



## **Recomendaciones para el tratamiento de primera línea adaptado al riesgo de la LMA en pacientes candidatos a quimioterapia intensiva (no NPM1 no CBF no MPAL)**

### **Comité Científico y de Redacción**

Lorenzo Algarra, H. General Universitario, Albacete, [hemato78@hotmail.com](mailto:hemato78@hotmail.com)

Cristina Gil-Cortés, H. General Balmis, Alicante, [gil\\_cricor@gva.es](mailto:gil_cricor@gva.es)

Amaia Balerdi, Hospital de Cruces, Bilbao, [amaia.balerdimalcorra@osakidetza.eus](mailto:amaia.balerdimalcorra@osakidetza.eus)

Jorge Labrador, H. Universitario de Burgos, Burgos, [jlabradorg@saludcastillayleon.es](mailto:jlabradorg@saludcastillayleon.es)

Juan Bergua, H. San Pedro de Alcántara, Cáceres, [jmberguaburg@gmail.com](mailto:jmberguaburg@gmail.com)

Raimundo García, H. General Universitario de Castellón, [raigarbo@gmail.com](mailto:raigarbo@gmail.com)

Josefina Serrano, H. Reina Sofía, Córdoba, [josefina.serrano@iname.com](mailto:josefina.serrano@iname.com)

José Ángel Raposo Puglia, H.U. Puerta del Mar, Cádiz, [josea.raposo.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:josea.raposo.sspa@juntadeandalucia.es)

Carlos Rodríguez-Medina, H. Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, [hematocritico@yahoo.es](mailto:hematocritico@yahoo.es)

Pilar Martínez Sánchez, H.U. 12 de Octubre, Madrid, [mpmartinezsa@yahoo.es](mailto:mpmartinezsa@yahoo.es)

Pilar Herrera, H.U. Puerta de Hierro, Madrid, [pherrera.hrc@gmail.com](mailto:pherrera.hrc@gmail.com)

Juan Manuel Alonso -Domínguez, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, [juan.adominguez@fjd.es](mailto:juan.adominguez@fjd.es)

Marta Polo Zarzuela, H. Clínico San Carlos, Madrid, [marta.polo@salud.madrid.org](mailto:marta.polo@salud.madrid.org)

Manuel Barrios Garcia, H.U. Carlos Haya, Málaga; [barriosmanolo1@gmail.com](mailto:barriosmanolo1@gmail.com)

María Luz Amigo, H. Morales Messeguer, Murcia, [mluzamigo@yahoo.es](mailto:mluzamigo@yahoo.es)

Teresa Bernal, H. Central de Asturias, Oviedo, [bernalcastillo@gmail.com](mailto:bernalcastillo@gmail.com)

Ana Alfonso Piérola, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, [aalfonso@unav.es](mailto:aalfonso@unav.es)

Mercedes Colorado, H.U. Marqués de Valdecilla, Santander, [mercedes.colorado@scsalud.es](mailto:mercedes.colorado@scsalud.es)

Manuel Pérez-Encinas, H.U. Santiago de compostela, [Manuel.Mateo.Perez.Encinas@sergas.es](mailto:Manuel.Mateo.Perez.Encinas@sergas.es)

Eduardo Rodríguez-Arbolí, H.U. Virgen del Rocío, Sevilla, [edurodarb@gmail.com](mailto:edurodarb@gmail.com)

María Isabel Gómez-Roncero, H.U. de Toledo, [mgroncero@sescam.jccm.es](mailto:mgroncero@sescam.jccm.es)

Rebeca Rodríguez-Veiga, H. Universitari i Politècnic La Fe, València, [rodriguez\\_reb@gva.es](mailto:rodriguez_reb@gva.es)



Isabel Cano-Ferri, H. Universitari i Politècnic La Fe, València, [isabel\\_cano@iislafe.es](mailto:isabel_cano@iislafe.es)

Rebeca Cuello Garcia, Hospital Clínico de Valladolid, [rcuellogarcia@gmail.com](mailto:rcuellogarcia@gmail.com)

Mayte Olave, H. Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, [tolave@salud.aragon.es](mailto:tolave@salud.aragon.es)

#### **Coordinador Clínico**

Pau Montesinos, H. Universitari i Politècnic La Fe, València, [montesinos\\_pau@gva.es](mailto:montesinos_pau@gva.es)

#### **Coordinadores de Laboratorio**

Claudia Sargas Simarro, H. Universitari i Politècnic La Fe, València, [claudia\\_sargas@iislafe.es](mailto:claudia_sargas@iislafe.es)

Rosa Ayala, H.U. 12 de Octubre, Madrid, [rayaladiaz12@gmail.com](mailto:rayaladiaz12@gmail.com)

Bruno Paiva, CIMA, Pamplona, [bpaiva@unav.es](mailto:bpaiva@unav.es)

#### **Coordinadora Biometría**

Pilar Lloret, H. Universitari i Politècnic La Fe, València, [pilar\\_lloret@iislafe.es](mailto:pilar_lloret@iislafe.es)

**Esta guía terapéutica ha sido acordada y aprobada por el Grupo PETHEMA**

**Se trata de una enmienda respecto a la anterior versión del protocolo LMA-FLOW**

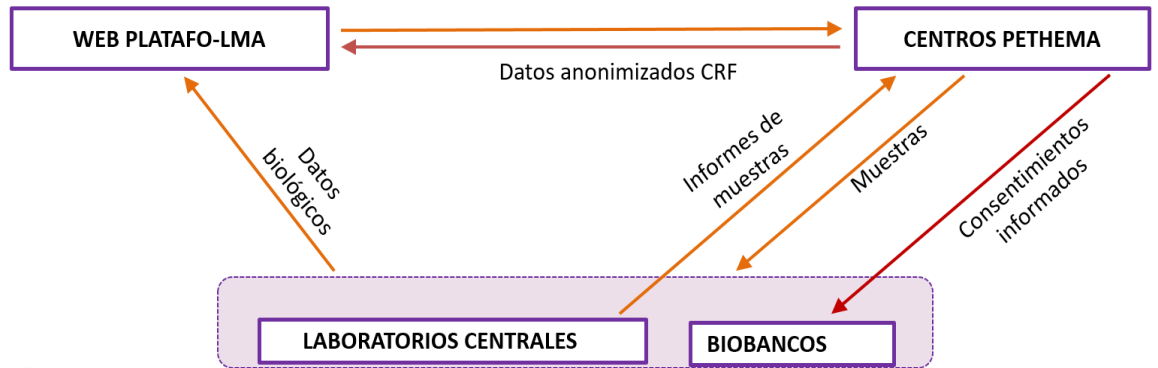
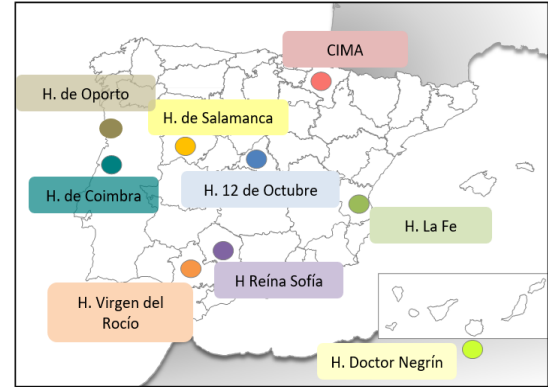
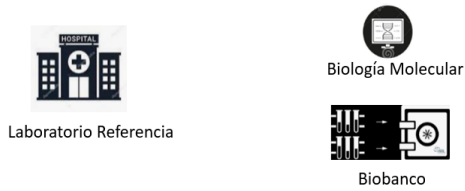
**Enmienda 7 de Enero de 2026**



**ESQUEMA PROTOCOLO TRASLACIONAL PLATAFO-LMA**

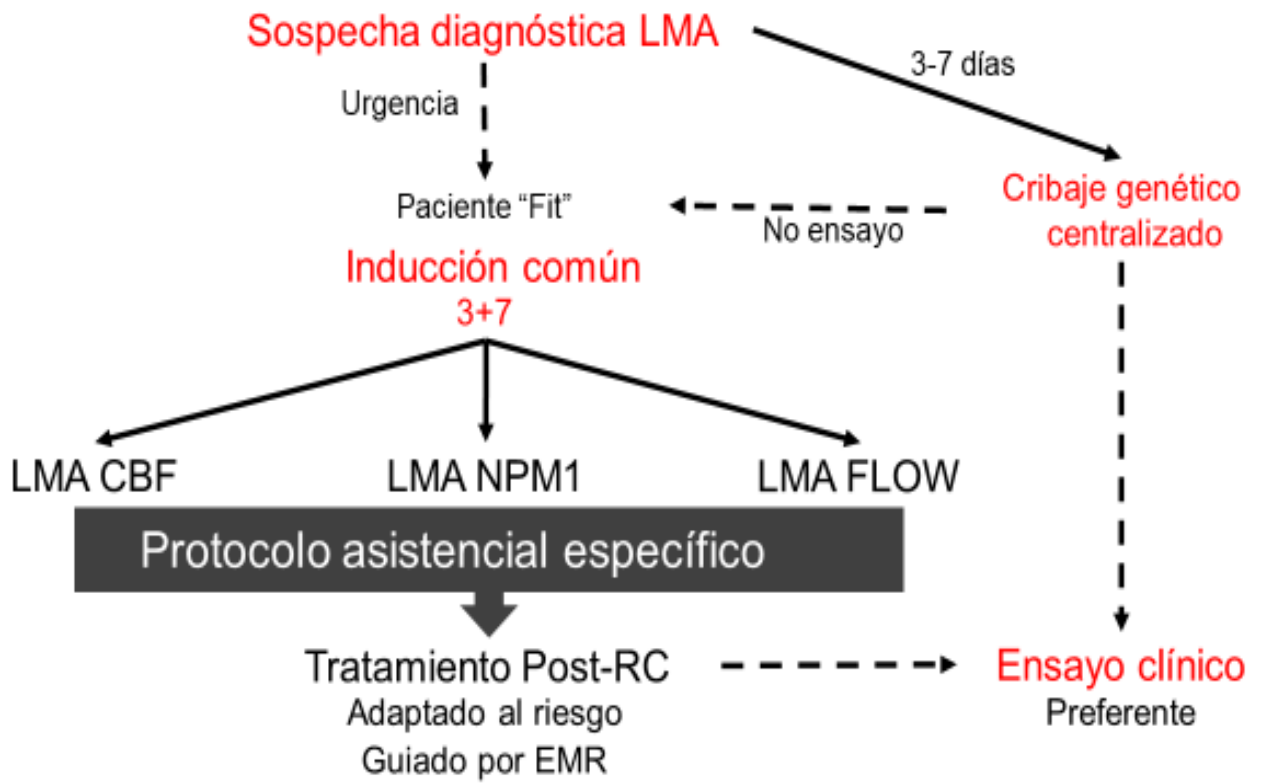
**PLATAFO-LMA ([www.platafolma.org](http://www.platafolma.org))**

Plataforma de diagnóstico y seguimiento para realizar una caracterización biológica molecular estandarizada en pacientes adultos con LMA.



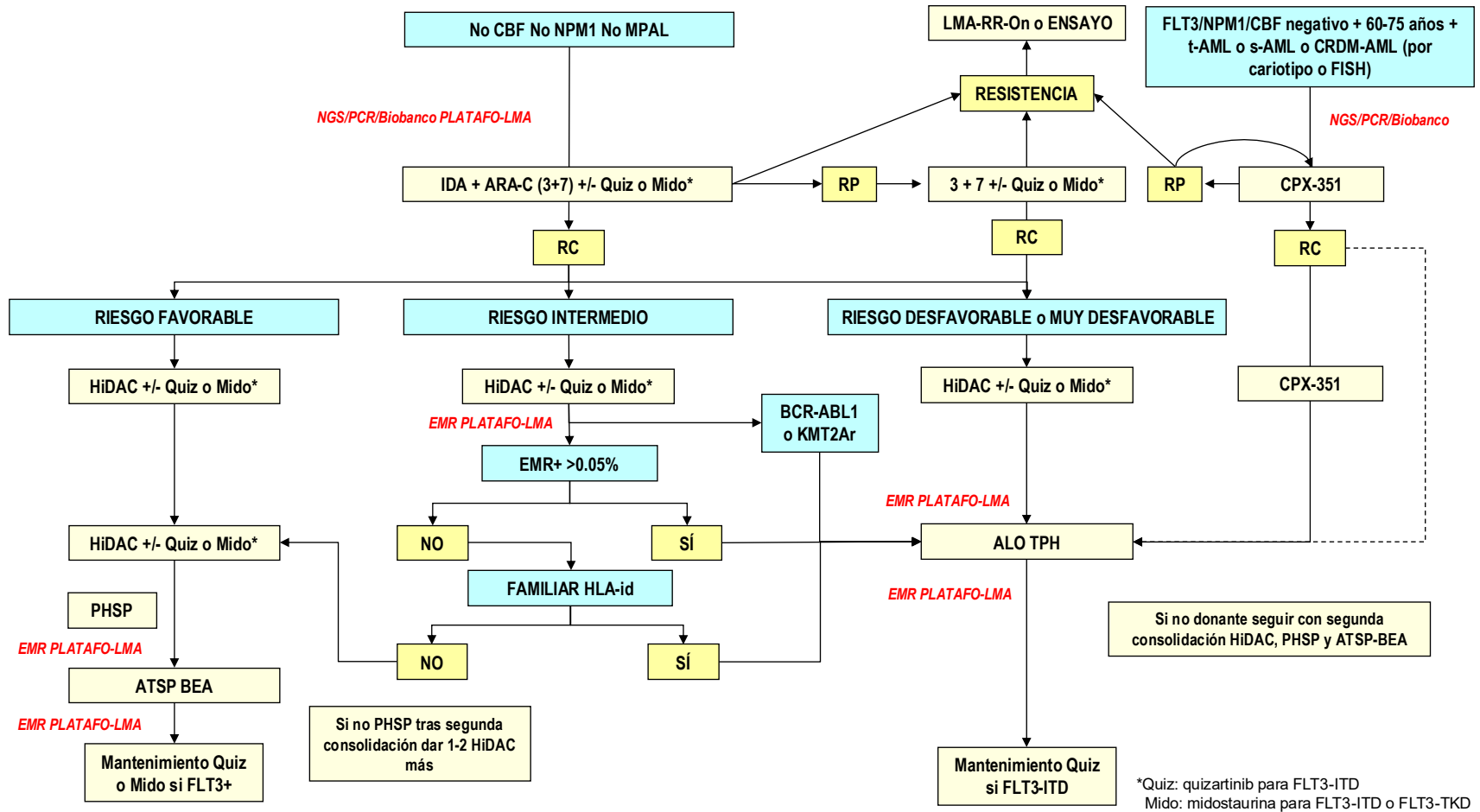


ALGORITMO GLOBAL PETHEMA-LMA





ALGORITMO TERAPÉUTICO LMA-FLOW 2026





## ÍNDICE

ESQUEMA PROTOCOLO TRASLACIONAL PLATAFO-LMA .....	3
ALGORITMO GLOBAL PETHEMA-LMA .....	4
ALGORITMO TERAPÉUTICO LMA-FLOW 2026 .....	5
1 INTRODUCCIÓN .....	8
1.1 Antecedentes y estado actual de la leucemia mieloide aguda .....	8
1.2 Papel del alo-TPH en los pacientes con LMA de riesgo intermedio .....	9
1.3 Papel de la EMR por citometría en la LMA .....	11
1.4 Elección de midostaurina o quizartinib en los pacientes FLT3+ .....	12
1.5 Inclusión de imatinib en los pacientes BCR/ABL+ .....	14
1.6 CPX-351 para LMA secundaria o LMA-MRC según WHO2016 .....	15
1.7 Refuerzo del papel del ATSP: experiencia del grupo PETHEMA .....	18
1.8 LMA-FLOW 2026: nueva estratificación de riesgo AMoL-Fit score .....	18
1.9 Justificación del nuevo protocolo para el tratamiento de la LMA .....	21
2 OBJETIVOS .....	22
3 DURACIÓN DEL ESTUDIO .....	22
4 PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO Y LABORATORIOS CENTRALES .....	23
5 POBLACIÓN A LA QUE VAN DIRIGIDAS LAS RECOMENDACIONES .....	23
6 ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS .....	24
6.1 Evaluación inicial del paciente .....	24
6.2 Almacenamiento de muestras .....	26
6.3 Caracterización biológica de la enfermedad .....	26
6.4 Envío para citometría, PCR y NGS centralizada .....	27
7 ALGORITMO TERAPÉUTICO GLOBAL PARA LA LMA .....	28
8 DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS PRONÓSTICOS Y ESTRATIFICACIÓN .....	29
8.1 Definición de los grupos pronósticos .....	29
8.2 Estratificación terapéutica .....	31
8.2.1 Riesgo favorable .....	31
8.2.2 Riesgo intermedio .....	31
8.2.3 Riesgo intermedio con reordenamiento BCR-ABL1 o KMT2A .....	32
8.2.4 Riesgo desfavorable y muy desfavorable .....	32
8.2.5 Pacientes con mutaciones de FLT3 .....	32
9 ESQUEMA TERAPÉUTICO LMA-FLOW .....	33
9.1 Administración de la quimioterapia de inducción (1 o 2 ciclos) .....	33
9.2 Administración de la quimioterapia de inducción con Vyxeos (1 o 2 ciclos) .....	34
9.3 Evaluación de la respuesta tras el primer ciclo de inducción .....	35
9.4 Visión general del tratamiento post-remisión .....	36
9.5 Consolidación (ARA-C-AD) (de 1 a 4 ciclos según indicación) .....	38
9.6 Consolidación con CPX-351 (1 ciclo según indicación) .....	39
9.7 Movilización y recolección de PHSP autólogos .....	39
9.8 Acondicionamiento según esquema BEA .....	40
9.9 Mantenimiento con midostaurina en pacientes FLT3-ITD o TKD .....	41
9.10 Mantenimiento con quizartinib en pacientes FLT3-ITD .....	41
9.11 Seguimiento de los pacientes .....	42
9.12 Actitud terapéutica ante una recaída .....	42
10 MEDIDAS DE SOPORTE DURANTE LOS CICLOS DE QUIMIOTERAPIA .....	43
10.1 Inducción con 3+7 .....	43



10.2	Consolidación con ARA-C-AD .....	44
10.3	Profilaxis de neurotoxicidad por busulfán .....	45
10.4	Profilaxis de síndrome de lisis tumoral (solo si LMA en actividad).....	45
10.5	Transfusiones .....	46
10.6	Anticoagulantes .....	46
10.7	Factores de crecimiento.....	46
10.8	Infecciones .....	47
10.9	Precauciones y ajustes de dosis con el uso de midostaurina .....	47
10.10	Manejo y modificaciones de dosis de quizartinib.....	48
11	MODIFICACIÓN DE DOSIS DE ARA-C EN ESQUEMAS DE DOSIS ALTAS.....	51
12	CRITERIOS CLÁSICOS DE EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA .....	52
12.1	Remisión completa .....	53
12.2	Remisión completa con recuperación incompleta (RCi) .....	54
12.3	MLFS (morphological leukemia-free state).....	54
12.4	Remisión parcial .....	54
12.5	Resistencia absoluta.....	54
12.6	Muerte durante la inducción .....	55
12.7	Recurrencia de la enfermedad .....	55
12.8	Recaída molecular .....	55
13	CONTROL CLÍNICO Y ANALÍTICO .....	55
13.1	Balance inicial de la LMA .....	55
13.2	Controles analíticos .....	57
13.3	Estudios de médula ósea tras la remisión .....	58
14	CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	58
15	RECOGIDA DE DATOS .....	59
16	REFERENCIAS .....	61
17	ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DE LA LMA SEGÚN LA OMS (2022) .....	63
18	ANEXO 2. CLASIFICACIÓN DE RIESGO AMOL-FIT .....	64
19	ANEXO 3. INDICE DE SORROR (HCT-CI) .....	65
20	ANEXO 4. REGISTRO Y ENVÍO DE MUESTRAS PLATAFO-LMA .....	66
21	ANEXO 5. LISTADO DE LABORATORIOS CENTRALES DE CITOMETRÍA .....	67
22	APPENDIX 6. MEDICAMENTOS QUE PROLONGAN QT .....	68
23	ANEXO 6. LISTA DE INHIBIDORES DE CYP3A4 .....	70
24	ANEXO 7. LISTA DE INDUCTORES DE CYP3A4.....	72



## 1 INTRODUCCIÓN

### 1.1 Antecedentes y estado actual de la leucemia mieloide aguda

En los últimos años se ha producido un avance muy significativo en el conocimiento biológico de la leucemia mieloblástica aguda (LMA) que, hasta la fecha, no se ha visto traducido en una mejora importante de los tratamientos disponibles para la misma en la mayoría de los pacientes. El tratamiento de inducción a la remisión completa (RC) consiste en una antraciclina administrada durante 3 días con citarabina administrada durante 7 días, en lo que se ha dado a conocer como esquema “3+7” (1). Si bien la necesidad de un tratamiento de consolidación en pacientes jóvenes es universalmente aceptada siguen existiendo dudas acerca de cuál es la mejor estrategia para aplicar tras la obtención de la RC. Las dos opciones principales para el tratamiento de consolidación son la quimioterapia, con o sin rescate mediante la infusión de progenitores hematopoyéticos (PH) autólogos o el alo-TPH. El alo-TPH ofrece una elevada eficacia antileucémica mediante el efecto inmunológico de injerto contra leucemia, aunque también una mayor toxicidad a corto y largo plazo. Si se pretende obtener la mejor relación entre riesgo y beneficio para el alo-TPH en el tratamiento de primera línea de la LMA, es fundamental ofertar esta opción a aquellos pacientes que tienen un mayor riesgo de recidiva. Por esta razón se hace necesario realizar una adecuada estratificación pronóstica a la hora de diseñar el tratamiento postremisión y optimizar las diferentes opciones terapéuticas. En las últimas décadas se han desarrollado estrategias adaptadas al riesgo, donde el tratamiento post-remisión debe ajustarse a factores pronósticos biológicos, como el estudio citogenético inicial, y las alteraciones moleculares como la duplicación interna en tándem del gen FLT3 (FLT3-ITD), la presencia de la mutación del gen de la nucleofosmina (NPM1) o la mutación bialélica del gen CEBPA (especialmente en los pacientes con cariotipo normal o de riesgo intermedio). En 2017, las guías del ELN incluyeron las mutaciones en los genes P53, ASXL1 y RUNX1 en la categoría de alto riesgo, siempre que no fueran concomitantes a los reordenamientos y comutaciones de riesgo favorable (1).

