IRT to complete the randomization process and obtain study drug assignment.” “Subjects will receive a separate unique randomization number that will be automatically recorded in the eCRF through the IRT system. This randomization number will be used only by AbbVie for loading the treatment schedule into the database.”</p>		
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Cita: “All AbbVie personnel with direct oversight conduct and management of the trial (with the exception of AbbVie Clinical Drug Supply Management and AbbVie Pharmacovigilance Team), the Investigator, the study site personnel, and the subject will remain blinded to each subject's treatment with venetoclax/placebo throughout the course of the study.”	Brazo experimental y brazo control no se distinguen. Doble ciego.	Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	Cita: “An Data for Independent Data Monitoring Committee (IDMC) will review safety and efficacy data for this study in an un-blinded fashion and provide recommendations to AbbVie as per the IDMC charter. Details of the IDMC, including IDMC membership, which will include individuals with experience in treatment of patients with AML, and member responsibilities, will be outlined in the IDMC Charter.”	Un comité independiente revisa los datos de la seguridad y eficacia del estudio.	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Cita: “An Independent Review Committee (IRC) will evaluate response and disease progression”	Un comité independiente revisa los datos de la seguridad y eficacia del estudio.	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Cita: “Full Analysis set: All randomized subjects” “All protocol-related serious adverse events and nonserious adverse events must be collected from the signing of the study specific informed consent until study drug administration”	Se analizan todos los sujetos aleatorizados. En la seguridad se analizan los resultados de los pacientes que al menos recibieron una dosis.	Bajo riesgo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	Cita: “The primary end point was overall survival will be defined as the number of days from the date of randomization to the date of death. Subjects that have not died will be censored at the last known date to be alive.” “For this protocol, overall survival is an efficacy endpoint. Deaths that occur during the protocol specified adverse event collection period that are attributed by the investigator solely to progression of AML should be recorded only on the Death eCRF and the Study Completion Form eCRF. All other on-study deaths, regardless of relationship to study drug, must be recorded on the Adverse Event eCRF and immediately reported to the Sponsor.	No hay notificación selectiva	Bajo riesgo
Otros sesgos			
Inclusión de un grupo de pacientes con tratamiento con HMA	En el estudio se incluyen un 20% de pacientes que han recibido previamente tratamiento con HMA (azacitidina o decitabina).		Alto riesgo
Inclusión de pacientes con perfil citogenético favorable	En el estudio se incluyen pacientes con perfil citogenético favorable		Alto riesgo

5.2.b.2 Tabla 3

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO

DiNardo C, Jonas B, Pullarkat V et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* (2020) 383(7) 617-629. (Viale-a).

	SI/NO	JUSTIFICAR
--	-------	------------

¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	El tratamiento comparador es el adecuado puesto que es el tratamiento en primera línea actualmente en pacientes con las características estudiadas.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	En los pacientes estudiados aumenta la SG y la tasa de remisión completa compuesta de manera significativa en el brazo de venetoclax.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Las variables principales utilizadas son la SG y la tasa de remisión completa compuesta, ambas variables finales. Como variables secundarias se mide la SLEE.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Los criterios de inclusión y exclusión son adecuados.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	Los resultados pueden aplicarse a la práctica clínica dado que la muestra estudiada es representativa de la población.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

5.2.b.2 Tabla 3

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO

Wei AH, Montesinos P, Ivanov V. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood (2020) 135 (24): 2137–2145 (VIALE-C).

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	El tratamiento comparador es el adecuado puesto que es el tratamiento en primera línea actualmente en pacientes con las características estudiadas.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	A pesar de que en el análisis primario la variable principal, SG, no fue significativa, el seguimiento adicional de 6 meses sí mostró un aumento significativo de la SG en el brazo de venetoclax.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La variable principal utilizada es la SG, que es una variable final. Como variables secundarias se miden la SLE y la y la tasa de remisión completa compuesta.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Los criterios son adecuados, sin embargo, incluyen pacientes que han sido tratados previamente con hipometilantes y un pequeño porcentaje de pacientes con perfil citogenético favorable, lo que supone sesgos.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	Los resultados pueden aplicarse a la práctica clínica dado que la muestra estudiada es representativa de la población.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES

Alegaciones al borrador público de: MEDICAMENTO en INDICACIÓN		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
María Gómez de Salazar Cordero. Acceso al Mercado. AbbVie	Apartado 4.5. Los criterios de decisión del tratamiento de CMM vienen definidos por tratamientos previos, expresión de HER2+, y receptores hormonales. En mujeres con HER2+, la 2ª y 3ª línea vendría definida según la combinación de trastuzumab con quimioterapia que ha recibido en la anterior (por ejemplo, trastuzumab+paclitaxel y trastuzumab+vinorelbina).	Hemos añadido trastuzumab+capecitabina, único esquema del que hemos encontrado un ensayo clínico para valorar su posible uso tras fallo a quimioterapia previa con trastuzumab. No parece que la limitada experiencia disponible hasta el momento pueda apoyar el uso de este tratamiento en pacientes con enfermedad metastásica.
María Gómez de Salazar Cordero. Acceso al Mercado. AbbVie	Guías ESMO. "Si bien considera venetoclax en combinación con azacitidina, decitabina o citarabina a bajas dosis, se insta a esperar los resultados de los ensayos antes de recomendar su uso." Cuando las guías ESMO se publicaron (marzo 2020) los datos del estudio Viale-A todavía no se habían publicado (agosto 2020) (1). Por ello, se sugiere incluir que el posicionamiento de venetoclax en estas guías podría cambiar con la nueva actualización que incluya los datos del Viale-A.	Según la sugerencia, se ha añadido el siguiente párrafo (página 8) "Si bien habría que tener en cuenta que la última actualización publicada de la guía ESMO es de marzo 2020. Cabría esperar que a la luz de los resultados del ensayo VIALE-A, en la nueva actualización de la guía ESMO se modificara el posicionamiento de venetoclax"
María Gómez de Salazar Cordero. Acceso al Mercado. AbbVie	Guías EUROPEAN LEUKEMIA NET (ENL). "Esta guía no recoge la utilización de venetoclax dentro de sus recomendaciones de tratamiento." Conviene aclarar que estas guías no recogen la utilización de venetoclax dentro de sus recomendaciones porque estas guías llevan sin actualizarse desde 2017 y el estudio Viale-A comenzó en diciembre de 2016 (2).	Se ha añadido la apreciación de "última actualización 2017" (página 8).
María Gómez de Salazar Cordero. Acceso al Mercado. AbbVie	Las guías NCCN presentadas en el borrador ("NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukaemia. Versión 2. 2021") no corresponden con las de la última versión: v3.02021 (3). Se sugiere actualizar las guías NCCN con la última versión donde se incluyen Ven+Aza y Ven+Deci como opción preferente para pacientes sin mutaciones y también para pacientes con mutaciones IDH1/2 y FLT3 (Ven+Aza categoría 1).	Acorde a la sugerencia se ha actualizado el algoritmo de tratamiento de la guía NCCN según última versión (v 2.2021), así como la apreciación de recomendación de venetoclax en pacientes sin mutación o con ellas (IDH1/2 o FLT3) (página 8).
María Gómez de Salazar Cordero. Acceso al Mercado. AbbVie	Pag. 14 Tabla 5.2 Hay una errata en la p de la mediana de la supervivencia global (p=0,001). Se sugiere corregir por el valor correcto p<0,001)	Acorde a la sugerencia se ha corregido la p de la mediana de la supervivencia global a p<0,001.
María Gómez de Salazar Cordero. Acceso al Mercado. AbbVie	Pag. 16. "La tasa de remisión completa compuesta, variable principal del estudio, se alcanzó en un 66,4% (IC95%: 60,6-71,9) de los pacientes en el brazo experimental vs 28,8% (IC95%: 21,1-36,6) del grupo control. Respecto a las variables secundarias del estudio, alcanzaron remisión completa el 36,7% (IC95%:31,1-42,6) de la pacientes del grupo experimental vs 17,9% (IC95%:12,1-25,2) del grupo control. Hubo independencia de transfusiones sanguínea en el 59,8% (IC95%: 53,9-65,5) de los pacientes del grupo experimental vs 35,2% (IC95%: 27,4-43,5) del grupo control." Aunque en la tabla están indicados los valores estadísticos (p) de las variables medidas en el estudio se sugiere que estos datos también se incluyan en el texto.	Acorde a la sugerencia se ha añadido el valor de p, en el texto, a cada una de las variables secundarias (página 16).
María Gómez de Salazar Cordero. Acceso al Mercado. AbbVie	Pag. 16. "En relación a los resultados informados por los pacientes, no hubo diferencias en términos de reducción de cansancio ni mejora global en la calidad de vida, entre brazo experimental y control." Aunque el deterioro de calidad de vida de 7,2 meses no fue estadísticamente significativo y ya que se habla del cansancio pero no del resto de variables incluidas en el cuestionario de calidad de vida como estado funcional y agudeza visual se sugiere sustituir esta frase por la siguiente: La combinación de Ven+Aza retrasó el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud 7,2 meses frente Aza+Pbo (16,5 meses vs 9,3 meses, HR 0,81 IC 95%: 0,55-1,18; p=0,06) según la escala EORT QLQ-C30 GHS QoL. Estas mejoras de retraso en el deterioro de calidad de vida fueron estadísticamente significativas en el estado funcional (retraso del deterioro 3,5 meses, EORTC QLQ-C30 PF, 9,7 meses Ven	No se acepta sugerencia ya que estos resultados no figuran en el ensayo clínico VIALE-A.