Desde el año 2016 y 2017, respectivamente, los pacientes con LMA CBF y LMA NPM1 cuentan con protocolos propios con terapia adaptada al riesgo mediante el uso de enfermedad mínima residual (EMR) en sangre periférica por PCR cuantitativa, estandarizada y centralizada. La guía terapéutica actual, LMA-FLOW, viene a sustituir el protocolo LMA 2010, que era el vigente todavía para todos aquellos pacientes candidatos a quimioterapia intensiva no CBF y no NPM1. Puesto que las LMA NPM1 con variantes atípicas no pueden realizarse un adecuado seguimiento de la EMR por PCR cuantitativa, estas raras LMA NPM1 se tratarán según las guías terapéuticas LMA-FLOW.



Desde el año 2008 el grupo PETHEMA ha desarrollado dos protocolos para pacientes menores de 65 años (LMA2007 y LMA2010, NCT01041040 y NCT01296178, respectivamente) en los que se tenía en cuenta el perfil citogenético y molecular al diagnóstico, así como la enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo post-inducción, para decidir la indicación de ATSP o de alo-TPH en primera línea. Cuando se compararon los resultados del LMA2007/2010 con el protocolo LMA99 (no adaptado al riesgo), se observó que a pesar de haber aumentado la frecuencia de alo-TPH en primera línea (pasando del 23% al 45%) en la LMA de novo CBF negativa, no se ha producido una mejoría significativa en la supervivencia a los 5 años (37% vs 38%). De estos datos se puede deducir que son necesarios mejores factores predictivos que los marcadores genéticos y moleculares al diagnóstico a la hora de indicar o no un alo-TPH en primera línea.

## 1.2 Papel del alo-TPH en los pacientes con LMA de riesgo intermedio

El tratamiento post-remisión con un alo-TPH ha demostrado reducir el riesgo de recaída, conseguir remisiones a largo plazo y la curación final en pacientes con LMA. Sin embargo, la aparición de complicaciones graves relacionadas con el alo-TPH podría contrarrestar su potencial beneficio. La citogenética es una herramienta útil para estratificar el tratamiento post-remisión, ayudando a decidir qué pacientes se beneficiarán de un alo-TPH en primera remisión completa. A este respecto, existe un consenso sobre la necesidad de intensificar el tratamiento con un alo-TPH en pacientes con citogenética de riesgo adverso. Sin embargo, el debate sobre la terapia post-remisión en pacientes de riesgo intermedio continúa arrojando datos contradictorios. La disminución de la mortalidad relacionada con el alo-TPH y la disponibilidad de donantes prácticamente en todos los casos por la universalización de la modalidad del trasplante haploidéntico, exige que se replantee de nuevo esta cuestión.

Recientemente se publicó un estudio retrospectivo que incluyó 591 pacientes de riesgo intermedio citogenético según el MRC tratados dentro de los protocolos PETHEMA (99, 2007, 2010) y que recibieron un alo-TPH o ATSP en primera remisión completa como parte del tratamiento de intensificación (2). Se observó que los pacientes que recibían un alo-TPH de un hermano HLA idéntico tenían una mayor supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) en comparación a los pacientes que recibían un ATSP. La SG a 2 y 5 años fue del 79% (IC del 95%: 72-84) y del 71% (IC del 95%: 63-77) en los pacientes trasplantados de un hermano HLA idéntico, en comparación con el 67% (IC del 95%: 61-77). 72) y 54% (IC 95% 48-60) para los pacientes con un ATSP ( $p = 0,002$ ) (Figura 1A). De manera similar, la SLE a 2 y 5 años fue del 72% (IC del 95%: 65-78) y del 66% (IC del 95%: 58-73) en los pacientes trasplantados de un hermano HLA idéntico y del 54% (IC del 95%) y 43% (IC 95% 37-49) en la cohorte de ATSP ( $p < 0,001$ ) (Figura 1B). La incidencia acumulada de recaída (CIR) fue más elevada en pacientes que recibían un ATSP frente a los receptores de un alo-TPH de hermano idéntico. La CIR a dos y cinco años fue del 17% (IC del 95%:



12-23) y del 20% (IC del 95%: 14-26) en los receptores de alo-TPH de hermano idéntico y de 41% (IC del 95%: 35-47) y 50% (95% % CI 43-56) en los receptores de un ATSP ( $p < 0,001$ ) (Figura 1C). Por el contrario, la mortalidad sin recaída fue menor en los pacientes que recibieron un ATSP. La tasa de mortalidad sin recaída a dos y 5 años fue de 11% (IC del 95%: 7-16) y del 14% (IC del 95%: 9-20) en el grupo de alo-TPH de hermano idéntico y del 5% (IC del 95%: 3-7) y 6% (95% CI 4-10) en el grupo de ATSP ( $p = 0,006$ ) (Figura 1D).

Figura 1. Resultados después del autotrasplante de células madre (Auto SCT) o el alotrasplante de células madre de un hermano HLA idéntico (MSD alloSCT) en pacientes con citogenética de riesgo intermedio (RI). (A) Supervivencia global (SG). (B) Supervivencia libre de leucemia (LFS). (C) Incidencia acumulada de recaída (CIR). (D) Mortalidad sin recaída (NRM).

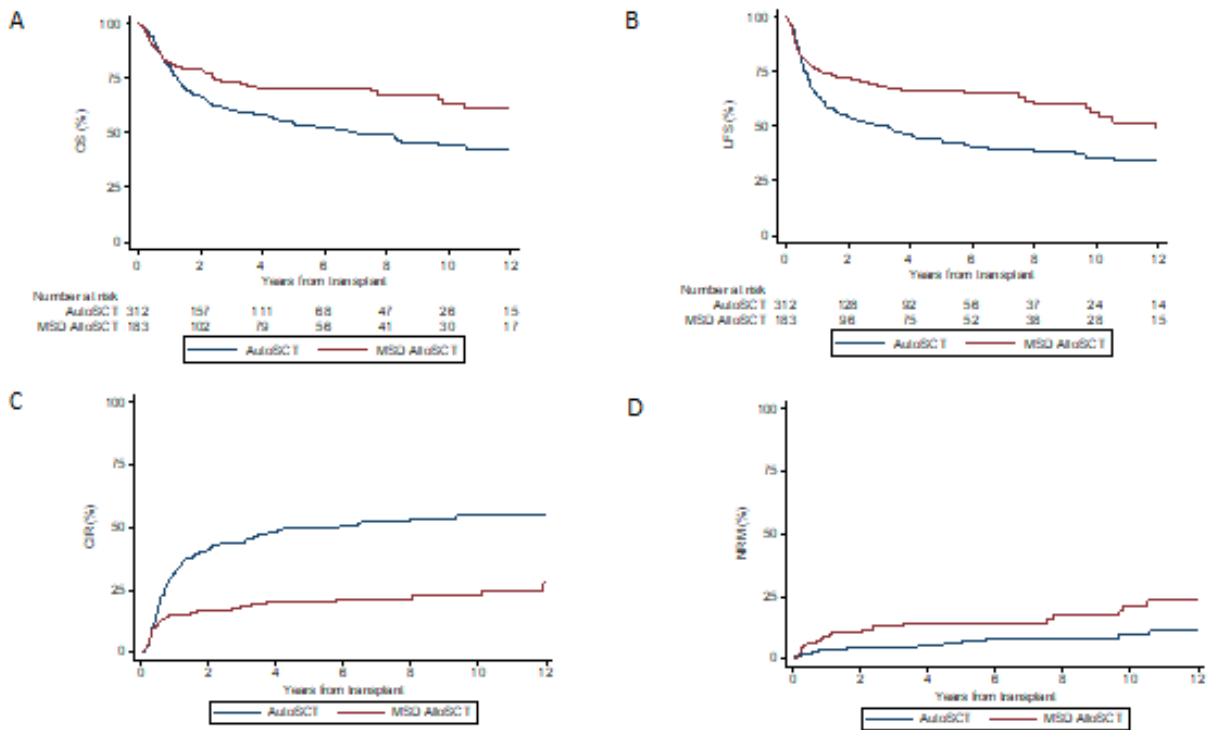
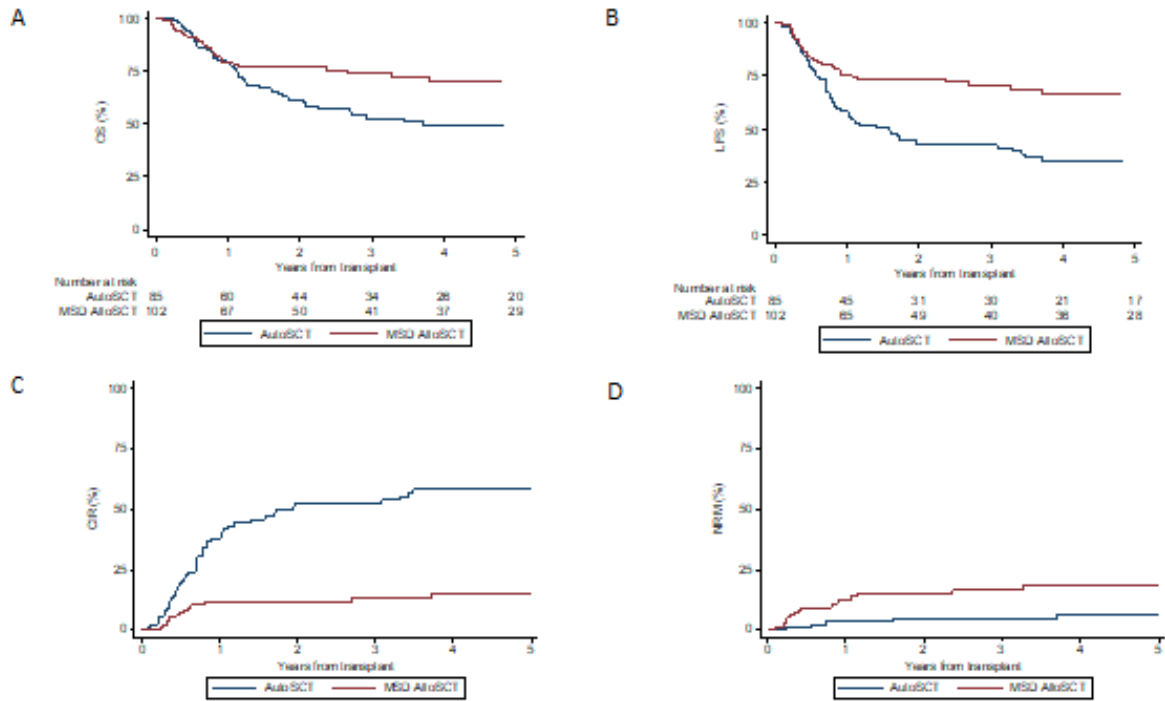


Figura 2. Resultados después del autotrasplante de células madre (Auto SCT) o el alotrasplante de células madre de un hermano HLA idéntico (MSD alloSCT) en pacientes de riesgo molecular intermedio (ELN 2017). (A) Supervivencia global (SG). (B) Supervivencia libre de leucemia (LFS). (C) Incidencia acumulada de recaída (CIR). (D) Mortalidad sin recaída (NRM).



En este estudio también se mostró que en aquellos pacientes con riesgo citogenético intermedio, pero con mutaciones en NPM1 con FLT3-ITD negativo o con ratio baja (<0,5), el ATSP ofrecía resultados similares al alo-TPH de hermano HLA-id. Asimismo, se muestra que cuando no se puede realizar un alo-TPH de hermano HLA-id en pacientes con riesgo citogenético intermedio, la opción del ATSP es equivalente a otros tipos de alo-TPH. La conclusión de este trabajo fue que el alo-TPH de hermano idéntico debería ser la estrategia post-remisión preferida en pacientes con LMA y riesgo citogenético intermedio sin características moleculares favorables (es decir, sin mutaciones en NPM1), y que el ATSP u otro tipo de alo-TPH podrían ser alternativas válidas para aquellos pacientes no candidatos o que carezcan de un hermano HLA idéntico.

Por otra parte, hay suficiente evidencia como para no recomendar el alo-TPH en primera línea para los pacientes de riesgo bajo de recaída (por ejemplo, LMA con mutaciones CEBPa bialélicas), y como para recomendar el alo-TPH en primera línea en los pacientes con riesgo alto de recaída.

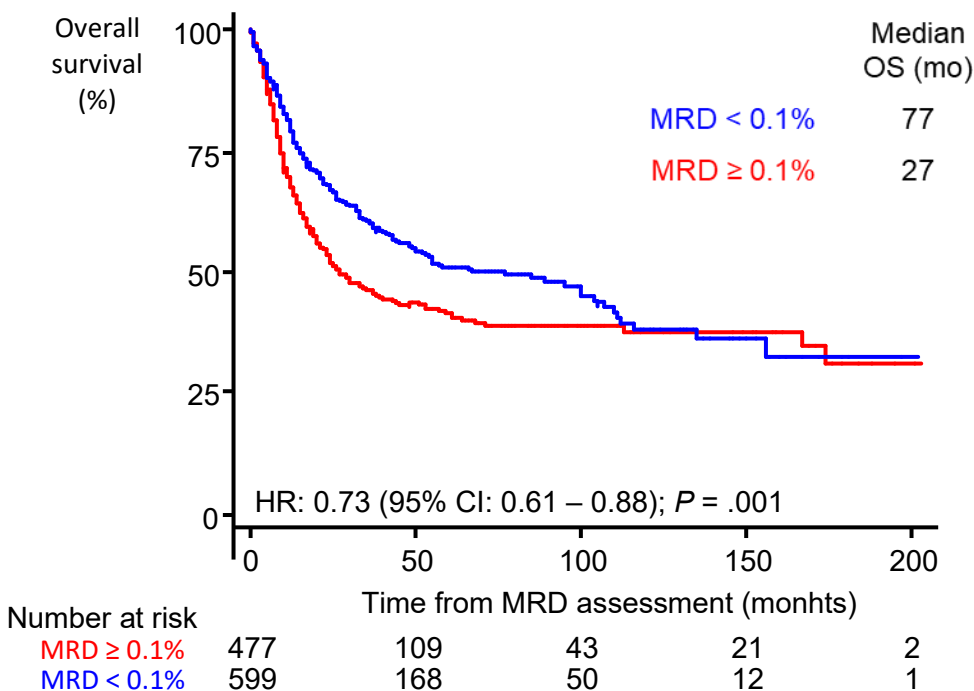
### 1.3 Papel de la EMR por citometría en la LMA

El concepto de EMR hace referencia a la persistencia tras el tratamiento de una proporción de células leucémicas indetectables mediante los estudios morfológicos habituales. Los análisis multiparamétricos mediante citometría de flujo permiten analizar la presencia de la EMR y los niveles de ésta inciden sobre la probabilidad de recidiva. La persistencia de la EMR identifica a un grupo de



mayor riesgo de recaída frente a los pacientes que negativizan la EMR. En un reciente estudio del grupo PETHEMA que analizó el impacto de la EMR por citometría de flujo (CMF) en 1076 pacientes tratados con quimioterapia intensiva, se demuestra que el mejor punto de corte para determinar el pronóstico en base de CMF descentralizada post-inducción fue 0,1% (3).

Figura 3. Impacto de la EMR post-inducción por citometría de flujo.



Además del punto de corte, en este estudio se desprende que: 1) hay una gran heterogeneidad en la metodología empleada para realizar EMR descentralizada, destacando la conveniencia de realizar estudios centralizados; 2) el impacto pronóstico de la EMR post-inducción es escaso, siendo quizá una buena estrategia posponer su realización a ciclos posteriores de la primera línea (por ejemplo, tras consolidación); y 3) el impacto del acondicionamiento más intensivo del trasplante (incluyendo quizá también el del ATSP), para mejorar el pronóstico de los pacientes con EMR post-inducción.

#### 1.4 Elección de midostaurina o quizartinib en los pacientes FLT3+

A partir de abril de 2019 se dispone de Midostaurina financiado para el tratamiento de la LMA FLT3+ en combinación con quimioterapia intensiva. Esta indicación y financiación se basan fundamentalmente en el ensayo clínico RATIFY (4), en el que participaron activamente varios centros del Grupo PETHEMA. Por este motivo, se recomienda el uso de este inhibidor de FLT3 de primera generación en los pacientes que presenten la mutación FLT3, ya sea FLT3-ITD o FLT3-TKD.



Está disponible la PLATAFO-LMA para el diagnóstico rápido de las mutaciones, siendo el objetivo diagnosticar las mutaciones en FLT3-ITD o en FLT3-TKD (D835) en 3 días desde el envío de la muestra. Se recomienda la adición de midostaurina en aquellos pacientes con FLT3+, definiéndose como una ratio  $\geq 0.03$  para la mutación FLT3-ITD (por PCR/electroforesis capilar), y la detección de FLT3-TKD (D835) por PCR convencional. En aquellos casos en los que se detecte una mutación FLT3-TKD diferente (generalmente por NGS) se puede contemplar la adición de midostaurina, aunque se prevé que no se disponga de estas mutaciones atípicas hasta el día 15 (+/- 3 días) de inducción (5). En aquellos pacientes que no se pueda iniciar midostaurina desde la inducción, no hay evidencia de que su inicio en consolidación sea beneficioso, y por lo tanto no se puede recomendar claramente su uso únicamente a partir de la fase de consolidación. Se recomienda la administración de midostaurina en la fase de mantenimiento para aquellos pacientes que hayan finalizado la terapia de consolidación (con o sin ATSP). Se recomienda el inicio del mantenimiento con midostaurina en los primeros 30 días tras la recuperación hematológica de la última consolidación con ARA-C (con PMN  $> 1 \times 10^9/L$  y plaquetas  $> 50 \times 10^9/L$ ). Puesto que no hay experiencia con la administración de midostaurina tras un ATSP, se recomienda su administración solo a partir del día 30 post-ATSP, y solo en caso de que se hubiera alcanzado una correcta función medular (con PMN  $> 1 \times 10^9/L$  y plaquetas  $> 50 \times 10^9/L$ ). Tanto post-ATSP como post-ARA-C, la duración del mantenimiento será de 12 ciclos de 28 días (de forma ininterrumpida). No se recomienda el uso de midostaurina como mantenimiento tras el alo-TPH.

Recientemente se dispone de quizartinib, un inhibidor de segunda generación, para el tratamiento de los pacientes FLT3-ITD mutado, en combinación con quimioterapia. Esto ha sido posible tras los resultados del ensayo clínico QUANTUM-First, que demostró un beneficio en SG comparado con placebo (6). A diferencia del ensayo RATIFY, en el ensayo QUANTUM-First se incluían pacientes hasta 75 años de edad (hasta 59 años en RATIFY), se permitía el uso de idarubicina o daunorubicina (solo daunorubicina en RATIFY), solo se incluían pacientes FLT3-ITD (FLT3-ITD y TKD en RATIFY), y la pauta de mantenimiento era de 36 ciclos incluyendo post-alo-TPH y post-quimioterapia (12 ciclos solo post-quimioterapia en RATIFY). Todas estas diferencias hacen que no se puedan comparar los resultados de un ensayo con otro, y por tanto, no se pueda recomendar firmemente midostaurina frente a quizartinib o viceversa. Sin embargo podemos establecer las siguientes posibles ventajas de un inhibidor frente a otro:

1-Midostaurina debe ser de elección en todos los pacientes con mutaciones FLT3-TKD (puesto que QUANTUM-first solo incluía pacientes con FLT3-ITD).