	+ Aza vs 6,2 meses Aza + Pbo, HR 0,63 IC 95%: 0,45–0,88; p<0,01) y la agudeza visual del paciente (retrasó el deterioro 6,8 meses. EORTC QLQ-C30 PF, 10,7 meses Ven + Aza vs 3,9 meses Aza + Pbo, HR 0,55 IC 95%: 0,39–0,77; p<0,001) (2).	
María Gómez de Salazar Cordero. Acceso al Mercado. AbbVie	Pag.17 Tabla 5.2. Los datos recogidos en la tabla, así como el texto que le continúa (Pag. 18-21) corresponden a los resultados del estudio Viale-C (venetoclax en combinación con LDAC). Puesto que no se ha obtenido en Europa la aprobación de esta indicación se sugiere sustituir esta tabla por los datos del estudio M14-358 (venetoclax en combinación con azacitidina o decitabina)	No se acepta la sugerencia ya que uno de los objetivos del informe es evaluar los ensayos clínicos aleatorizados que estudian el fármaco, a pesar de no haber obtenido la indicación en Europa. Por otro lado, el estudio M14-358 es un estudio de soporte fase I. En ningún caso los datos de este tipo de estudio podrían sustituir a los de un ensayo aleatorizado como es el VIALE-C.
María Gómez de Salazar Cordero. Acceso al Mercado. AbbVie	Pag. 32. "Los efectos adversos más graves fueron neutropenia febril y neumonía". Se propone añadir a esta frase: pese a haber más casos de neutropenia febril en el brazo experimental esta no se vio reflejada en un mayor número de infecciones (20% en el brazo de Ven+Aza vs 25% en el brazo de Aza+Pbo) (1). Adicionalmente, en la Tabla de seguridad del Viale-A hay erratas y se propone corregirlas: EA hematológicos \geq grado 3 (233 (82%) de Ven+Aza); EA de todos los grados (diarrea Aza+Pbo 48 (33%), hipopotasemia 84 (30%) brazo Ven+Aza vs 33 (23%))	En primer lugar, no se aceptar incluir la frase de "pese a haber más casos de neutropenia febril en el brazo experimental esta no se vio reflejada en un mayor número de infecciones (20% en el brazo de Ven+Aza vs 25% en el brazo de Aza+Pbo)". El motivo es que el objetivo de ese párrafo es describir las reacciones adversas más graves. En segundo lugar, se han corregido todas las erratas mencionadas.
María Gómez de Salazar Cordero. Acceso al Mercado. AbbVie	Pag. 32. Las reacciones adversas presentadas del estudio M14-358 corresponden a las de todo el estudio (ven+ Aza y Ven+Deci). Se propone incluir sólo Ven+Deci de acuerdo con la publicación de Pollyea et al. 2020	No se acepta la propuesta ya que la combinación venetoclax+decitabina no tiene ensayo aleatorizado fase III.
María Gómez de Salazar Cordero. Acceso al Mercado. AbbVie	Pag. 35. Hay erratas en el texto de seguridad y se propone corregirlas: infecciones de Ven+Aza son 84% no 94%. También se propone incluir porcentajes de todos los EAs mencionados en el texto, así como corregir placebo y venetoclax por placebo y azacitidina. También debe incluirse neumonía como EA más frecuente en el brazo control (el porcentaje es de 25% y debería incluirse antes que neutropenia febril (19%)).	-Se ha corregido la errata de porcentaje de infecciones en brazo ven+aza. -No se incluye porcentajes por no duplicar información (ya están en la tabla). -Se ha incluido neumonía como EA más frecuente en el brazo control.
María Gómez de Salazar Cordero. Acceso al Mercado. AbbVie	Pag. 37. Tabla Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s. Hay erratas en la fila de coste tratamiento completo de la columna Ven+Aza y Ven+Deci. De acuerdo con los cálculos y costes presentados del primer ciclo y los siguientes, y de acuerdo con la duración de tratamiento (9,8 meses) los resultados deberían ser: o Ven+Aza: coste C1 + coste C2x8,8 meses= (2403,94€+5293,68€) + (2691,64€x8,8m + 5293,68€x8,8m) = 77.968,436 € o Ven+Deci: coste C1 + coste C2x8,8 meses= (4634,6€+5754€) + (4922,3€x8,8m + 5754€x8,8m) = 104.340,04 € Con estos nuevos costes se propone actualizar también la fila de coste global y de coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia.	Las erratas han sido corregidas
María Gómez de Salazar Cordero. Acceso al Mercado. AbbVie	Pag. 38. Tabla Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s. Análisis de sensibilidad. Hay erratas en la fila de coste tratamiento completo de la columna Ven+Aza y Ven+Deci. De acuerdo con los cálculos y costes presentados del primer ciclo y los siguientes, y de acuerdo con la duración de tratamiento (9,8 meses) los resultados deberían ser: o Ven+Aza: coste C1 + coste C2x8,8 meses= (1836,62€+3026,8€) + (2001,7€x8,8m + 3026,8€x8,8m) = 49.114,22 € o Ven+Deci: coste C1 + coste C2x8,8 meses= (4265€+3290€) + (4429,5€x8,8m + 3290€x8,8m) = 75.486,6 € Con estos nuevos costes se propone actualizar también la fila de coste global y de coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia.	Las erratas han sido corregidas
	Pag. 41. Tabla Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables continuas. Se propone actualizar la tabla conforme a los resultados presentados en el punto anterior: o Coste incremental: 44.024,35€. o CEI (IC95%): 44.024,35€/0,43 años= 102.382,209€ Con este nuevo resultado se propone corregir el texto que hace referencia coste adicional estimado por cada año de vida	Las erratas han sido corregidas.