2-Quizartinib puede usarse con mayor evidencia en pacientes fit entre 60 y 75 años (puesto que RATIFY no incluía a pacientes mayores de 59 años).



3-Quizartinib puede usarse con mayor evidencia cuando esté previsto que el paciente vaya a realizarse un alo-TPH en primera línea (puesto que QUANTUM-first incluía un mantenimiento tras el alo-TPH).

Cabe destacar que: a) por cuestiones probablemente monetarias, no se dispone de financiación en España para el mantenimiento con quizartinib, al igual que midostaurina, b) RATIFY y QUANTUM-first no fueron diseñados para probar el papel del mantenimiento; sin embargo los subanálisis del ensayo QUANTUM-first demostraron un beneficio global del mantenimiento (7). El beneficio del mantenimiento no fue probado en subanálisis del RATIFY; y c) En QUANTUM-first el beneficio de quizartinib frente a placebo fue observado tanto en pacientes que no recibieron un alo-TPH en primera línea, como en aquellos que lo recibieron (8), mientras que en RATIFY el mayor beneficio de midostaurina frente a placebo fue observado en pacientes que sí recibieron un alo-TPH en primera línea (4).

### **1.5 Inclusión de imatinib en los pacientes BCR/ABL+**

La LMA Ph + es una enfermedad rara, que representa el 0,5-3% de la LMA, y se incluye en el subgrupo de LMA con anomalías genéticas recurrentes de la clasificación de WHO 2022. Los primeros informes de casos del uso de imatinib en la LMA Ph + mostraron resultados prometedores. Los inhibidores de la tirosina quinasa, como inhibidores de la angiogénesis, se asocian a complicaciones tromboembólicas pulmonares y cerebrales (neumonitis, derrames pleurales, hipertensión pulmonar, hemorragia intracraneal y eventos cerebrales isquémicos). Antes de su uso, deben realizarse exámenes de detección previos de enfermedad arterial coronaria o cardiopulmonar subyacente y, en caso de tales complicaciones, la interrupción de los inhibidores de la tirosina quinasa generalmente conduce a la resolución de los síntomas. Encontramos en la literatura datos de 101 pacientes con LMA Ph+ tratados con inhibidores de la tirosina quinasa, utilizando imatinib (93,1%), dasatinib (4,0%) o nilotinib (3,0%) (9). Las dosis más habituales fueron: imatinib 400 mg / día y dasatinib 70 mg dos veces al día (dos veces al día). La quimioterapia más los inhibidores de la tirosina quinasa lograron una CRc del 95,1%, con una mediana de SG de 21 meses (rango: 4-116). En los pacientes que recibieron alo-TPH, la mediana de SG fue de 24 meses (rango: 6-116), mientras que en los pacientes no tratados con alo-TPH, la mediana fue de 19 meses (rango: 4-71). Lazarevic et al. informaron reportaron una cohorte de 57 pacientes con LMA Ph+ tratados con alo-TPH con una mediana de seguimiento de 6,3 años. Esta cohorte incluyó a 40 pacientes tratados con terapia de inducción e inhibidores de la tirosina quinasa antes del trasplante, mostrando una tendencia a una mayor remisión completa citogenética antes del TPH (87,5% frente a 71,4%) y SG a los 5 años (60% frente a 34,3%; p = 0,21) en comparación con pacientes inducidos sin inhibidores de la tirosina quinasa. Dieciocho pacientes recibieron inhibidores de la tirosina quinasa tras el TPH (9



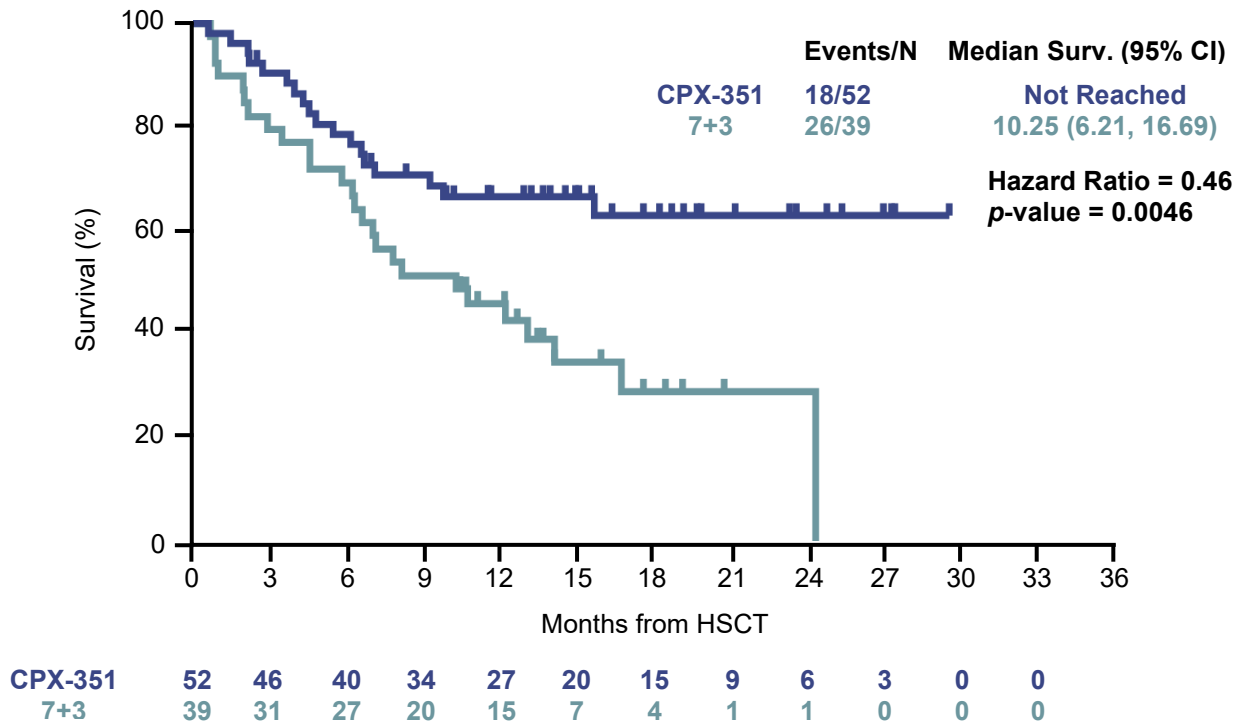
como mantenimiento y 9 por recaída morfológica o molecular) lo que impide sacar conclusiones sobre la utilidad de esta estrategia.

Este protocolo asistencial recomienda la adición de inhibidores de la tirosina quinasa dirigidos a BCR-ABL1 junto al terapia de inducción basada en antraciclinas y citarabina (Ara-C), seguida alo-TPH en los pacientes elegibles.

**1.6 CPX-351 para LMA secundaria o LMA-MRC según WHO2016**

Un ensayo randomizado fase 3 (10), aleatorizó 309 pacientes de edad comprendida entre 60 y 75 años diagnosticados de LMAs o con genética relacionada con anomalías propias de SMD, y comparó CPX-351 frente a quimioterapia intensiva estándar (7+3). CPX-351 demostró una mejoría significativa en la supervivencia global (SG), así como una mayor tasa de remisiones completas (RC) y RC con recuperación incompleta (RCi). Este estudio demostró que los pacientes que más se podían beneficiar de CPX-351 eran aquellos en los que se podía realizar un alo-TPH, mostrando una SG superior al 50% a largo plazo (figura de abajo).

Figura 4. SG tras vyxeos o 3+7 (dauno+ara-c) en pacientes que recibieron alo-TPH.





A pesar de estos buenos resultados existen algunas limitaciones en el estudio. Por un lado, las tasas de respuesta variaron notablemente entre los diversos subgrupos diagnósticos, siendo un 46% en LAM relacionadas con terapia y un 67% en pacientes con antecedentes de SMD no tratados previamente con hipometilantes. Por otro lado, en este estudio las LAM secundarias a neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPc) estaban escasamente representadas, y así sólo un 7% de los pacientes habían evolucionado desde una NPMc, en concreto desde leucemias mielomonocíticas crónicas. Finalmente, en el estudio pivotal no se evaluó la calidad de la RC sobre la supervivencia en términos de enfermedad residual ni el impacto que ésta pudo tener en la ventaja de supervivencia observada en el grupo de pacientes tratados con CPX-351.

A pesar de estas limitaciones y tomando como base este ensayo, el 28 de junio de 2018 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó CPX-351 (Vyxeos) para el tratamiento de la LMA relacionada con terapia o con cambios relacionados con displasia (AML-MRC según clasificación OMS 2016).

Debido al potencial impacto económico de Vyxeos respecto al 3+7 (idarubicina y citarabina son generalmente usados en España), es razonable optimizar al máximo el uso de este fármaco, más teniendo en cuenta que la población en la que estaría indicado el medicamento según la EMA es más amplia que la población diana del ensayo clínico pivotal fase 3. Desde el grupo cooperativo PETHEMA se ha consensuado incorporar el uso de Vyxeos para el tratamiento de primera línea en pacientes con LMA candidatos a quimioterapia intensiva que puedan obtener un beneficio inequívoco del mismo (según los datos del ensayo clínico fase 3). Se recomendaría administrar en aquellos pacientes candidatos a Vyxeos uno o dos ciclos de inducción seguidos de un alo-TPH (se puede administrar un ciclo de consolidación en caso de que sea necesario a la espera de la localización de un donante adecuado).

**Por tanto, se recomendaría el uso de Vyxeos en primera línea en los pacientes que cumplan los siguientes requisitos (todos los criterios deben cumplirse):**

**1-Ausencia de mutaciones FLT3, CBF, CEBPa doble mutado o bZip, NPM1, o bien MPAL-LA Mixta (siguen otros tratamientos/protocolos adaptados)**

**2-Edad igual o mayor de 60 años (a criterio del centro se puede también administrar en pacientes más jóvenes que cumplan el resto de criterios)**

**3-LMA de nuevo diagnóstico con alguna de las siguientes características biológicas:**

- a) LMA secundaria a enfermedad preleucémica tipo SMD o SMD/NMPc



- b) LMA secundaria a otra neoplasia previa y que haya recibido radioterapia, quimioterapia o agentes biológicos para el tratamiento de la misma
- c) LMA no secundaria (*de novo*) con alteraciones genéticas relacionadas con SMD según la clasificación WHO 2016, tal como se muestra en la siguiente tabla:

#### **Myelodysplasia-related cytogenetic abnormality\***

- Complex karyotype:  $\geq 3$  unrelated abnormalities (not including the recurrent genetic abnormalities encountered in AML)<sup>&</sup>
- Unbalanced abnormalities:
  - -7/del(7q)
  - del(5q)/t(5q)
  - i(17q)/t(17p)
  - -13/del(13q)
  - del(11q)
  - del(12p)/t(12p)
  - idic(X)(q13)
- Balanced abnormalities:
  - t(11;16)(q23.3;p13.3)
  - t(3;21)(q26.2;q22.1)
  - t(1;3)(p36.3;q21.2)
  - t(2;11)(p21;q23.3)
  - t(5;12)(q32;p13.2)
  - t(5;7)(q32;q11.2)
  - t(5;17)(q32;p13.2)
  - t(5;10)(q32;q21.2)
  - t(3;5)(q25.3;q35.1)

\*Aquellos pacientes con LMA bifenotípica (MPAL), LMA-NPM1 o LMA-CBF seguirán sus guías terapéuticas propias, que no incluyen el uso de Vyxeos

<sup>&</sup>Recurrent genetic abnormalities: CBF t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1; inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11; PML-RARA; t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A; t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214; inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM;t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1; Mutated NPM1; Biallelic mutations of CEBPA.

**4-Pacientes considerados candidatos a quimioterapia de inducción intensiva** (no existen criterios estándar para definir un paciente candidato a quimioterapia intensiva, esto se decidiría según el juicio del médico y del paciente). Existen sin embargo contraindicaciones generalmente aceptadas para la administración de quimioterapia intensiva (p.ej comorbilidad cardiaca, pulmonar, renal o neurológica crónica severa).



**5-Pacientes considerados candidatos a una aproximación curativa que incluya un alo-TPH tras alcanzar una RC/RCi.** Para considerar a un paciente candidato a alo-TPH a priori se requiere que al diagnóstico inicial de la LMA:

- a) el paciente debe disponer de potenciales donantes familiares (hijos o hermanos) y/o debe ser referido o puesto en contacto inmediatamente con el centro trasplantador de referencia (en caso de que se diagnostique en un centro diferente al centro trasplantador).
  
- b) no se debe objetivar ninguna contraindicación potencial para la realización del alo-TPH (una vez alcanzada la RC/RCi). Generalmente quedarán excluidos de un alo-TPH aquellos pacientes con una disfunción orgánica importante, reflejada mediante el Índice de Sorrow (hematopoietic cell transplantation comorbidity index, HCT-CI, Anexo 3) (11). El índice de Sorrow consta de varios indicadores y ha sido validado su impacto en la SG tras la realización de un alo-TPH. Se acepta generalmente que aquellos pacientes con una puntuación mayor de 3-5 puntos tiene un riesgo alto de mortalidad tóxica relacionada con el alo-TPH. Cabe destacar que aproximadamente el 30% de los pacientes con indicación de Vyxeos según EMA podrían tener un antecedente de neoplasia sólida previa, lo cual otorga 3 puntos en HCT-CI.

### **1.7 Refuerzo del papel del ATSP: experiencia del grupo PETHEMA**

La reciente publicación del grupo PETHEMA, analizando el papel del ATSP frente a la quimioterapia de consolidación (12), debería reforzar las actuales recomendaciones de realizar un ATSP siempre que sea posible, para aquellos pacientes sin indicación de alo-TPH en primera línea. En ese estudio se observó un beneficio en SG y SLR en pacientes que recibieron un ATSP, observado en casi todos los subgrupos en los análisis de sensibilidad, y que se mantuvo la tendencia tras el “propensity-score analysis”.

### **1.8 LMA-FLOW 2026: nueva estratificación de riesgo AMoL-Fit score**

En un análisis de una cohorte de 1747 pacientes “fit” del grupo PETHEMA con diagnóstico por NGS centralizado (PLATAFOLMA) (13), se estableció el AMoL-Fit score para refinar la estratificación pronóstica recomendada por paneles de expertos (p.ej., ELN2022). Este score del grupo PETHEMA permite distinguir cuatro grupos pronósticos: favorable (SG a los 4 años 64-83%), intermedio (SG a los 4 años 38-48%), desfavorable (SG a los 4 años 21-24%), y muy desfavorable (SG a los 4 años 7-11%).



Category	N	1-year OS (%)	2-year OS (%)	3-year OS (%)	4-year OS (%)	5-year OS (%)	P
<b>Favorable</b>							
t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1	74	83	75	68	68	68	
inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11	95	83	78	76	70	70	
Mutated NPM1 without FLT3-ITD	268	80	72	68	66	64	0.268
CEBPA double/bZIP	54	92	83	83	83	83	
IDH2-R172	38	89	69	64	64	64	
<b>Intermediate</b>							
t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1	12	71	58	39	39	-	
One MDS mutated gene	174	69	53	46	46	35	
Wild-type NPM1 with FLT3-ITD	88	72	52	43	37	37	
Mutated NPM1 with FLT3-ITD	221	71	56	53	48	45	0.858
t(v;11q23.3)/KMT2A rearranged	72	68	51	46	42	42	
Other cytogenetic and molecular alterations	177	69	50	41	38	38	
<b>Adverse</b>							
-5/del(5q); -7; -17/abn(17p)	70	58	44	36	23	23	
Two or more MDS mutated genes	248	60	39	32	24	24	0.795
Complex / monosomal karyotype	75	54	36	29	21	21	
<b>Very Adverse</b>							
Mutated TP53	187	28	15	10	7	7	
Inv(3)(q21.3;q26.2) / t(3;3)(q21.3;q26.2)	21	42	11	11	-	-	0.322

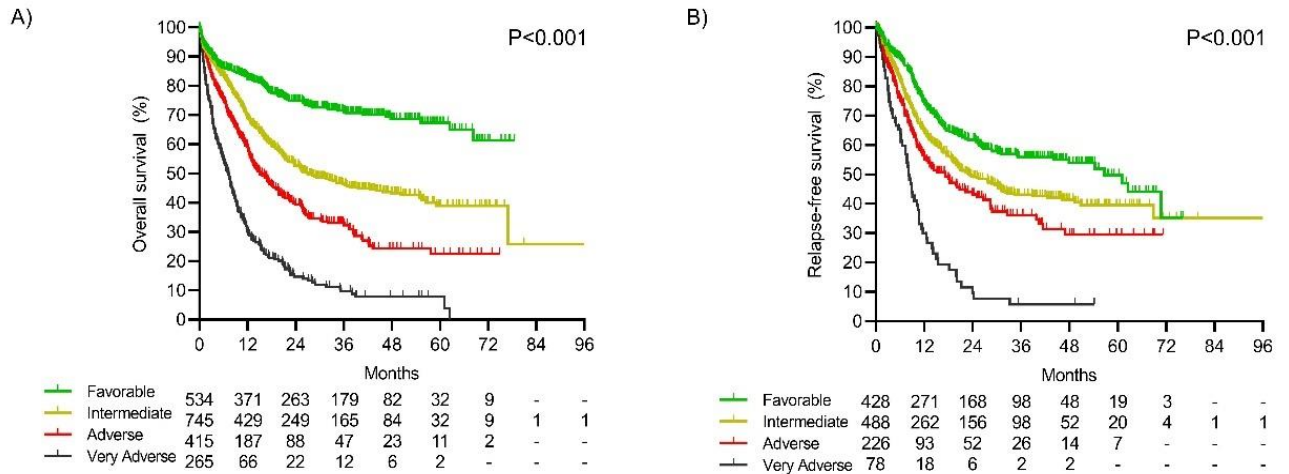
\*Los pacientes con dos o más genes relacionados con mielodisplasia (genes MDS) mutados por NGS (ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 y ZRSR2 con VAF≥5%, ver sección 8.1) pasan a ser riesgo desfavorable, con la excepción de aquellos con LMA y reordenamiento CBF (RUNX1::RUNX1T1 o CBFB::MYH11) que siguen siendo favorables.

\*Los pacientes con LMA con doble mutación en CEBPA o con mutación única en el dominio bZIP (no es necesario que sea “in-frame”) o con mutación en el codón R172 de IDH2 (IDH2-R172) o con reordenamiento CBF (RUNX1::RUNX1T1 o CBFB::MYH11) siguen siendo riesgo favorable si presentan un único gen MDS mutado.

Este score demostró un mejor C-index respecto al ELN2022 cuando fueron ambos aplicados en la serie (AMoL C-Index 0.64 vs. ELN2022 C-Index 0.60). Este score demostró predecir igualmente la SLR.



Figura 5. SG y SLR según los grupos de riesgo AMoL-Fit

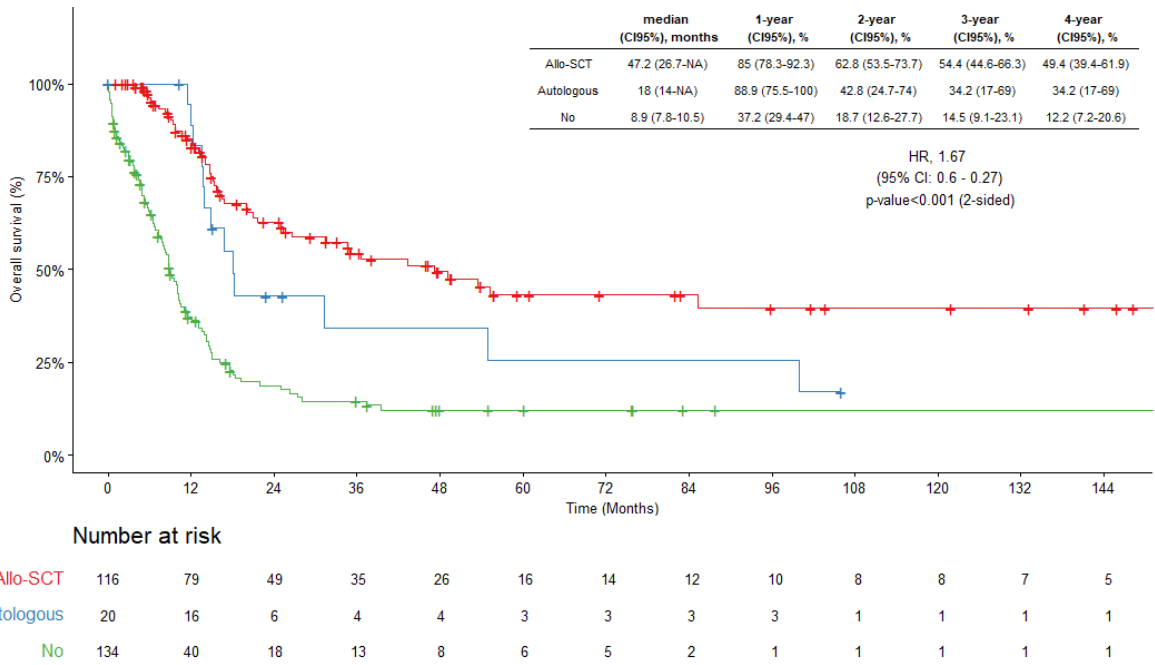


Como principales implicaciones del AMoL-Fit score en las decisiones terapéuticas hay que destacar:

- 1) Los pacientes con LMA IDH2-R172 pasan a ser riesgo favorable, siempre que no tengan 2 o más mutaciones MDS por NGS acompañantes (pasarían entonces a ser desfavorables).
- 2) Los pacientes con LMA CEBPa con doble mutación o con mutación única en bZIP (no es necesario que sea “in-frame”) son considerados de riesgo favorable, siempre que no tengan 2 o más mutaciones MDS por NGS acompañantes (pasarían entonces a ser desfavorables).
- 3) Los pacientes con LMA FLT3-ITD se consideran de riesgo intermedio con independencia de la ratio alélica, siempre que reciban midostaurina o quizartinib en primera línea.
- 4) Los pacientes con LMA BCR-ABL1 (sin antecedentes documentados de leucemia mieloide crónica) se consideran de riesgo intermedio siempre que reciban imatinib o ponatinib o dasatinib en primera línea. En todos estos pacientes se recomienda realizar un alo-TPH en primera intención siempre que sea posible, con independencia de la EMR post-consolidación, y del tipo de donante disponible. Esta recomendación se basa en el reciente análisis del grupo PETHEMA, (14) en el que se observó un mayor beneficio del alo-TPH.
- 5) Todos los pacientes con LMA y reordenamiento de KMT2A se consideran de riesgo intermedio. En todos estos pacientes se recomienda realizar un alo-TPH en primera intención siempre que sea posible, con independencia del tipo de reordenamiento, de la EMR post-consolidación, y del tipo de donante disponible. Esta recomendación se basa en el reciente análisis del grupo PETHEMA (n=290) (15), en el que se observó un mayor beneficio del alo-TPH en todos los pacientes KMT2A reordenado.



Figura 6. SG en pacientes KMT2Ar según la terapia post-remisión recibida.



### 1.9 Justificación del nuevo protocolo para el tratamiento de la LMA

El análisis del protocolo PETHEMA LMA 2010, la aprobación del midostaurina y quizartinib para pacientes con FLT3+ en combinación con quimioterapia, el refinamiento del riesgo molecular usando nuevas herramientas como la NGS, y la consolidación de la EMR para estratificar los pacientes según su riesgo de recaída, exige plasmar estos avances en una nueva guía terapéutica que incluya estos nuevos conocimientos. Esta nueva guía terapéutica incluye la EMR centralizada (CIMA, Pamplona, y otros laboratorios en Anexo 5), post-consolidación (y no post-inducción), para discriminar la posibilidad de recaída en pacientes con citogenética/molecular de riesgo intermedio, recomendando el alo-TPH de cualquier tipo siempre que sea posible para aquellos pacientes con EMR > 0.1%. Otra de las novedades es que a la luz de un análisis recientemente realizado en pacientes de riesgo intermedio y del potencial beneficio que ofrece el alo-TPH de hermano HLA idéntico, se recomienda este tipo de alo-TPH de forma sistemática en pacientes del grupo intermedio con independencia de la EMR post-consolidación. Este nuevo protocolo asistencial contempla el uso tanto al diagnóstico como durante el seguimiento de la PLATAFO-LMA diagnóstica del grupo PETHEMA (9 laboratorios centrales, incluyendo dos en Portugal), siendo imprescindible el registro del paciente previa firma de consentimiento del protocolo PLATAFO-LMA. Esto posibilita el diagnóstico rápido y exhaustivo de las mutaciones que definen tanto el riesgo como la terapéutica, por PCR y NGS, con unos procedimientos estandarizados y reproducibles. También se usará la



PLATAFO-LMA para el biobanco, y para la realización de EMR por CMF para toma de decisiones terapéuticas (en este caso limitado a los pacientes de riesgo intermedio y realizada los laboratorios centrales para CMF designados, ver Anexo 4).

En este protocolo, se recomienda que los pacientes sean preferiblemente incluidos en ensayos clínicos en primera línea o en el seguimiento (por ejemplo, mantenimiento), reservándose el mismo ante la ausencia de tales ensayos. Si no se dispone, se recomienda remitir los pacientes a centros que dispongan de ensayos en primera línea.

## 2 OBJETIVOS

Se pretende incentivar y facilitar el tratamiento homogéneo y las decisiones terapéuticas en pacientes con LMA en el contexto de un grupo cooperativo. Se ofrece una estrategia terapéutica consistente en quimioterapia intensiva con agentes citostáticos no experimentales, comercializados, de fácil acceso, moderado coste y de amplio uso.

Se revisarán los datos retrospectivamente, con la intención de:

- 1- analizar la tasa de RC morfológica tras la inducción (1 y/o 2 ciclos). En el grupo de riesgo intermedio se analizarán también los resultados de la EMR tras consolidación 1.
- 2- tasa de recaída hematológica.
- 3- OS, DFS, RFS, CIR a los 3 y 5 años.
- 4- tasa de ATSP y alo-TPH en primera RC.
- 5- tasa de mortalidad en RC.
- 6- comparar los resultados de este protocolo asistencial con los obtenidos en la serie histórica del registro epidemiológico de PETHEMA, así como tras las diferentes enmiendas del protocolo LMA-FLOW.

Este protocolo se acompañará de estudios biológicos previstos al screening y seguimiento dentro de la Plataforma diagnóstica y terapéutica del grupo PETHEMA (PLATAFO-LMA, ver Anexo 4).

## 3 DURACIÓN DEL ESTUDIO

Se prevé que este estudio cooperativo en el seno del grupo PETHEMA, pueda durar varios años desde su inicio o hasta que se produzcan cambios significativos en el tratamiento de la LMA.



Se calcula que alrededor de un 60% de los pacientes con LMA candidatos a quimioterapia intensiva podrían seguir las recomendaciones terapéuticas de este protocolo (unos 700 casos nuevos al año).

#### 4 PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO Y LABORATORIOS CENTRALES

En este protocolo está previsto el envío de muestras centralizado dentro de la red diagnóstica asistencial del grupo PETHEMA (PLATAFO-LMA; Hospital Dr. Negrín Las Palmas, Hospital Universitario de Salamanca, Hospital 12 de Octubre Madrid, Hospital CUN de Pamplona, Hospital Reina Sofía de Córdoba, Hospital Virgen del Rocío Sevilla y Hospital La Fe de Valencia en España, Hospital de Coimbra y Hospital de Sao Joao Porto en Portugal). Previo consentimiento informado y registro online, se remitirán muestras al diagnóstico según el protocolo PLATAFO-LMA (Anexo 4, protocolo en [www.pethema.es](http://www.pethema.es), protocolo y registro en [www.platafolma.org](http://www.platafolma.org)). En los pacientes de riesgo genético intermedio se remitirá muestra de médula ósea post-consolidación 1 para determinar la indicación de alo-TPH vs ATSP (la muestra se remitirá con independencia de que dispongan o no de hermano HLA-id). Al tratarse de unas recomendaciones terapéuticas, este protocolo no contempla procedimientos adicionales a los que se indiquen por la práctica asistencial de cada institución.

#### 5 POBLACIÓN A LA QUE VAN DIRIGIDAS LAS RECOMENDACIONES

1. Diagnóstico LMA de acuerdo con los criterios de la OMS (véase Anexo 1). se incluyen todas las LMA según la WHO 2022.
2. Ausencia de mutaciones PML-RARa, CBF o NPM1 (estos se incluirán en sus protocolos específicos de enfermedad, PETHEMA LPA 2017, LMA CBF 16 y LMA NPM1 17. La excepción serán los pacientes con mutaciones NPM1 atípicas que no se puedan monitorear mediante PCR cuantitativa centralizada, en este caso se deben incluir en el LMA-FLOW).
3. Se excluyen las leucemias agudas bifenotípicas/linaje mixto (según EGIL), puesto que estas cuentan con un protocolo específico (PETHEMA LA-MIX).
4. LMA de nuevo diagnóstico, incluyendo:
  - LMA *de novo*.
  - LMA secundaria.
5. Edad  $\geq$  18 años o de menor edad, pero tratados por unidades de adultos (sin límite de edad superior).
6. Ausencia de contraindicaciones para la administración de quimioterapia intensiva, a juicio del investigador.



7. Se necesita la firma del consentimiento informado PLATAFO-LMA al diagnóstico ([www.pethema.es](http://www.pethema.es) o [www.platafolma.org](http://www.platafolma.org)).
8. Ausencia de un ensayo clínico para el que el paciente sea elegible.

## 6 ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Los pacientes con sospecha de LMA requieren de una evaluación exhaustiva para lograr una caracterización biológica completa de la enfermedad y determinar su estado físico basal de cara al tratamiento con quimioterapia intensiva.

La caracterización biológica de la enfermedad es fundamental a la hora de realizar una estimación pronóstica que permita adaptar el tratamiento en función del riesgo de recidiva que presente el paciente. Dicha caracterización se realiza desde distintas vertientes analíticas y requiere la disponibilidad de técnicas avanzadas de citometría de flujo y biología molecular.

Las exploraciones y pruebas mínimas para la evaluación del paciente y caracterización de la enfermedad se describen a continuación. Atendiendo a las características clínicas del paciente, características especiales de la enfermedad o protocolos de actuación de cada centro, estas pruebas podrán ser ampliadas a criterio del médico responsable del paciente. En cualquier caso, todas estas pruebas forman parte de la práctica clínica habitual, no realizándose ninguna intervención más allá de lo que constituye dicha práctica clínica.

### 6.1 Evaluación inicial del paciente

1. Constantes vitales.
2. Exploración física completa
3. Peso, altura y superficie corporal.
4. Historia clínica completa incluyendo posibles antecedentes de neoplasias o enfermedades hematológicas previas, sus tratamientos y la posible exposición a tóxicos o radiaciones.
5. Determinación del estado funcional ECOG.
6. Electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones.
7. Hematología: hemograma completo con recuento diferencial y recuento plaquetario y hemostasia.



8. Bioquímica sérica que incluya electrolitos (sodio, potasio, cloro y bicarbonato), urea o nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, glucosa, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, LDH, magnesio, fosfato, calcio, ácido úrico, albúmina, proteínas totales, amilasa y lipasa.
9. Análisis de orina (sedimento y anormales).
10. Radiografía de tórax postero-anterior
11. Estudios de imagen (estudios radiográficos de imagen adecuados para documentar y evaluar enfermedad extramedular, según esté clínicamente indicado).
12. Aspirado de médula ósea o biopsia si el primero no fuese posible, incluyendo muestra para estudios citogenéticos, moleculares e inmunofenotípicos (Anexo 4 y Anexo 5; ver secciones 6.2 y 6.3).
13. Muestras SP y MO para envío a laboratorio central y biobanco, previa obtención del consentimiento informado (secciones 6.2 y 6.3).
14. Solo se recomienda la punción lumbar con recuento celular en LCR y citología (*citospin*) si hay evidencia clínica que sugiera afectación del SNC con leucemia.  
  
Nota de tratamiento: si se realiza punción lumbar por sospecha de infiltración, administrar profilaxis intratecal con citarabina, metotrexato y esteroides en el momento de la punción lumbar, a discreción del centro.
15. Test de embarazo en mujeres en edad fértil.
16. Tipado HLA del paciente por alta resolución del paciente y de familiares de primer grado por baja resolución.
17. Solo se recomienda la realización de ecocardiografía o de pruebas de función respiratoria basales ante la presencia de antecedentes cardiológicos o respiratorios relevantes.
18. Estudio de línea germinal, recomendable en caso de agregación familiar de neoplasias hematológicas.
19. Criopreservación de semen en varones con deseo paternidad.



## 6.2 Almacenamiento de muestras

Se remitirán las muestras al diagnóstico al laboratorio central correspondiente (ver Protocolo PLATAFO-LMA, Anexo 4 y Anexo 5) y se almacenarán en su correspondiente red de biobancos.

## 6.3 Caracterización biológica de la enfermedad

La correcta caracterización de la LMA al diagnóstico requiere, como mínimo, de las siguientes determinaciones y estudios. Estos permitirán determinar que el paciente debe optar al tratamiento siguiendo esta guía terapéutica y no otra (Se recuerda que existen protocolos PETHEMA específicos, PETHEMA LA-MIX, LMA CBF 16 y LMA NPM1 17).

1. **Estudio morfológico mediante técnicas estándar**, incluyendo histoquímicas y lisozima según preferencias del centro (laboratorio local).
2. **Estudio citogenético local** de las células leucémicas, preferiblemente en MO aunque se considera válido en SP 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 y se recomienda que el análisis del cariotipo se haga tras 24h y 48h de cultivo. El estudio citogenético debe incluir estudio mediante FISH (fundamentalmente cuando el cariotipo no sea informativo) de mutaciones *core binding factor* (CBF) para la t(8;21) e inv(16), la t(9;22), la t(15;17), alteraciones de los cromosomas 5 y 7 y anomalías de 11q23 (laboratorio local).
3. **Estudios moleculares centralizados para detectar la presencia de:**
  - Reordenamientos específicos por PCR y NGS, incluyendo NUP98r, KMT2Ar, NUP214r, entre otros.
  - Mutaciones frecuentes con impacto pronóstico y/o terapéutico: FLT3-ITD y TKD, NPM1, CEBPa (todas estas se realizarán por PCR y/o NGS centralizada). No será imprescindible realizar las mutaciones de FLT3 en el laboratorio local siempre y cuando se obtenga un informe del laboratorio central en menos de 72h. Está disponible la PLATAFO-LMA para el diagnóstico rápido de las mutaciones, tanto IDH, NPM1 como FLT3 por PCR y/o NGS rápida, siendo el objetivo diagnosticar las mutaciones en FLT3-ITD o en FLT3-TKD (I836 o D835) en 3-5 días desde el envío de la muestra. Dentro de esta guía terapéutica se recomienda la adición de midostaurina en aquellos pacientes con FLT3+, definiéndose como una ratio  $\geq 0.03$  para la FLT3-ITD (por PCR/electroforesis capilar), y la detección de FLT3-TKD (D835 o I836) por PCR convencional o NGS. En aquellos casos en los que se detecte una mutación FLT3-TKD no canónica (generalmente por NGS) se puede contemplar la adición de midostaurina, aunque se prevé que no se disponga de



estas mutaciones atípicas hasta el día 15 (+/- 3 días) de inducción (ver recomendaciones para la adición de midostaurina en sección 9).

- Otras mutaciones relevantes como BCR/ABL (PCR y/o NGS), P53 (NGS), IDH1 e IDH2 (PCR y/o NGS), relacionadas con la mielodisplasia ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 y ZRSR2 (NGS) también serán realizadas por el laboratorio central al diagnóstico para los pacientes participantes en PLATAFO-LMA.
- Detección de otras mutaciones mediante panel de secuenciación masiva (NGS) en el laboratorio central correspondiente. Estos resultados se informarán sistemáticamente pero solo tendrán una finalidad investigacional.

#### 4. Caracterización inmunofenotípica de la LMA:

El estudio inmunofenotípico de la LMA a nivel local tiene dos objetivos principales:

- Contribuir al diagnóstico de la enfermedad (**diagnóstico por citometría local**).
- Permitir el estudio de la enfermedad mínima residual tras la consolidación 1. En este protocolo el estudio de la EMR por citometría permite tomas de decisiones dentro del algoritmo terapéutico en el grupo de pacientes de riesgo intermedio sin donante hermano HLA-idéntico. **Se remitirá la muestra post-consolidación 1 en los pacientes de riesgo intermedio al laboratorio central de la PLATAFO-LMA designado a tales efectos (Anexo 5).**
- Se remitirá **muestra de MO en todos los pacientes al laboratorio de referencia pre-TPH (alo- o auto-TPH) y a los 60 días del TPH (alo- o auto-TPH).**
- La valoración local de EMR por citometría en otros momentos, post-inducción o en el seguimiento tras completar las consolidaciones, queda a discreción del médico que trata al paciente, y se hará en el laboratorio local.

#### 6.4 Envío para citometría, PCR y NGS centralizada

- Se realizará a través de la página web [www.platafolma.org](http://www.platafolma.org). Ver también Anexo 4 y 5.



## 7 ALGORITMO TERAPÉUTICO GLOBAL PARA LA LMA

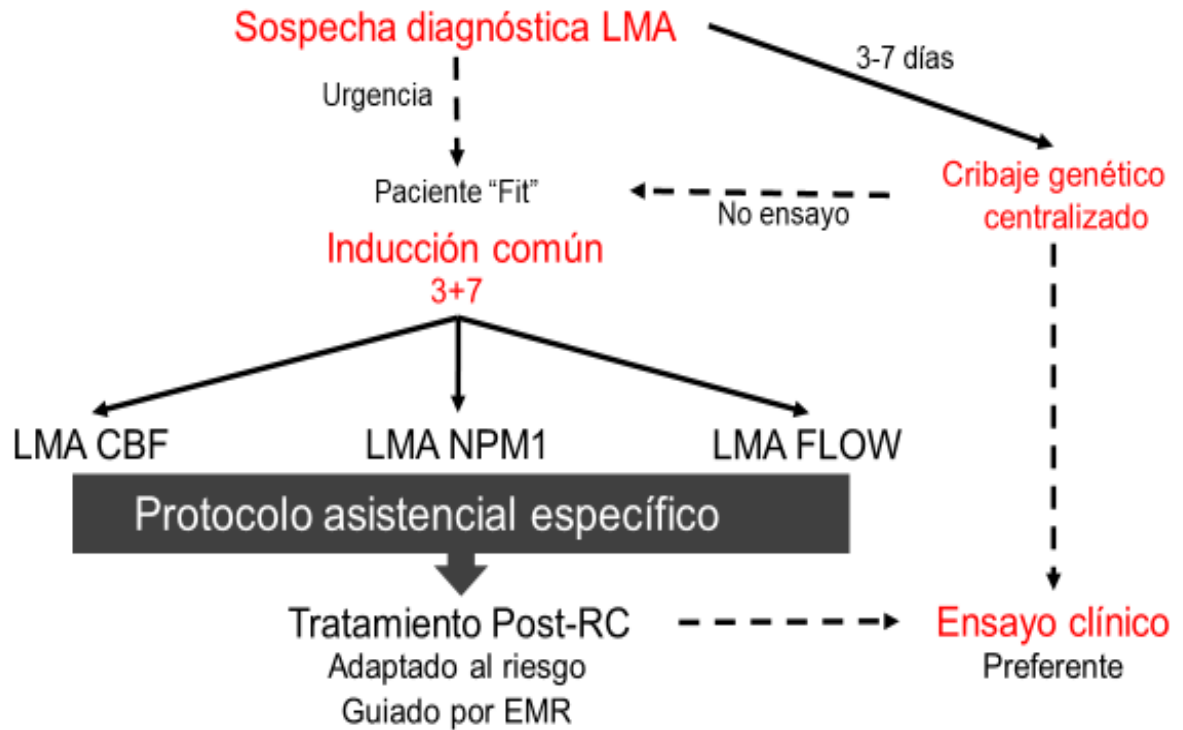
La decisión de prescribir el protocolo se realizará según la práctica clínica habitual. Los pacientes serán evaluables siempre que cumplan los criterios de elegibilidad, con independencia del tratamiento recibido por el paciente.

Este protocolo se sitúa en el contexto de un algoritmo de aproximación común para todas las LMA bajo el amparo de una plataforma diagnóstica centralizada. Esta debe permitir el cribado rápido de los pacientes con un informe de las mutaciones más relevantes de la LMA de cada paciente, facilitando la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos dirigidos a dianas moleculares (siendo una prioridad por encima del protocolo asistencial).

Bajo estas nuevas circunstancias, la práctica habitual en el enfoque inicial de la LMA puede variar, siempre teniendo en cuenta el beneficio riesgo de cualquier modificación. Así, puesto que el cribado genético inicial tardará entre 3 y 7 días, puede ser en ocasiones conveniente demorar el inicio del tratamiento en aquellos pacientes para los que hubiera un ensayo clínico disponible con nuevos fármacos dirigidos a alguna de las dianas moleculares cribadas. Sin embargo, aun disponiendo de un posible fármaco dirigido a una diana molecular, si el paciente presenta una LMA con hiperleucocitosis y/o alta proliferación, puede ser preferible no demorar el inicio de la inducción estándar con 3+7. Deberá valorarse individualmente los pros y contras de estas demoras en el inicio del tratamiento. Puede ser recomendable, siempre que se pueda, la evaluación inicial de los pacientes de forma ambulatoria para no prolongar ingresos iniciales de forma innecesaria.



Figura 7. Algoritmo global diagnóstico/terapéutico para las LMA en pacientes *fit*.