	ganado. Así como el texto correspondiente a la combinación de venetoclax y decitabina.	
María Gómez de Salazar Cordero. Acceso al Mercado. AbbVie	<p>Pag. 41. "Asumiendo que no hubiera descenso ni diferencias de calidad de vida, y pendientes de incorporar otros datos de costes por causas distintas al fármaco, con una estimación aproximada para una disponibilidad a pagar de 21.000€-24.000€ (45) la combinación venetoclax-azacitidina tendría que reducir su precio entre un 77-80% para alcanzar un valor aceptable." Se sugiere actualizar el porcentaje de reducción de precio para el umbral 21.000€-24.000€ de acuerdo con los nuevos precios sugeridos en los apartados anteriores. Además, se sugiere mencionar que el tratamiento de venetoclax-azacitidina cumple los criterios de tratamiento al final de la vida de acuerdo con el NICE (1). Por ello, y de acuerdo con lo establecido en la Guía Práctica del Programa Madre de GENESIS (2) en el análisis de sensibilidad de disponibilidad a pagar tendría que aumentarse el umbral superior a 50.000€. Se sugiere considerar este umbral superior a la hora de elaborar el apartado de disponibilidad a pagar.</p>	De acuerdo a lo sugerido se ha modificado este aspecto, en la página 41

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.