## 8 DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS PRONÓSTICOS Y ESTRATIFICACIÓN

### 8.1 Definición de los grupos pronósticos

El estudio del cariotipo al diagnóstico o en su defecto, las alteraciones citogenéticas detectadas por FISH, es fundamental para la estratificación pronóstico. Las alteraciones citogenéticas se clasificarán en cuatro grupos distintos etiquetados como riesgo favorable, intermedio, desfavorable y muy desfavorable. En el anexo 2 se detalla la clasificación AMoL-Fit que es la que se utilizará en esta guía para definir los grupos de riesgo. A efectos de este protocolo, en el que se excluyen las LMA CBF y NPM1 al disponer de protocolos específicos, se consideran:

#### 1) pacientes de **riesgo favorable**:

- Presencia de dos mutaciones o de al menos una mutación en el dominio bZIP (no es necesario que sea "in-frame"). Siguen siendo riesgo favorable si presentan un gen MDS mutado. Si presentan 2 o más genes MDS mutados, pasarán a riesgo desfavorable (ver abajo, punto 3). Se define una mutación positiva por NGS cuando la VAF sea  $\geq 5\%$ .



- Presencia de una mutación IDH2-R172. Siguen siendo riesgo favorable si presentan un único gen MDS mutado. Si presentan 2 o más genes MDS mutados, pasarán a riesgo desfavorable (ver abajo, punto 3). Se define una mutación positiva por NGS cuando la VAF sea  $\geq 5\%$ .

2) pacientes de **riesgo intermedio**: uno o más de los siguientes criterios:

- Mutaciones de FLT3-ITD por PCR convencional (ratio  $\geq 0,03$ ) (deben tratarse con midostaurin o quizartinib para ser considerados riesgo intermedio).
- t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR ::ABL1 (deben tratarse con imatinib, ponatinib o dasatinib para ser considerados riesgo intermedio).
- t(9;11)(p21.3,q 23.3); MLLT3 ::KMT2A.
- t(v;11q23.3); otros KMT2A reordenado. Otras alteraciones en KMT2A (por ejemplo, las duplicaciones parciales en tándem (PTD), no se incluyen en esta categoría).
- Cariotipo normal o alteraciones citogenéticas no clasificadas como favorables o adversas en ausencia de mutaciones de mal pronóstico (ver abajo).
- Presencia de un único gen MDS mutado (ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 y ZRSR2) sin otras alteraciones de riesgo favorable, desfavorable o muy desfavorable. Se define una mutación positiva por NGS cuando la VAF sea  $\geq 5\%$ .
- LMA secundaria a SMD o SMPC o SMPC/SMD (excepto si tienen CEBPA bialélico o bZIP o IDH2-R172 con menos de dos genes MDS mutados, en cuyo caso siguen siendo riesgo favorable, y excepto si son LMA CBF o NPM1, en cuyo caso seguirán sus protocolos específicos guiados por PCR en SP).

3) pacientes de **riesgo desfavorable**: presentan uno o más de los siguientes criterios:

- Presencia de dos o más genes MDS mutados (ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 y ZRSR2). Se define una mutación positiva por NGS cuando la VAF sea  $\geq 5\%$ .
- t(6;9)(p23;q34.1); DEK::NUP214.
- Reordenamientos NUP98 (siendo el más frecuente NUP98 ::NSD1).
- -5 o del(5q); -7 o del(7q); -17 o del(17p).
- Cariotipo complejo o monosómico ( $\geq 3$  alteraciones citogenéticas por FISH o cariotipo convencional; no se incluyen aquí las LMA CBF).
- t(8;16)(p11;p13)
- Necesidad de dos ciclos de inducción para alcanzar una RC/RCi.



4) pacientes de **riesgo muy desfavorable**: presentan uno o más de los siguientes criterios:

- $inv(3)(q21.3q26.2)$  or  $t(3;3)(q21.3;q26.2)$ ; reordenamiento GATA2::MECOM (EVI1).
- Mutación TP53. Se define una mutación positiva por NGS cuando la VAF sea  $\geq 5\%$ .

## 8.2 Estratificación terapéutica

### 8.2.1 Riesgo favorable

El tratamiento de estos pacientes consistirá en inducción (1 ciclo, si precisa dos ciclos pasa a riesgo desfavorable) con el esquema clásico ida + Ara-C (3 + 7), seguido de 2 consolidaciones con Ara-C altas dosis (ARA-C-AD) y ATSP con acondicionamiento BEA. La recolección de los PHSP se realizará tras la segunda consolidación; si no fuese posible, se sustituirá el ATSP por un tercer y cuarto ciclo de ARA-C-AD (evaluar la toxicidad tras cada ciclo, sección 9). En este grupo no hay estratificación según la EMR y no se contempla la realización de un alo-TPH en primera línea.

### 8.2.2 Riesgo intermedio

El tratamiento de estos pacientes consistirá en inducción (1 ciclo, si precisa dos ciclos pasa a riesgo desfavorable) con el esquema clásico ida + Ara-C (3 + 7), seguido de 1 ciclo de consolidación con ARA-C-AD. Los pacientes de riesgo intermedio se estratificarán de acuerdo a la EMR centralizada tras la consolidación 1. En los pacientes con donante hermano HLA-id disponible se realizará a continuación un alo-TPH, con independencia del valor de la EMR centralizada tras el ciclo 1. Los pacientes con **EMR centralizada positiva** ( $> 0.05\%$ ) tras la consolidación 1 recibirán a continuación un alo-TPH con independencia del tipo de donante que dispongan, siempre que sean elegibles para este procedimiento. Si por problemas logísticos el alo-TPH se retrasase más de 2 meses tras la primera consolidación, debe considerarse dar una segunda consolidación con ARA-C-AD.

Los pacientes de riesgo intermedio con **EMR centralizada negativa** ( $\leq 0.05\%$ ) tras consolidación 1 recibirán un alo-TPH de hermano/familiar HLA idéntico siempre sea elegible para dicho procedimiento. Los pacientes de riesgo intermedio con EMR centralizada negativa ( $\leq 0.05\%$ ) tras consolidación 1 y que no dispongan de un donante hermano/familiar HLA idéntico recibirán una segunda consolidación con ARA-C-AD, aprovechando la salida de aplasia para recoger PHSP. Finalizarán el tratamiento con un ATSP acondicionado con BEA. En caso de no recoger suficientes PHSP se administrarán 1 o 2 ciclos de ARA-C-AD para finalizar el tratamiento de primera línea.

Los pacientes que por cualquier motivo no sean elegibles para un alo-TPH recibirán una segunda consolidación con ARA-C-AD seguida de ATSP. La recolección de los PHSP se realizará tras la segunda consolidación; si no fuese posible, se sustituirá el ATSP por uno o dos ciclos adicionales de ARA-C-AD (evaluar la toxicidad tras cada ciclo, sección 9).



La EMR tras la consolidación 1 será centralizada (realizar idealmente cuando el hemograma en SP se haya normalizado y no más tarde del día +60 desde la última dosis de citarabina).

### **8.2.3 Riesgo intermedio con reordenamiento BCR-ABL1 o KMT2A**

El tratamiento de estos pacientes consistirá en inducción (1 o 2 ciclos) con el esquema clásico Ida + Ara-C (3 + 7), seguido de 1 ciclo de consolidación con ARA-C-AD (si se dispone de un donante familiar HLA idéntico, se puede realizar el alo-TPH sin necesidad de dar una consolidación tras la inducción). Se añadirá imatinib o ponatinib o dasatinib en los pacientes con reordenamiento BCR-ABL1. Se remitirá muestra para EMR por CMF o PCR a PLATAFOLMA tras la consolidación 1, aunque no se tomarán decisiones en base a esos resultados. Los pacientes en primera RC/RCi recibirán a continuación un alo-TPH con independencia del tipo de donante siempre que sean elegibles para este procedimiento. Si por problemas logísticos el alo-TPH se retrasase más de 2 meses tras la primera consolidación, debe considerarse dar una segunda consolidación hasta que se disponga del donante. Los pacientes que no sean elegibles para un alo-TPH recibirán una segunda consolidación con ARA-C-AD seguida de ATSP. La recolección de los PHSP se realizará tras la segunda consolidación, si no fuese posible se sustituirá el ATSP por uno o dos ciclos adicionales de ARA-C-AD (evaluar la toxicidad tras cada ciclo, sección 9).

### **8.2.4 Riesgo desfavorable y muy desfavorable**

El tratamiento de estos pacientes consistirá en inducción (1 o 2 ciclos) con el esquema clásico Ida + Ara-C (3 + 7) (o con CPX-351 si cumplen criterios, ver sección 1.6), seguido de 1 ciclo de consolidación con ARA-C-AD (si se dispone de un donante familiar HLA idéntico, se puede realizar el alo-TPH sin necesidad de dar una consolidación tras la inducción). Los pacientes de riesgo adverso recibirán a continuación un alo-TPH con independencia del tipo de donante siempre que sean elegibles para este procedimiento. Si por problemas logísticos el alo-TPH se retrasase más de 2 meses tras la primera consolidación, debe considerarse dar una segunda consolidación hasta que se disponga del donante. Los pacientes que no sean elegibles para un alo-TPH recibirán una segunda consolidación con ARA-C-AD seguida de ATSP. La recolección de los PHSP se realizará tras la segunda consolidación, si no fuese posible se sustituirá el ATSP por uno o dos ciclos adicionales de ARA-C-AD (evaluar la toxicidad tras cada ciclo, sección 9).

### **8.2.5 Pacientes con mutaciones de FLT3**

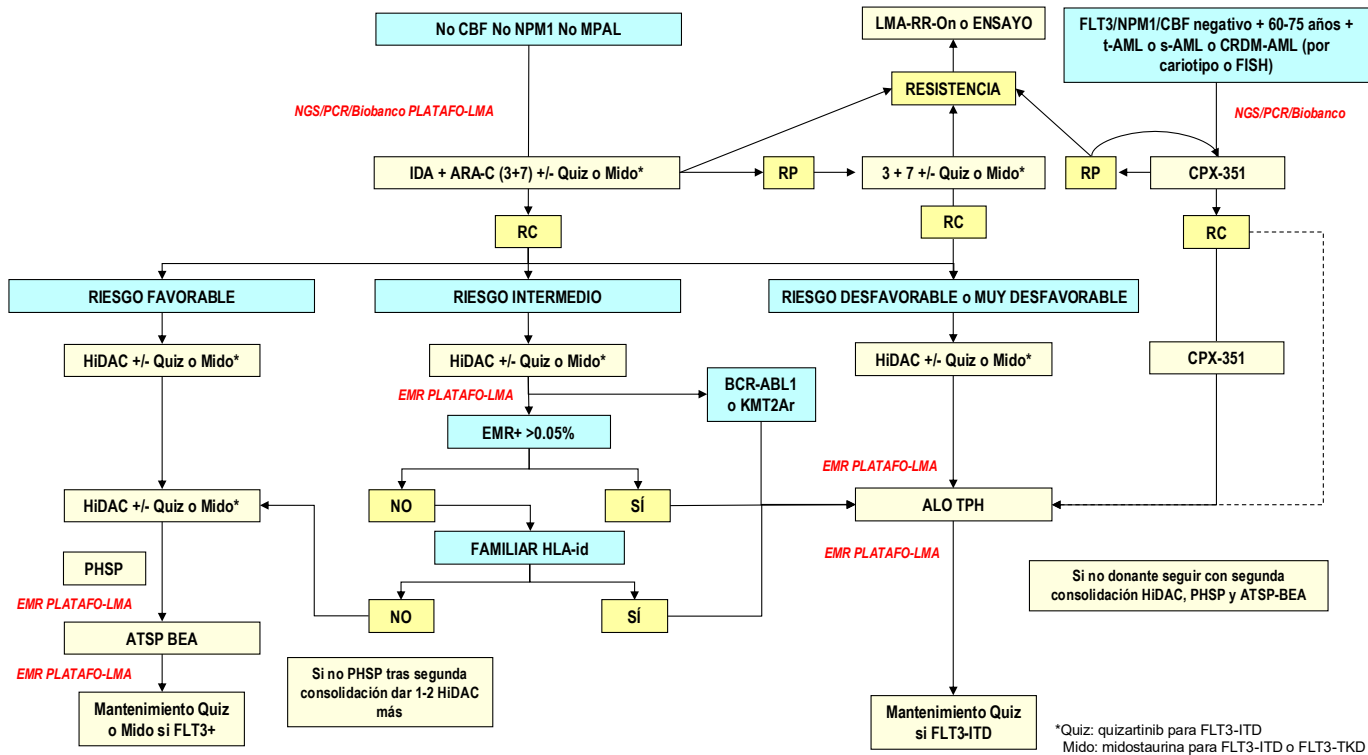
En los pacientes con mutación FLT3-TKD o FLT3-ITD (ratio  $\geq 0.03$ ) se recomienda realizar el tratamiento según el grupo al que pertenezca el paciente añadiendo midostaurina (si FLT3-ITD o TKD) o quizartinib (si FLT3-ITD) al tratamiento quimioterápico, procediendo a un mantenimiento con midostaurina de 12 ciclos (ciclos de 28 días) si no se realiza alo-TPH, o de 36 ciclos de quizartinib



(ver esquema en sección 9.9 y 9.10). Es importante que la pauta de mantenimiento se realice con el inhibidor que se dio en las fases de inducción y consolidación (es decir, no se recomienda el cambio de inhibidor al no haber evidencia para ello).

## 9 ESQUEMA TERAPÉUTICO LMA-FLOW

Figura 8. Algoritmo terapéutico LMA-FLOW 2026.



### 9.1 Administración de la quimioterapia de inducción (1 o 2 ciclos)

La inducción consiste en el esquema clásico Ida + Ara-C (3 + 7), que se administrará tal y como se describe a continuación:

- 1. Idarrubicina:** dosis 12 mg/m<sup>2</sup>/día IV los días 1 a 3, preparación en 50 mL de cloruro sódico al 0,9% y administración vía IV en bolo de 10 minutos.
- 2. Citarabina:** dosis 200 mg/m<sup>2</sup>/día IV en perfusión continua los días 1 a 7, preparación en 500 mL de cloruro sódico al 0,9% y administración vía IV en perfusión continua de 24 horas.

**En los pacientes FLT3+,** se iniciará quizartinib 37.4 mg/24h (si FLT3-ITD) (se toma en ayunas o con comida) o midostaurina 50 mg/12h VO (si FLT3- TKD o ITD) (se toma con comida) desde el



día 8 hasta el día 21. En total se administrará 14 días de midostaurin o quizartinib. Debe realizarse monitorización QTcF.

Si se administra un inhibidor potente de CYP34A concomitantemente (como posaconazol o voriconazol) se puede reducir la dosis de midostaurina a 25 mg/12 horas (ver sección 10.9).

Si se administra un inhibidor potente de CYP34A concomitantemente (como posaconazol o voriconazol) se debe reducir la dosis de quizartinib a 17.7 mg/24 horas (ver sección 10.10).

Nota: se considera razonable iniciar el midostaurina o quizartinib hasta el día 14 (en ese caso se finalizará en el día 28). Más allá de esta ventana no se recomienda iniciar midostaurina o quizartinib.

Hay que remarcar que las dosis de quizartinib publicadas tienen su equivalente en principio según ficha técnica: 60 mg → 53 mg; 40 mg → 35.4 mg; 30 mg → 26.5 mg; 20 mg → 17.7 mg.

**En los pacientes BCR/ABL1+**, se iniciará imatinib 600 mg/24h VO o ponatinib 30 mg/24h VO o dasatinib 100 mg/24h VO desde que se conozca la mutación (puede ser desde el día 1 del 3+7 si ya se conoce) hasta alcanzar RC o RCi, por un máximo del día +35 desde el inicio del 3+7. En total se administrará un máximo de 35 días de imatinib o ponatinib o dasatinib. Debe realizarse monitorización QTcF.

Ver apartado 10, medidas de soporte.

## 9.2 Administración de la quimioterapia de inducción con Vyxeos (1 o 2 ciclos)

En los pacientes que cumplan criterios (ver sección 1.6), la inducción consiste en el esquema con CPX-351, que se administrará tal y como se describe a continuación: CPX-351 día 1, 3 y 5 (100 unidades/m<sup>2</sup> /día) IV en infusión de 90 minutos (daunorubicina 44 mg/m<sup>2</sup> y citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 3 y 5). El curso de quimioterapia se debe administrar en el hospital. Si se obtiene una respuesta completa después del primer ciclo de tratamiento, el paciente recibirá el ciclo de consolidación. Si se obtiene una respuesta parcial después del primer ciclo de tratamiento, el paciente podrá recibir la inducción 2, que consistirá en CPX-351 día 1 y 3 (100 unidades/m<sup>2</sup> /día) IV en 90 minutos de infusión (daunorubicina 44 mg/m<sup>2</sup> y citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 3). En los pacientes FLT3+, se iniciará 3+7 clásico con quizartinib 37.4 mg/24h VO (si FLT3-ITD+) o midostaurina 50 mg/12h VO (si TKD+ o ITD+)(ver sección 9.1). Ver apartado 10, medidas de soporte.



### 9.3 Evaluación de la respuesta tras el primer ciclo de inducción

**No se recomienda una evaluación medular precoz en fase de aplasia.** Se realizará un examen de MO y SP para evaluar la respuesta solo a partir del Día 28 desde el inicio de la quimioterapia de inducción, si se ha producido la recuperación hematopoyética, y no más tarde del Día 35, con independencia de dicha recuperación. Los días se contarán desde el primer día de administración del primer fármaco del ciclo. Es posible que dicho examen no sea evaluable y se requieran otros exámenes adicionales de MO durante el Ciclo 1 de inducción, como se indica más abajo. Solo los pacientes con una remisión completa (RC) documentada pueden continuar con el tratamiento post-remisión.

Antes de iniciar un ciclo de consolidación es necesaria una recuperación del recuento de SP, definido aquí como un recuento absoluto de neutrófilos [RAN]  $\geq 1,0 \times 10^9$  /L y de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9$  /L sin necesidad de transfusión. Si el examen de MO es consistente con una RC, pero el recuento de SP no lo es, se repetirá la médula ósea cuando el recuento se haya recuperado sin que se demore más de 7-14 días, momento en el que habrá que hacer de nuevo un estudio de MO, aunque no se haya producido la recuperación hematopoyética. Los pacientes etiquetados como RCi o RCp podrán ser recalificados como RC si en el tiempo desde la evaluación de la respuesta hasta la administración del primer ciclo de terapia post-remisión recuperan de forma espontánea la cifra de plaquetas y/o neutrófilos. Si el paciente no ha alcanzado RC, pero ha experimentado una remisión parcial (RP) (blastos en MO entre 5% y 25% con reducción  $>50\%$  respecto al porcentaje basal al diagnóstico) entonces se continuará dentro del protocolo con otro ciclo idéntico de inducción 3+7 (o CPX-351 a dosis matizadas si se usó en inducción, ver criterios en sección 1.6). Tras dicho ciclo, se realizará una evaluación de la respuesta tal y como se ha descrito anteriormente. Si el paciente alcanza RC o RCi o RCp continuará el tratamiento post-remisión siempre en el grupo de riesgo alto (1 ciclo de ARA-C-AD y posterior alo-TPH siempre que sea posible) y, en caso contrario, saldrá del protocolo.

Los pacientes que tras el primer ciclo de inducción muestren una resistencia absoluta (es decir, reducción en MO con más de 25% de blastos, o con una disminución inferior al 50% respecto al porcentaje basal en médula ósea) saldrán del protocolo, recomendándose un tratamiento de segunda línea (por ejemplo, ensayo clínico preferente o FLAG-IDA como segunda opción).

En cualquier caso, hay que ser muy prudente a la hora de evaluar la respuesta como resistencia absoluta o RP, e incluso repetir el estudio en varias ocasiones en estos para evitar catalogar erróneamente médulas de regeneración no leucémica. Se recomienda realizar precozmente un tipaje HLA de alta resolución a todos los pacientes y de baja resolución a sus familiares de primer grado.



En los pacientes de riesgo alto o de riesgo intermedio con EMR positiva ( $> 0.05\%$ ) se recomienda iniciar una búsqueda de donante no emparentado (DNE) lo antes posible en caso de que no hubiera familiar HLA-idéntico (o con 1 solo mismatch). Puede ser aconsejable iniciar la búsqueda en pacientes de riesgo intermedio sin esperar al resultado de EMR, con el fin de evitar administrar ciclos adicionales de consolidación.

#### 9.4 Visión general del tratamiento post-remisión

Aquellos pacientes que no alcancen RC/RCi tras la inducción (1 ó 2 ciclos) no continuarán el tratamiento siguiendo la presente guía terapéutica, y se recomienda valorar su inclusión en un ensayo clínico o administrar tratamiento convencional siguiendo el protocolo LMA-RR-On. En los pacientes que obtengan RC o RCi tras la inducción el tratamiento post-remisión para todos los grupos consistirá en un primer ciclo de consolidación con ARA-C-AD (en pacientes con KMT2A reordenado o BCR/ABL+ o con riesgo desfavorable o muy desfavorable, si se dispone de un donante familiar HLA idéntico, se puede realizar el alo-TPH sin necesidad de dar una consolidación tras la inducción). A continuación, se detalla el algoritmo terapéutico según el grupo al que pertenezca cada paciente:

- En pacientes con **riesgo favorable** se administrará un segundo ciclo de consolidación con ARA-C-AD seguido de ATSP. La recolección de los PHSP se realizará tras la segunda consolidación, si no fuese posible se administrará un tercer y cuarto ciclo de ARA-C-AD (evaluar la toxicidad tras cada ciclo).
- En los pacientes de **riesgo intermedio** se evaluará la EMR por citometría de flujo centralizada (anexo 5) en MO al finalizar el primer ciclo de consolidación (no más allá del día 60 tras la última dosis de ARA-C). Los pacientes de riesgo intermedio con  $EMR \leq 0.05\%$  y disponibilidad de un hermano HLA idéntico recibirán a continuación el alo-TPH de este donante. Los pacientes de riesgo intermedio con  $EMR > 0.05\%$  recibirán el alo-TPH tras la consolidación 1 con independencia del tipo de donante. Si por problemas logísticos el alo-TPH se retrasase más de 2 meses tras la primera consolidación, debe considerarse dar una segunda consolidación. Los pacientes que no se consideren elegibles para alo-TPH o aquellos con  $EMR \leq 0.05\%$  sin hermano HLA idéntico recibirán un segundo ciclo de ARA-C-AD seguido de ATSP. La recolección de los PHSP se realizará tras la segunda consolidación, si no fuese posible se administrará un tercer y cuarto ciclo de ARA-C-AD (evaluar la toxicidad tras cada ciclo).



- En los pacientes de **riesgo intermedio con BCR-ABL1 o reordenamiento KMT2A** se evaluará la EMR (por citometría de flujo centralizada (anexo 5) en KMT2Ar o PCR cuantitativa (envío a PLATAFOLMA) en BCR-ABL1) en MO al finalizar el primer ciclo de consolidación (no más allá del día 60 tras la última dosis de ARA-C). Sin embargo, no se tendrá en cuenta este resultado para la indicación de alo-TPH. Estos pacientes recibirán el alo-TPH tras la consolidación 1 con independencia del tipo de donante, tipo de reordenamiento, y valor de EMR. Si por problemas logísticos el alo-TPH se retrasase más de 2 meses tras la primera consolidación, debe considerarse dar una segunda consolidación. Los pacientes que no se consideren elegibles para alo-TPH o no vayan a disponer de un donante, recibirán un segundo ciclo de ARA-C-AD seguido de ATSP. La recolección de los PHSP se realizará tras la segunda consolidación, si no fuese posible se administrará un tercer y cuarto ciclo de ARA-C-AD (evaluar la toxicidad tras cada ciclo).
- Los pacientes de **riesgo desfavorable o muy desfavorable** recibirán una consolidación y a continuación un alo-TPH, con independencia del tipo de donante. Si por problemas logísticos el alo-TPH se retrasase más de 2 meses tras la primera consolidación, debe considerarse dar una segunda consolidación. Los pacientes que no se consideren elegibles para alo-TPH recibirán un segundo ciclo de ARA-C-AD seguido de ATSP con independencia del resultado de la EMR. La recolección de los PHSP se realizará tras la segunda consolidación, si no fuese posible se administrará un tercer y cuarto ciclo de ARA-C-AD (evaluar la toxicidad tras cada ciclo).
- Los pacientes de **riesgo desfavorable o muy desfavorable que hayan iniciado vyxeos** (ver sección 1.6) podrán realizarse el alo-TPH directo tras alcanzar la RC/RCi, sin necesidad de consolidación. Se remitirá muestra de EMR por CMF centralizada pre-TPH. Si no fuera posible realizar un alo-TPH, se podrá administrar un ciclo de consolidación con vyxeos, y a continuación seguir con el mismo esquema post-remisión del resto de pacientes de riesgo alto (ver párrafo anterior, es decir, Consolidación con ARAC-AD o ATSP con BEA).

En los pacientes con indicación de alo-TPH debe realizarse lo antes posible (tras la consolidación 1, excepto en aquellos que recibieron vyxeos, que podrían ir directos tras la inducción) y no más allá de los 2 meses desde que se establezca su indicación. Si por problemas logísticos el alo-TPH se retrasase más de 2 meses tras la primera consolidación, debe considerarse dar una segunda consolidación. Si se retrasa el alo-TPH, repetir una evaluación de MO para descartar recaída morfológica en la espera.



Se recomienda realizar una nueva evaluación de MO (con envío al laboratorio central de muestra para citometría de flujo, Anexo 5) antes del ATSP o del alo-TPH en todos los pacientes. En caso de que estuviese indicado el ATSP según las anteriores recomendaciones y siempre que se hubiera recogido suficientes progenitores hematopoyéticos de SP (PHSP), se realizará con acondicionamiento según esquema BEA (sección 9.6). En caso de no haber suficientes PHSP o estar contraindicado el ATSP, se sustituirá el ATSP por uno o dos ciclos adicionales de ARA-C-AD.

Tras finalizar el tratamiento activo, en todos los pacientes se realizará al menos un seguimiento trimestral con hemograma de control durante los dos primeros años y semestral hasta el quinto año. Se realizará un aspirado de médula ósea semestral durante los dos primeros años y siempre que este indicado. En este protocolo no se contempla seguimiento con EMR por citometría de flujo, con excepción del envío de una única muestra en el AMO de los 60-90 días post-aloTPH o post-ATSP (Anexo 5) en todos los pacientes trasplantados en primera RC/RCi. Los pacientes que presenten recaída morfológica serán tratados fuera de protocolo con una segunda línea según guías LMA-RR-On (si es posible, se recomienda incluir al paciente en un ensayo clínico).

### **9.5 Consolidación (ARA-C-AD) (de 1 a 4 ciclos según indicación)**

- Citarabina a dosis 3 g/m<sup>2</sup>/12 horas IV los días 1, 2 y 3 (consultar profilaxis de la conjuntivitis por Ara-C) (1,5 g/m<sup>2</sup>/12 horas si edad ≥ 60 años). Preparación en 500 mL de cloruro sódico al 0,9%. Administración vía IV en perfusión de 3 horas.

Siempre que se pueda, se recomienda realizar la consolidación semi-ambulatoria, eso es, administrar la quimioterapia IV en hospital y dar el alta para seguimiento (mínimo 2 veces por semana) de la fase de aplasia por hospital de día/consultas externas.

En los pacientes FLT3+, se iniciará midostaurina 50 mg/12h VO (si FLT3-ITD o TKD) o quizartinib 40 mg/24h (si FLT3-ITD) desde el día 4 hasta el día 18. En total se administrará 14 días de midostaurina o quizartinib. Debe realizarse monitorización QTcF.

Si se administra un inhibidor potente de CYP34A concomitantemente (como posaconazol o voriconazol) se puede reducir la dosis de midostaurina a 25 mg/12 horas) (ver sección 10.9).

Si se administra un inhibidor potente de CYP34A concomitantemente (como posaconazol o voriconazol) se debe reducir la dosis de quizartinib a 17.7 mg/24 horas) (ver sección 10.10).

Hay que remarcar que las dosis de quizartinib publicadas tienen su equivalente en principio según ficha técnica: 60 mg → 53 mg; 40 mg → 35.4 mg; 30 mg → 26.5 mg; 20 mg → 17.7 mg.



**En los pacientes BCR/ABL1+**, se iniciará imatinib 600 mg/24h o dasatinib 100 mg/24h o ponatinib 30 mg/24h VO desde el día 1 del ARA-C-AD hasta el día +28 desde el inicio del ARA-C-AD. En total se administrará un máximo de 28 días de imatinib o ponatinib o dasatinib por ciclo. Debe realizarse monitorización QTcF

- **En todos los pacientes de riesgo intermedio** se realizará envío de muestras de MO para EMR por citometría al laboratorio central (CIMA, Pamplona) tras el primer ciclo de consolidación, cuando se produzca la recuperación de la toxicidad medular (habitualmente entre el día 21 y 42 desde el inicio de la quimioterapia). **En los pacientes BCR/ABL1+**, se remitirá EMR centralizada tras consolidación 1 por PCR cuantitativa.
- **Recolección de PHSP tras consolidación 2.** En el segundo ciclo de consolidación con el fin de recoger PHSP en pacientes que lo requieran según el algoritmo terapéutico, se administrará al paciente G-CSF a la dosis de 5 µg/kg/día por vía subcutánea desde el día 9 post-quimioterapia (Día 12 desde el inicio del Ciclo 2 de consolidación).

## 9.6 Consolidación con CPX-351 (1 ciclo según indicación)

En los pacientes que cumplan criterios (ver sección 1.6), la consolidación consiste en el esquema con CPX-351, que se administrará tal y como se describe a continuación: CPX-351 día 1 y 3 (65 unidades/m<sup>2</sup> /día) IV en infusión de 90 minutos (daunorubicina 29 mg/m<sup>2</sup> y citarabina 65 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 3). Se puede realizar la consolidación semi-ambulatoria, eso es, administrar la quimioterapia IV en hospital y dar el alta para seguimiento (mínimo 2 veces por semana) de la fase de aplasia por hospital de día/consultas externas.

## 9.7 Movilización y recolección de PHSP autólogos

La movilización y recolección de PHSP, en aquellos casos en los que esté indicada (sección 8.3), se llevará a cabo aprovechando el Ciclo 2 de consolidación. Inicialmente se aprovechará la quimioterapia de consolidación, acompañada de factores de crecimiento, para movilizar PHSP. Si los resultados de la movilización no son óptimos con esta estrategia, se intentará una segunda movilización entre 10 y 14 días después de la última dosis de G-CSF de la movilización anterior mediante el uso de factores de crecimiento tal y como se describe más abajo.

Si tras el Ciclo 2 de consolidación no se ha conseguido recolectar PHSP, queda a criterio de cada centro la posibilidad de intentar recolectar progenitores hematopoyéticos de médula ósea o bien de repetir la movilización de PHSP tras el ciclo 3 de consolidación.

### 1. Movilización de CPSP con quimioterapia y G-CSF



En este caso se aprovechará la recuperación hematopoyética que tiene lugar tras la administración de la quimioterapia para intentar recolectar PHSP. Desde el día 9 post-quimioterapia, se administrará al paciente G-CSF a la dosis de 5 µg/kg/día por vía subcutánea. Tras el nadir de PMN y cuando la cifra de neutrófilos en sangre periférica pase por encima de  $1 \times 10^9/L$ , se comenzará la monitorización de células CD34+ en SP al menos tres veces por semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). Las recolecciones se iniciarán cuando la cifra de células CD34+ en SP sea  $\geq 10/\mu L$ .

## 2. Movilización de PHSP con G-CSF

En los pacientes en los que no haya sido posible la recolección de PHSP tras movilización con la quimioterapia del propio ciclo de tratamiento y G-CSF a dosis de 5 µg/kg/día, se procederá a movilización con G-CSF tras dejar descansar 10-14 días después de la última dosis de G-CSF de la movilización anterior. Se administrará al paciente G-CSF a dosis de 5 µg/kg/12 horas durante 4 días. En el día 5 de la movilización se iniciarán las recolecciones, quedando a criterio de cada centro el umbral mínimo de células CD34+ circulantes requerido para el inicio de las aféresis. Si dicho umbral no se ha alcanzado en el día 5 de la movilización se mantendrá el G-CSF durante dos días más, reevaluando el inicio de las aféresis en el día 7 de la movilización. Si en este momento no se ha alcanzado el umbral mínimo para el inicio de las aféresis, se suspenderá la administración de G-CSF por fracaso de la movilización. Una vez comenzadas las aféresis, el G-CSF se mantendrá hasta que estas acaben. La cifra mínima de células recolectadas será de  $2 \times 10^6$  células CD34+ por kilogramo de peso del receptor siempre que sea posible. No obstante, queda a decisión de cada centro el proceder al ATSP con una cifra menor de células CD34+, que en ningún caso deberá ser inferior a  $1 \times 10^6$  células CD34+ por kilogramo de peso del receptor.

## 9.8 Acondicionamiento según esquema BEA

En caso de no poder administrar BEA (por ejemplo, toxicidad neurológica previa contrastada con ARA-C-AD), se recomienda sustituir este acondicionamiento por otro (por ejemplo, BUCY-2) o bien, si es posible, por 2 ciclos adicionales de ARA-C-AD.

- Busulfan: dosis 3,2 mg/Kg/día IV los días -8 a -5 (consultar profilaxis de neurotoxicidad en apartado 9, medidas de soporte). Preparación en cloruro sódico al 0,9% y en un volumen de 5,33 mL/kg de peso del paciente. Administración vía IV en perfusión de 2 horas.
- Etopósido: dosis 20 mg/kg/día IV los días -4 y -3. Por razones de estabilidad del fármaco, cada dosis de 20 mg/kg se repartirá en 3 dosis de 7 mg/kg, 7 mg/kg y 6



mg/kg, respectivamente, que serán preparadas en 1000 mL de cloruro sódico al 0,9%. Cada una de las tres dosis (7 mg/kg, 7 mg/kg y 6 mg/kg, respectivamente) que componen la dosis total diaria de 20 mg/kg serán administradas vía IV en perfusión de 2 horas de forma seguida una tras otra.

- Citarabina: dosis 3 g/m<sup>2</sup>/12 horas IV los días -3 y -2 (consultar profilaxis de la conjuntivitis por Ara-C). Preparación en 500 mL de cloruro sódico al 0,9%. Administración vía IV en perfusión de 3 horas. Dosis de citarabina en pacientes de edad ≥ 60 años: 1,5 g/m<sup>2</sup>/12 horas IV los días -3 y -2.
- G-CSF: dosis 10 µg/kg/día SC los días -9 a -2.

### 9.9 Mantenimiento con midostaurina en pacientes FLT3-ITD o TKD

Se recomienda el inicio del mantenimiento con midostaurina en los primeros 30 días tras la recuperación hematológica de la última consolidación con ARA-C-AD (con PMN>1x10<sup>9</sup>/L y plaquetas >50x10<sup>9</sup>/L). Se recomienda su administración solo a partir del día 30 post-ATSP, y solo en caso de que se hubiera alcanzado una correcta función medular (con PMN>1x10<sup>9</sup>/L y plaquetas >50x10<sup>9</sup>/L). Tanto post-ATSP como post-ARAC-AD, la duración del mantenimiento será de 12 ciclos de 28 días (de forma ininterrumpida). **No se indica el uso de midostaurin como mantenimiento tras el alo-TPH.**

- Midostaurina: dosis 50mg/12h VO los días 1 a 28 en ciclos de 28 días. Total 12 ciclos.

### 9.10 Mantenimiento con quizartinib en pacientes FLT3-ITD

Se recomienda el inicio del mantenimiento con quizartinib en los primeros 30 días tras la recuperación hematológica de la última consolidación con ARA-C (con PMN>1x10<sup>9</sup>/L y plaquetas >50x10<sup>9</sup>/L), y en los primeros 60 días tras el alo-TPH (siempre que haya injerto y ausencia de complicaciones severas como enfermedad injerto contra huésped grado 3-4 no controlada). Se recomienda su administración solo a partir del día 30 post-ATSP, y solo en caso de que se hubiera alcanzado una correcta función medular (con PMN>1x10<sup>9</sup>/L y plaquetas >50x10<sup>9</sup>/L). Tanto post-ATSP como post-ARA-C-AD, la duración del mantenimiento será de un máximo de 36 ciclos de 28 días (de forma ininterrumpida). Se recomienda administrar al menos 24 ciclos de mantenimiento. La dosis de quizartinib durante el mantenimiento será de 53mg/día. Se debe realizar un ajuste de dosis adecuado en caso de inhibidor concomitante del CYP3A4 (ver sección 10.10).

- Quizartinib: dosis 53 mg/24h VO los días 1 a 28 en ciclos de 28 días. Se recomienda administrar al menos 24 ciclos de mantenimiento, y un máximo de 36 ciclos.



Quizartinib se iniciará con 26.5 mg/día. El día 15 del primer ciclo de mantenimiento, la dosis se incrementará a 53 mg/día si el intervalo QTcF promedio de los ECG es  $\leq 450$  ms. Una vez aumentada la dosis, el paciente puede continuar con esta dosis. Para los sujetos que reciben concomitantemente un inhibidor potente del CYP3A4, la dosis inicial de quizartinib será de 17.7 mg/día (1 comprimido de 17.7 mg), aumentando a 26.5 mg/día el día 15 si el intervalo QTcF es menor o igual a 470 ms antes o en el momento de la evaluación del ECG del día 14.

Hay que remarcar que las dosis de quizartinib publicadas tienen su equivalente en principio según ficha técnica: 60 mg  $\rightarrow$  53 mg; 40 mg  $\rightarrow$  35.4 mg; 30 mg  $\rightarrow$  26.5 mg; 20 mg  $\rightarrow$  17.7 mg.

### 9.11 Seguimiento de los pacientes.

Dentro de este protocolo no se contempla la monitorización con EMR al finalizar el tratamiento, con excepción del **envío de una única muestra en el AMO de los 60-90 días post-alo-TPH o post-ATSP (CIMA, Pamplona) en todos los pacientes trasplantados en primera RC/RCi**. Se recomienda hacer controles trimestrales o semestrales durante los dos primeros años y al menos anualmente hasta el quinto año, además de que se debe hacer un control siempre que este clínicamente indicado.

**No se recomienda pauta de mantenimiento en los pacientes FLT3 negativos**, con la excepción de onureg® (azacitidina oral) en aquellos de riesgo intermedio o desfavorable por cariotipo o FISH con edad mayor de 55 años y no candidatos a alo-TPH en primera línea, especialmente si no han podido administrarse más de un ciclo de consolidación por mala tolerancia. La dosis inicial de mantenimiento con azacitidina oral será 300 mg/día (días 1-14 en ciclos de 28 días, con ajustes dosis según ficha técnica (con especial atención a los efectos adversos gastrointestinales y a la mielosupresión). El tratamiento debe administrarse hasta la recaída hematológica o toxicidad inaceptable, aunque se recomienda una duración limitada y juiciosa del mantenimiento (debiendo ser esta duración de al menos 3 años siempre que se tolere el mantenimiento).

Si se produce recaída hematológica, el paciente saldrá del protocolo (pasando al protocolo LMA-RR-On o ensayo clínico preferentemente).

### 9.12 Actitud terapéutica ante una recaída

Si se produce recaída morfológica franca, el paciente saldrá del protocolo (pasando al protocolo LMA-RR-On). En general, los pacientes con recaída hematológica confirmada se recomiendan las siguientes alternativas: 1) participación en ensayos clínico si estuviera disponible y se cumplen los criterios de elegibilidad; 2) tratamiento con FLAG-IDA (y posterior alo-TPH generalmente, sobre todo



si este no se realizó antes); 3) inmunoterapia (reducción inmunosupresión e ILD); 4) tratamiento con gilteritinib si son FLT3+ a la recaída.

#### **FLAG-IDA:**

Fludarabina: dosis 30 mg/m<sup>2</sup>/día IV los días 1 a 4, preparación en 100 mL de cloruro sódico al 0,9% y administración vía IV en bolo de 30 minutos.

Idarrubicina: dosis 10 mg/m<sup>2</sup>/día IV los días 1 a 3, preparación en 50 mL de cloruro sódico al 0,9% y administración vía IV en bolo de 15 minutos.

Citarabina: dosis 2 g/m<sup>2</sup>/día IV los días 1 a 4, preparación en 500 mL de cloruro sódico al 0,9%, administración IV en infusión de 4 horas (la infusión deberá comenzar justo a las 4 horas después de finalizar la infusión de fludarabina). Administrar 1 g/m<sup>2</sup>/día si edad ≥ 60 años.

G-CSF 5 mg/kg/día SC los días 1 a 4

Después, 1 vial/día SC desde 7 días después de finalizar la quimioterapia y hasta PMN >1x10<sup>9</sup>/L.

### **10 MEDIDAS DE SOPORTE DURANTE LOS CICLOS DE QUIMIOTERAPIA**

El manejo de la fiebre neutropénica, la política transfusional, la profilaxis del síndrome de lisis tumoral, el uso de factores de crecimiento y otros apartados de la terapia de soporte quedan a criterio de cada centro según la política interna vigente.

Es importante que se preste especial atención a estas medidas puesto que de ellas depende en gran parte el éxito del esquema terapéutico. A continuación, se exponen unas recomendaciones generales sobre algunos aspectos que deben ser considerados cruciales.

#### **10.1 Inducción con 3+7**

Medidas de soporte recomendadas:

- Hidratación vigorosa con suero glucosalino o fisiológico (si es posible al menos 2 L/m<sup>2</sup>/día). Durante la fase de citorreducción y administración de quimioterapia, se debe tener una especial precaución con los balances hídricos e incluso pautar una hidratación no excesiva (entre 1 y 2 L/m<sup>2</sup>/día) en aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica y/o escasa diuresis basal y/o insuficiencia cardiaca previa. Si es preciso, asegurar el balance hídrico equilibrado con diuréticos (por ejemplo, furosemida 20 mg/8h a criterio médico).
- Profilaxis del síndrome de lisis tumoral (SLT) adaptada al riesgo según la puntuación (*score*) previa a recibir la quimioterapia (16):



Score de SLT (sumar los puntos obtenidos antes de iniciar la quimioterapia, máximo 6 puntos) (6).

- 1 punto: leucocitos entre 25-75 x10<sup>9</sup>/L
- 1 punto: LDH entre 1-4 x límite superior de normalidad (LSN)
- 2 puntos: leucocitos > 75 x10<sup>9</sup>/L
- 2 puntos: LDH > 4 x LSN
- 2 puntos: ácido úrico 7,5 mg/dl (o superior a LSN)

Recomendaciones de profilaxis y tratamiento según Score basal de SLT:

<b>0-1 pts</b>	Hidratación > 2L/m <sup>2</sup> /día VO o IV + alopurinol 300mg/12-24h VO +/- HCO <sub>3</sub> 1/6 M/12 h
<b>2-3 pts</b>	Hidratación > 2L/m <sup>2</sup> /día IV + rasburicasa 0,2 mg/Kg (dosis única 4h antes de la quimioterapia)
<b>4-6 pts</b>	Hidratación > 2L/m <sup>2</sup> /día IV + rasburicasa 0,2 mg/Kg 2-4 días (1 <sup>a</sup> dosis 4h pre-quimioterapia)
<b>Tratamiento</b> con rasburicasa en pacientes con SLT clínica hasta la resolución de los signos y síntomas	

Valorar la profilaxis con rasburicasa si la hiperhidratación no es posible, aún sin factores de riesgo de SLT.

- Antieméticos: granisetron 3 mg u ondansetrón 8 mg IV cada 6-12 horas.
- Protección gástrica: omeprazol 20-40 mg (o pantoprazol 40 mg IV o VO) o bien famotidina 20 mg/12h o 40 mg al día (IV o VO).
- Profilaxis universal con antifúngico con acción frente a *Aspergillus* (por ejemplo, voriconazol 200 mg/12 horas o posaconazol 300 mg/24 horas IV o cápsulas VO), desde el ingreso hasta PMN > 0,5 x10<sup>9</sup>/L.
- Descontaminación intestinal selectiva (levofloxacino 500 mg/24horas o ciprofloxacino 500 mg/12 VO).

**10.2 Consolidación con ARA-C-AD**

Medidas de soporte recomendadas:



- Hidratación vigorosa con suero glucosalino o fisiológico (si es posible al menos 2 L/m<sup>2</sup>/día) durante la fase de administración de quimioterapia se debe tener una especial precaución con los balances hídricos.
- Antieméticos: granisetron 3 mg u ondansetrón 8 mg IV cada 6-12 horas (durante los primeros 3-4 días).
- Protección gástrica: omeprazol 20 mg (o pantoprazol 40 mg, igual dosis IV o VO) o bien famotidina 20 mg/12h o 40 mg al día (IV o VO).
- Profilaxis universal con antifúngico con acción frente a *Aspergillus* (por ejemplo, voriconazol 200 mg/12 horas o posaconazol 300 mg/24 horas IV o VO), desde el ingreso hasta PMN > 0,5 x10<sup>9</sup>/L.
- Descontaminación intestinal selectiva (levofloxacino 500 mg/24 o ciprofloxacino 500 mg/12 VO), desde el ingreso hasta PMN > 0,5 x10<sup>9</sup>/L.
- Medidas especiales con la administración de citarabina: colirio de dexametasona, 2 gotas cada 8 horas en ambos ojos y antes de cada dosis de Ara-C

### 10.3 Profilaxis de neurotoxicidad por busulfán

En el acondicionamiento BEA, se realizará profilaxis de la neurotoxicidad por busulfán con alguna terapia anticonvulsivante que incluya benzodiazepinas o fenitoína, según la política del centro.

### 10.4 Profilaxis de síndrome de lisis tumoral (solo si LMA en actividad)

Se recomienda la siguiente estrategia de profilaxis adaptada al riesgo según la puntuación (score) previa a recibir la quimioterapia, solo en caso de LMA activa (inducción ciclo 1 o 2):

Score de SLT (sumar los puntos obtenidos antes de iniciar la quimioterapia, máximo 6 puntos)

- 1 punto: leucocitos entre 25-75 x10<sup>9</sup>/L
- 1 punto: LDH entre 1-4 x límite superior de normalidad (LSN)
- 2 puntos: leucocitos > 75 x10<sup>9</sup>/L
- 2 puntos: LDH > 4 x LSN
- 2 puntos: ácido úrico 7,5 mg/dL (o superior a LSN)

Recomendaciones de profilaxis y tratamiento según Score basal de SLT:

<b>0-1 ptos</b>	Hidratación > 2L/m <sup>2</sup> /día VO o IV + alopurinol 300mg/12-24h VO +/- HCO <sub>3</sub> 1/6 M/12 h
<b>2-3 ptos</b>	Hidratación > 2L/m <sup>2</sup> /día IV + rasburicasa 0,2 mg/Kg (dosis única 4h antes de la



	quimioterapia)
<b>4-6 ptos</b>	Hidratación > 2L/m <sup>2</sup> /día IV + rasburicasa 0,2 mg/Kg 2-4 días (1ª dosis 4h pre-quimioterapia)
<p><b>Tratamiento con rasburicasa en pacientes con SLT clínica hasta la resolución de los síntomas</b></p> <p><b>Valorar profilaxis con rasburicasa si la hiperhidratación no es posible, aún sin factores de riesgo de SLT</b></p>	

### 10.5 Transfusiones

Los centros participantes seguirán los protocolos institucionales que tengan establecidos para la política transfusional de hemoderivados en pacientes con leucemia aguda y TPH. Se recomienda emplear hemoderivados irradiados y filtrados. Se recomienda la transfusión de concentrados de plaquetas para mantener recuentos por encima de  $10 \times 10^9/L$  y concentrados de hematíes para mantener cifras de hemoglobina superiores a 8-9 g/dL (5-5,5  $\mu\text{mol/l}$ ). En los pacientes con sospecha de coagulopatía, se recomienda transfundir plaquetas para mantener una cifra superior a  $50 \times 10^9/L$ , corregir las alteraciones hemostáticas mediante la transfusión de fibrinógeno o crioprecipitado (mantener fibrinógeno sérico > 150 mg/dL) y/o plasma (mantener índice de Quick > 60%). Solo si existen problemas de sobrecarga hídrica, en pacientes con hemorragia amenazante para la vida y sin fenómenos tromboticos amenazantes, se puede valorar la administración de concentrado de complejo protrombínico para corregir la coagulopatía.

### 10.6 Anticoagulantes

No se recomienda el uso de heparina ni antifibrinolíticos como profilaxis. En caso de trombosis arterial o venosa graves, habrá que tratar al paciente con heparina y/o fibrinolíticos, pero habrá que tener en cuenta el alto riesgo hemorrágico de los pacientes si estos presentan coagulopatía y/o recuentos plaquetares <  $50 \times 10^9/L$ . En caso de accidente cerebrovascular trombotico o isquémico, en el que la transformación hemorrágica sería amenazante para la vida, la anticoagulación deberá intentar posponerse hasta la resolución de la coagulopatía.

### 10.7 Factores de crecimiento

Solo estarán claramente indicados en inducción en caso de infección grave y en el contexto de neutropenia post-quimioterapia.



Si se dan en consolidación y en caso de indicarlo “profilácticamente” para acelerar la recuperación de la cifra de granulocitos, administrar G-CSF 5 microgr/kg/día SC solo desde el día 14 tras finalizar la quimioterapia.

### 10.8 Infecciones

Los centros participantes seguirán los protocolos institucionales que tengan establecidos para la prevención y tratamiento de las infecciones en pacientes neutropénicos. Se recomienda en todos los pacientes, pero especialmente en aquellos pacientes que vayan a ser tratados en centros que administren la quimioterapia en régimen ambulatorio, las siguientes pautas de profilaxis y monitorización:

- Profilaxis de infección fúngica con antifúngicos sistémicos durante la fase de neutropenia profunda ( $<0,5 \times 10^9/L$ ) post-quimioterapia (preferentemente que cubran mohos).
- Profilaxis antibacteriana con antibióticos del grupo de las quinolonas (por ejemplo, ciprofloxacino o levofloxacino).
- Monitorización de *Aspergillus* a discreción del centro.
- Tratamiento de la fiebre neutropénica y/o de la IFI si esta se produce, con agentes indicados de elección (voriconazol, isavuconazol, ambisome, preferentemente IV inicialmente, en monoterapia, y en biterapia si el cuadro es severo, pudiéndose usar las equinocandinas para biterapia). La elección del antifúngico dependerá de la pauta profiláctica previa y de la política del centro.

### 10.9 Precauciones y ajustes de dosis con el uso de midostaurina

- Midostaurina se toma con comida.
- Se recomienda realizar un ECG (con medición del QTcF) antes del inicio de midostaurina en cada ciclo. También se recomienda realizar un nuevo ECG con QTcF a las 24-48 horas y a los 5-7 días de iniciar midostaurina, y/o al añadir fármacos que alarguen el QTcF. Se deben controlar los electrolitos (calcio, magnesio, potasio). No se recomienda el uso de midostaurina si QTcF  $>470$  mseg. Esta monitorización se recomienda porque, aunque no es frecuente que se produzca alargamiento del QTcF  $>500$  mseg ni eventos cardiológicos atribuibles (Torsades des pointes o fibrilación ventricular o síncope o muerte súbita), el riesgo descrito de prolongación del QTcF con midostaurina como agente único (mantenimiento) es del 19,7%, (5,8%  $>500$  msg); por tanto, en caso de alargamiento del QTcF, se recomienda seguir las recomendaciones de ficha técnica (se resume en la siguiente tabla).



CRITERIO	Grade 3/4 pulmonary infiltrates	Other Grade 3/4 non-haematological toxicities	QTc interval >470 msec and ≤500 msec	QTc interval >500 msec
ACCIÓN	Interrupt Midostaurin for the remainder of the cycle	Interrupt Midostaurin	Decrease to 50 mg once daily for the remainder of the cycle	Interrupt Midostaurin for the remainder of the cycle
CRITERIO DE RESOLUCIÓN	Infiltrate Grade ≤1	Toxicities considered at least possibly related to Midostaurin resolved to Grade ≤2	QTc interval improves to ≤470 msec at the start of next cycle	QTc interval improves to ≤470 msec prior to start of next cycle
DOSIS TRAS LA RESOLUCIÓN	Resume Midostaurin at initial dose	Resume Midostaurin at initial dose	Resume Midostaurin at initial dose*	Resume Midostaurin at initial dose†

\*If QTc interval does not improve to ≤470 msec, continue RYDAPT at 50 mg once daily.

†If QTc interval is not improved in time to start the next cycle, do not administer RYDAPT during that cycle. RYDAPT may be held for as many cycles as necessary until QTc improves.

- Puesto que midostaurina se metaboliza principalmente por la CYP3A, se recomienda evitar el uso de inductores de esta enzima ya que podrían disminuir los niveles del fármaco y por tanto disminuir su efecto terapéutico. Por otro lado, se recomienda usar con precaución los inhibidores moderados y sobre todo potentes de la CYP3A, ya que podrían aumentar los niveles de midostaurina y potenciar su toxicidad. **A criterio del centro se puede proceder a ajuste de dosis de midostaurina (reducción al 50%, es decir 25 mg/12h VO) en caso de coadministración de posaconazol o voriconazol como profilaxis antifúngica en inducción/consolidación.**
- Durante el mantenimiento se recomienda interrumpir midostaurina en caso de neutropenia grado 4 (PMN <0.5 x 10<sup>9</sup>/L) o en caso de cualquier otra toxicidad grado 2 o mayor. Tras la resolución de la neutropenia a grado 3 o menor, o tras la resolución de la otra toxicidad a grado 1 o menor, se volverá a reiniciar el mantenimiento sin necesidad de ajuste de dosis.
- En los pacientes que vayan a recibir TPH, midostaurina debe suspenderse >48 horas antes del inicio del acondicionamiento.

### 10.10 Manejo y modificaciones de dosis de quizartinib

- Quizartinib se toma en ayunas o con comida.



- Hay que remarcar que las dosis de quizartinib publicadas tienen su equivalente en principio según ficha técnica: 60 mg → 53 mg; 40 mg → 35.4 mg; 30 mg → 26.5 mg; 20 mg → 17.7 mg.
- Se recomienda realizar un ECG (con medición del QTcF) antes del inicio de quizartinib en cada ciclo. También se recomienda realizar un nuevo ECG con QTcF a las 24-48 horas y a los 5-7 días de iniciar quizartinib en inducción, y/o al añadir fármacos que alarguen el QTcF (Apéndice 5). Se deben controlar los electrolitos (calcio, magnesio, potasio). No se recomienda el uso de quizartinib si QTcF >470 mseg. Esta monitorización se recomienda porque, aunque no es frecuente que se produzca alargamiento del QTcF >500 mseg ni eventos cardiológicos atribuibles (Torsades des pointes o fibrilación ventricular o síncope o muerte súbita), el riesgo descrito de prolongación del QTcF con quizartinib >500 mseg es del 2-3%. En caso de alargamiento del QTcF, se recomienda seguir las recomendaciones de ficha técnica (se resume en tabla de abajo).
- Reducciones de dosis e interrupciones de quizartinib: las siguientes son las razones para la reducción o interrupción de la dosis de quizartinib:
  - Evento adverso: Prolongación del intervalo QTcF y otras toxicidades no hematológicas/mielosupresión consideradas relacionadas con quizartinib.
  - Administración concomitante de un inhibidor potente del CYP3A4 (ver anexo 6).
- La dosis de quizartinib no se reducirá a menos de 17.7 mg/día (no menos de 17.7 mg/día para sujetos que reciben inhibidores potentes del CYP3A4).
- Si se interrumpe el tratamiento con quizartinib, no se recuperarán las dosis.
- Está contraindicado el uso de inductores moderados o potentes junto a quizartinib (ver anexo 7).
- En la siguiente tabla se muestran las directrices para la reducción de dosis y dosificación de quizartinib.

Induction and Consolidation phases			
Full dose established at the open label running safety phase	Related adverse event (AE), no concomitant strong CYP3A4 inhibitor	Concomitant strong CYP3A4 inhibitor	AE and concomitant strong CYP3A4 inhibitor
35.4 mg/day	26.5 mg/day	17.7 mg/day	Interrupt <sup>a</sup>
Maintenance phase			



Full dose	Related AE, no concomitant strong CYP3A4 inhibitor	Concomitant strong CYP3A4 inhibitor	Related AE and concomitant strong CYP3A4 inhibitor
53 mg/day	35.4 mg/day <sup>b</sup>	26.5 mg/day	17.7 mg/day <sup>c</sup>

a: can be restarted when related AE resolves

b: can be further reduced to 26.5 mg/day, if necessary

c: can be further reduced to 17.7 mg/day, if necessary

d: can be interrupted if necessary

- **Manejo de la prolongación del intervalo QTcF (intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia)**

Los pacientes que toman quizartinib y experimentan prolongación del intervalo QTcF deben ser tratados de acuerdo con las siguientes pautas.

**Grado 1:** Verificar los niveles de magnesio y potasio y corregir cualquier anomalía. Si es posible, suspender cualquier medicamento que pueda prolongar el intervalo QTcF (Apéndice 5). Continuar con quizartinib a la misma dosis.

**Grado 2** (QTcF >480 ms ≤500 ms, promedio de lecturas por triplicado):

- Verificar los niveles de magnesio y potasio y corregir cualquier anomalía. Si es posible, suspender cualquier medicamento que pueda prolongar el intervalo QTc (Apéndice 5).

- La dosis de quizartinib se reducirá un nivel sin interrumpir la administración. Tras la reducción de la dosis, la dosis de quizartinib puede reanudarse al nivel anterior en el siguiente ciclo si el QTcF ha disminuido a menos de 30 ms del valor basal o a menos de 450 ms. Sin embargo, se debe monitorizar estrechamente al sujeto para detectar una prolongación del QT durante el primer ciclo con la dosis aumentada.

Si la dosis actual es de 17.7 mg/día, la administración se interrumpirá hasta 14 días. Si el QTcF vuelve a menos de 30 ms del valor basal o a menos de 450 ms en 14 días, el tratamiento puede reanudarse con 17.7 mg/día.

**Grado 3** (QTcF >500 ms, promedio de lecturas por triplicado):

- Verificar los niveles de magnesio y potasio y corregir cualquier anomalía. Si es posible, suspender cualquier medicamento que pueda prolongar el intervalo QTcF.

- La administración de quizartinib se interrumpirá hasta por 14 días. Si el QTcF regresa a menos de 30 ms del valor basal o a menos de 450 ms en 14 días, se podrá reanudar la administración de quizartinib con una dosis reducida (reducir en un nivel).



- Si se produce un QTcF >500 ms durante las fases de inducción o consolidación, y si no se puede identificar ninguna otra causa aparte de quizartinib, durante la fase de mantenimiento, la dosis de quizartinib no se podrá aumentar a 53mg/día.

o Si la dosis actual es de 17.7 mg/día, se interrumpirá la administración hasta por 14 días. Si el QTcF regresa a menos de 30 ms respecto al valor basal o es  $\leq 450$  ms en 14 días, se podrá reanudar el tratamiento con 17.7 mg/día. Si reaparece un evento de Grado 3, se suspenderá el tratamiento.

**Grado 4** (QTcF >500 ms o cambio >60 ms respecto al valor basal, y Torsade de Pointes o taquicardia ventricular polimórfica, o signos/síntomas de arritmia grave):

- Se suspenderá definitivamente la administración de quizartinib.

- **Manejo de la mielosupresión (solo en Fase de Mantenimiento)**

Se debe reducir o interrumpir la dosis de quizartinib a criterio del investigador si:

- El paciente ha recibido tratamiento durante un mínimo de 2 ciclos;
- El recuento de plaquetas es  $< 100.000/\text{mm}^3$  y el RAN es  $\leq 1.000/\text{mm}^3$ ; y
- No hay evidencia de recaída.

La dosis de quizartinib puede reducirse gradualmente de 53 mg/día hasta 17.7 mg/día (ver tabla de arriba en esta sección).

- **Modificaciones de la dosis durante el tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4**

En los sujetos que reciben concomitantemente un inhibidor potente del CYP3A4, la dosis de quizartinib se reducirá de la siguiente manera:

- Fases de inducción y consolidación: la dosis de quizartinib se reducirá a 17.7 mg/día
- Fase de mantenimiento: La dosis de quizartinib se reducirá a 26.5 mg. Una vez suspendido el inhibidor potente del CYP3A4, se reanudará la dosis completa de quizartinib al suspender el inhibidor. No se requiere un período de lavado del inhibidor potente del CYP3A4 antes de aumentar la dosis de quizartinib a la dosis completa.

No se requiere reducción de dosis cuando se coadministra con un inhibidor moderado o débil del CYP3A4. En el Apéndice 6 para obtener una lista de inhibidores potentes del CYP3A4.

## 11 MODIFICACIÓN DE DOSIS DE ARA-C EN ESQUEMAS DE DOSIS ALTAS

**Se reducirá un día de Ara-C** de los ciclos 2, 3 y/o 4 de consolidación si:



- La recuperación hematopoyética en el ciclo anterior ha sido mayor a 42 días.
- Antecedente en los ciclos anteriores de erupción maculopapular confluyente o descamación inducida por citarabina de grado >2.
- Fotofobia o conjuntivitis por Ara-C que no se resuelva en 24 horas con corticoides y de grado >2.
- Bilirrubina total mayor de 3 mg/dL en alguno de los ciclos atribuida a la citarabina y que no haya revertido completamente.

**Se suspenderá definitivamente** el Ara-C a altas dosis (incluido el del acondicionamiento con BEA) siempre que haya existido ataxia cerebelosa grave, confusión u otra sintomatología del sistema nervioso central (grado >2) que no tenga otra explicación clara.

## 12 CRITERIOS CLÁSICOS DE EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

La evaluación de la respuesta al tratamiento de una leucemia aguda requiere un examen físico, un hemograma completo con recuento leucocitario diferencial, así como un aspirado de MO. Los lugares de afectación extramedular al diagnóstico (por ejemplo, adenopatías mediastínicas o infiltración en líquido cefalorraquídeo) deben reexaminarse para comprobar la ausencia de infiltración leucémica. Los análisis inmunofenotípicos, citoquímicos y citogenéticos pueden servir de apoyo, pero no se requieren para la evaluación clínica. Los investigadores han de saber que la citología de MO y el recuento diferencial de leucocitos en SP en los pacientes que están recuperándose de la quimioterapia o que han recibido factores de crecimiento hematopoyético pueden presentar una mayor proporción de células inmaduras, reflejando una regeneración hematopoyética; esto no debe ser mal interpretado como LMA resistente o recurrente. Las definiciones de respuesta para RC, RCi, RP, fracaso terapéutico y recurrencia de la enfermedad para este estudio se derivan de las recomendaciones revisadas del Grupo de Trabajo Internacional para Criterios de Respuesta (17).

La siguiente tabla resume los criterios de respuesta a la quimioterapia de inducción.

<b>Criterios de respuesta a la quimioterapia de inducción</b>			
<b>Tipo de respuesta</b>	<b>Aspirado de médula ósea</b>	<b>Recuentos en sangre periférica</b>	<b>Otros criterios</b>
Remisión completa (RC)	Valorable, < 5% blastos	PMN $\geq 1 \times 10^9/L$ Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ Ausencia de blastos leucémicos	--
RC sin recuperación (RCi)	Valorable, < 5% blastos	PMN $< 1 \times 10^9/L$ y/o Plaquetas $< 100 \times 10^9/L$	--



		Ausencia de blastos leucémicos	
MLFS (morphological leukemia free state)	No valorable, < 5% blastos	PMN < 1 x 10 <sup>9</sup> /L y/o Plaquetas < 100 x 10 <sup>9</sup> /L Ausencia de blastos leucémicos	Médula muy hipocelular/apláscica
Remisión parcial (RP)	Valorable, entre 5 y 25% blastos, con disminución > 50% respecto al diagnóstico	Ausencia de blastos leucémicos (*)	--
Resistencia absoluta	Valorable, > 25% blastos y/o reducción de blastos < 50% respecto al diagnóstico	--	--
Muerte en inducción	--	--	Muerte sin objetivarse previamente RP o resistencia

(\*) En general se requiere recuperación hemoperiférica (PMN ≥1 x10<sup>9</sup>/L y Plaquetas ≥100 x10<sup>9</sup>/L), pero se acepta clasificar la respuesta como RP sin objetivarse recuperación de recuentos en SP.

### 12.1 Remisión completa

Definición basada en criterios morfológicos en una única valoración de la respuesta que incluye todos los criterios siguientes:

- Biopsia o aspirado de médula ósea evaluable con <5% blastos, con evidencia de hematopoyesis normal.
- Ausencia de bastones de Auer en los blastos presentes.
- Ausencia de infiltración extramedular (se requiere prueba de imagen sólo si se obtuvo antes del tratamiento para localizaciones conocidas de la enfermedad).
- No debe haber blastos circulantes. En el caso de apreciarse blastos circulantes escasos deberán obtenerse evidencias que apoyen el diagnóstico de MO en regeneración (como puedan ser estudios de inmunofenotipado).
- Recuperación del recuento periférico (plaquetas ≥100 x10<sup>9</sup>/L y RAN ≥1 x10<sup>9</sup>/L) sin necesidad de transfusión.



### 12.2 Remisión completa con recuperación incompleta (RCi)

Definición basada en criterios morfológicos en una única valoración de la respuesta de la siguiente manera:

- Se cumplen todos los criterios de RC excepto citopenias residuales (neutrófilos  $<1 \times 10^9/L$  y/o recuento plaquetario  $<100 \times 10^9/L$ ).

### 12.3 MLFS (morphological leukemia-free state)

Definición basada en criterios morfológicos en una única valoración de la respuesta de la siguiente manera:

- Citopenias residuales (neutrófilos  $<1 \times 10^9/L$  y/o recuento plaquetario  $<100 \times 10^9/L$ ).
- AMO muy hipoplásico/aplásico, con  $<5\%$  blastos
- No blastos leucémicos en SP

### 12.4 Remisión parcial

Definición basada en criterios morfológicos en una única valoración de la respuesta que incluye todos los criterios siguientes:

- Recuperación del recuento periférico (plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$  y RAN  $\geq 1,0 \times 10^9/L$ )
- Bien una disminución de al menos el 50% en el porcentaje de blastos leucémicos al 5%-25% en la biopsia o aspirado de MO, o una biopsia o aspirado de MO con  $<5\%$  de blastos leucémicos con bastones de Auer.
- **No se requiere** la recuperación total del recuento periférico (neutrófilos  $\geq 1,0 \times 10^9/L$  y/o plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ ) pero el aspirado de MO no debe mostrar hipoplasia.

### 12.5 Resistencia absoluta

- Médula ósea realizada tras el inicio de la recuperación de la aplasia con más de 25% de blastos, o con una disminución inferior al 50% respecto al porcentaje basal en médula ósea.
- Aumento del porcentaje de blastos o de la infiltración extramedular a pesar del tratamiento con quimioterapia.



### 12.6 Muerte durante la inducción

Muerte entre el día en que se inicia el tratamiento de inducción y antes de que se documente una RP o una resistencia absoluta.

### 12.7 Recurrencia de la enfermedad

La recurrencia de la enfermedad después de RC, RCi se define como la primera fecha de aparición de, como mínimo, uno de los siguientes:

- Reaparición de blastos leucémicos en sangre periférica, confirmado por un recuento de  $\geq 5\%$  de blastos en MO, no atribuible a ninguna otra causa (por ejemplo, regeneración de MO tras tratamiento de consolidación). La fecha de la recurrencia se define como la fecha del primer análisis de MO después de RC, RCi o RCp consistente con recurrencia de la enfermedad. En el marco de un tratamiento reciente, si la MO contiene entre un 5% al 20% de blastos, habrá que repetir el aspirado de MO al menos una semana más tarde para distinguir la recurrencia de la regeneración medular; en dichos casos, la fecha de recurrencia se definirá como la primera fecha en la que se observa  $> 5\%$  de blastos en MO una vez excluida la regeneración medular como causa posible.
- Reaparición o desarrollo de enfermedad extramedular demostrada citológicamente.

### 12.8 Recaída molecular

Ausencia de recaída morfológica medular o extrahematológica y recaída molecular (o por citometría) confirmada (no se discontinuará el protocolo en base a una recaída molecular).

## 13 CONTROL CLÍNICO Y ANALÍTICO

Todas estas pruebas forman parte de la práctica clínica habitual

### 13.1 Balance inicial de la LMA

#### Anamnesis:

- Reacciones adversas medicamentosas
- Hábitos tóxicos
- Comorbilidades previas



- Antecedentes de neoplasia sólida y/o enfermedad pre-leucémica
- Antecedentes familiares de neoplasia
- Anamnesis completa por aparatos, incluyendo síntomas de diátesis hemorrágica y de infecciones
- Apoyo familiar/social
- Tratamientos actuales que toma el paciente

**Exploración física:**

- Descartar, entre otras cosas, la presencia de enfermedad extramedular, signos de coagulopatía o infecciones.

**Rutinarias:**

- Hemograma
- Bioquímica básica con determinación de iones, calcio, fósforo, ácido úrico, urea, creatinina, LDH, perfil hepático
- Hemostasia incluyendo fibrinógeno y D-dímeros o productos de degradación del fibrinógeno
- Sedimento y anormales de orina
- Radiografía de tórax
- Electrocardiograma basal
- Aspirado de MO y/o biopsia de cresta ilíaca
- Muestra de MO o en su defecto de SP para estudio citogenético
- Muestra de MO y de SP para estudio molecular
- Muestra de MO o en su defecto de SP para estudio inmunofenotípico
- Muestras de MO y de SP para congelación de ADN, ARN y células

**No rutinarias:**

- Ecocardiografía o ventriculografía isotópica o resonancia cardiaca (indicado en



pacientes con antecedentes cardiológicos)

- Pruebas funcionales respiratorias (indicado en pacientes con antecedentes de neumopatía o criterios clínicos de OCFA)
- Ecografía abdominal (indicado si sospecha de organomegalias)
- Punción lumbar (solo realizar si clara sospecha de infiltración meníngea, ya que esta es excepcional). La evaluación será por *citospin* (morfología), no aconsejándose la interpretación de los resultados por citometría o qRT-PCR en LCR.

### 13.2 Controles analíticos

Durante el tratamiento con quimioterapia y en los periodos comprendidos entre cada ciclo los pacientes deben llevar un control analítico adecuado, según el criterio o protocolo de cada centro. Este control debe incluir como mínimo tres determinaciones analíticas a la semana con hemograma y bioquímica que incluya, además de la determinación básica con iones, función hepática y renal durante el periodo comprendido entre el inicio de la quimioterapia y la recuperación hematopoyética. Además, se realizará como mínimo un control de hemostasia semanal. Estas determinaciones mínimas se adaptarán a la situación clínica del paciente.

En los periodos comprendidos entre la recuperación hematopoyética y el siguiente ciclo de quimioterapia, se realizará control analítico con hemograma y bioquímica que incluya, además de la determinación básica con iones, función hepática y renal, coincidiendo con cada visita a consultas. Estas determinaciones mínimas se adaptarán a la situación clínica del paciente.

En pacientes manejados de forma semi-ambulatoria en consolidación, se recomienda un control semanal al menos durante la fase de aplasia, siendo recomendables 2 visitas semanales para valorar toxicidad y transfusiones. Solo se recomendará la consolidación semi-ambulatoria en pacientes que hayan tolerado aceptablemente bien ciclos previos, que comprendan perfectamente que ante fiebre o hemorragia deben acudir al hospital, que tomen bien la medicación prescrita, que estén informados y de acuerdo con la estrategia semi-ambulatoria, y que se encuentren a una distancia razonable del hospital (<1.5 horas).

En el caso de trasplante autólogo o alogénico se seguirán los procedimientos de evaluación inicial y seguimiento post-trasplante propios de cada centro.



Durante el seguimiento, las determinaciones mínimas se adaptarán a la situación clínica del paciente.

### 13.3 Estudios de médula ósea tras la remisión

En los siguientes momentos del tratamiento y seguimiento **en todos los pacientes** tras haber alcanzado remisión se realizará un aspirado de médula ósea de control:

- Tras consolidación 1 (**con envío centralizado de muestra de MO para EMR por citometría al CIMA en los pacientes de riesgo intermedio; [www.platafolma.org](http://www.platafolma.org)**).
- Pre-ATSP y pre-alo-TPH (**con envío centralizado de muestra de MO para EMR por citometría al CIMA en todos los pacientes; [www.platafolma.org](http://www.platafolma.org)**). Estas evaluaciones medulares pretrasplante podrán coincidir con alguna post-consolidación en caso de que pasen menos de 2-4 semanas desde la evaluación hasta el inicio del acondicionamiento.
- Tras la última consolidación.
- A los 60-90 días del trasplante (**ATSP o alo-TPH; con envío centralizado de muestra de MO y SP para EMR por citometría al CIMA: [www.platafolma.org](http://www.platafolma.org)**).
- Se podrá realizar en otros momentos a criterio del médico que trata al paciente.
- A los 3-6, 12 y 24 meses tras finalizar el tratamiento, entendiendo la fecha de finalización del mismo como la de recuperación de la neutropenia tras el último ciclo de tratamiento (incluido TPH).
- Ante la sospecha de recaída morfológica.

## 14 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este documento pretende ser una guía consensuada por el Grupo Cooperativo PETHEMA para el tratamiento de la LMA en pacientes candidatos a quimioterapia intensiva sin mutaciones CBF o NPM1. Ninguno de los fármacos administrados se puede considerar experimental. La eficacia, seguridad y manejo de todos los fármacos aquí recomendados, así como su combinación, vienen avalados por la amplia experiencia adquirida a lo largo de décadas mediante la práctica clínica habitual. Cualquier hematólogo es conocedor de los efectos secundarios de estos agentes terapéuticos.



Cada institución es libre de aplicar esta guía terapéutica y convertirla en su práctica clínica habitual. Los centros y clínicos que decidan incorporar a su práctica clínica habitual esta guía terapéutica tendrán que informar debidamente a sus pacientes sobre el tratamiento que se les va a administrar, así como de las alternativas terapéuticas. Además de reflejar en la historia clínica que se ha informado al paciente, deberán utilizar los consentimientos para administración de quimioterapia que habitualmente utilicen en su centro. No es necesario proveer un documento de consentimiento informado específico para administrar el tratamiento propuesto, puesto que los pacientes no van a formar parte de un estudio prospectivo observacional.

Se podrá obtener información retrospectiva del tratamiento de los pacientes en el contexto de la práctica clínica habitual establecida. No se considera necesario que se envíe esta guía asistencial a comités éticos. Sí sería necesario enviar un protocolo de estudio retrospectivo en el momento que se deseara realizar algún análisis.

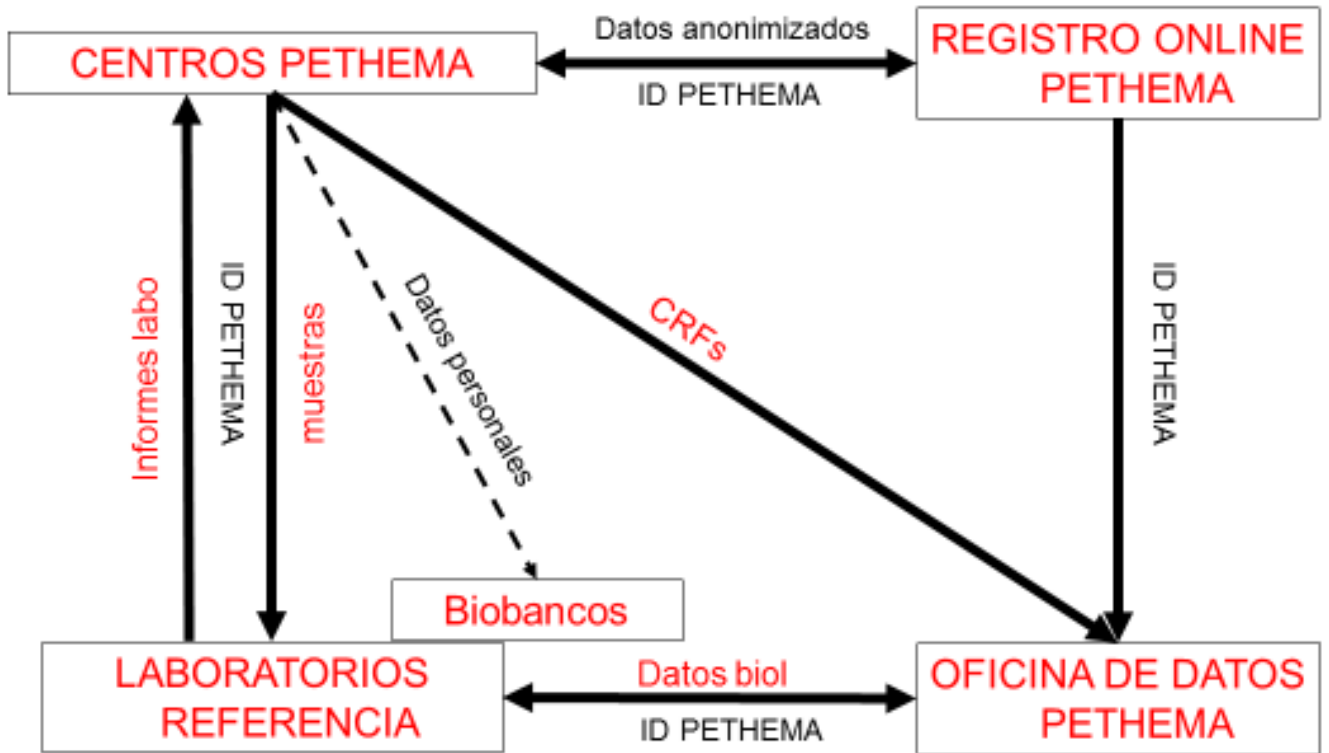
En todos los casos, se obtendrá el consentimiento informado de los pacientes para la obtención de muestras biológicas y estudios traslacionales (PLATAFO-LMA, ver hojas de consentimiento).

## 15 RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos de los tratamientos se hará de forma retrospectiva al ser incluidos los pacientes en el registro epidemiológico de LMA de PETHEMA o bien de forma prospectiva al ser incluidos en el protocolo traslacional PLATAFO-LMA. En cualquier supuesto, el registro de los pacientes en la base de datos, se hará de forma anonimizada de acuerdo a la información basal proporcionada en los registros de las muestras biológicas para estudios traslacionales (ver protocolo de Plataforma diagnóstica de LMA, PLATAFO-LMA). A estos efectos, se dispondrá de una base de datos online con datos básicos de registro que facilitarán la comunicación entre los laboratorios de referencia, los centros tratantes y la Oficina de datos de PETHEMA. Deben comunicarse todos los enfermos consecutivos que se incluyan en los estudios biológicos mediante un formulario de registro ([www.platafolma.org](http://www.platafolma.org)), con independencia de si reciben o no el protocolo terapéutico propuesto (ver protocolo de Plataforma diagnóstica de LMA). El resto de información se solicitará periódicamente de forma retrospectiva o prospectiva. Alternativamente al registro online, se harán llegar los formularios de registro de los pacientes por *e-mail* o fax a: Dr. Pau Montesinos, Servicio de Hematología, Hospital La Fe, Valencia. [montesinos\\_pau@gva.es](mailto:montesinos_pau@gva.es).



Figura 9: Organización del protocolo traslacional PLATAFO-LMA.





## 16 REFERENCIAS

1. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):424-447.
2. Rodríguez-Arbolí E, Martínez-Cuadrón D, Rodríguez-Veiga R, et al. Long-Term Outcomes After Autologous Versus Allogeneic Stem Cell Transplantation in Molecularly-Stratified Patients With Intermediate Cytogenetic Risk Acute Myeloid Leukemia: A PETHEMA Study *Transplant Cell Ther*. 2021 Apr;27(4):311.
3. Paiva B, Vidriales MB, Sempere A, et al. Impact of measurable residual disease by decentralized flow cytometry: a PETHEMA real-world study in 1076 patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2021 Feb 1.
4. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):454-464.
5. Sargas C, Ayala R, Chillón MC, et al. Networking for advanced molecular diagnosis in acute myeloid leukemia patients is possible: the PETHEMA NGS-AML project. *Haematologica*. 2020 Nov 12.
6. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 May 13;401(10388):1571-1583. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00464-6. Epub 2023 Apr 25. Erratum in: *Lancet*. 2023 Oct 14;402(10410):1328.
7. Sekeres M.A., Erba H.P, Montesinos P, et al. QuANTUM-First: Efficacy in Newly Diagnosed Patients With FMS-Like Tyrosine Kinase 3-Internal Tandem Duplication-Positive Acute Myeloid Leukemia Who Received Continuation Therapy. EHA 2025. Publication Number: S142
8. Schlenk R.F., Montesinos P, Romero-Aguilar A, et al. Impact of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in First Complete Remission Plus FLT3 Inhibition With Quizartinib in AML with FLT3-ITD: Results From QuANTUM-First. EHA 2025. Publication Number: S137
9. Megías-Vericat JE, Ballesta-López O, Barragán E, Martínez-Cuadrón D, Montesinos P. Tyrosine kinase inhibitors for acute myeloid leukemia: A step toward disease control? *Blood Rev*. 2020 Nov;44:100675.



10. Lancet JE, Uy GL, Newell LF, et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2021 Jul;8(7):e481-e491.
11. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 2005;106:2912-2919.
12. Alfonso-Pierola A, Martínez-Cuadrón D, Rodríguez-Veiga R, et al. Long-term benefits of autologous stem cell transplantation versus intensive chemotherapy consolidation for acute myeloid leukemia patients: A propensity score matching analysis from the PETHEMA AML registry. *Leukemia.* 2025 Sep 1. doi: 10.1038/s41375-025-02744-x
13. Sargas C, Ayala Díaz R, Chillon M.C., et al. REFINEMENT OF THE ELN2022 PROGNOSTIC SUBGROUPS IN A REAL-LIFE COHORT OF 1747 INTENSIVELY TREATED ADULT AML PATIENTS OF THE PETHEMA REGISTRY. EHA 2025. Publication number: S146
14. Rodríguez-Veiga R., Boluda B, Gil Cortes C, et al. REAL WORLD OUTCOMES IN A SERIES OF 417 ADULT PATIENTS WITH KMT2A (MLL) GENE REARRANGED ACUTE MYELOID LEUKEMIA. EHA 2025. Publication number: S147
15. Alonso-Domínguez JM, Castaño-Bonilla T, Gil C, et al. Reassessing Adverse Prognosis of Acute Myeloid Leukemia with BCR::ABL1 in the era of Tyrosine Kinase Inhibitors: a real world analysis from the PETHEMA registry. *Cancer* 2026. In press
16. Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica.* 2008 Jan;93(1):67-74.
17. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2003 Dec 15;21(24):4642-9.



**17 ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DE LA LMA SEGÚN LA OMS (2022)**

AML with defining genetic abnormalities	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute promyelocytic leukaemia with PML::RARA fusion</li> <li>• AML with RUNX1::RUNX1T1 fusion</li> <li>• AML with CFBF::MYH11 fusion</li> <li>• AML with DEK::NUP214 fusion</li> <li>• AML with RBM15::MRTFA fusion</li> <li>• AML with BCR::ABL1 fusion</li> <li>• AML with KMT2A rearrangement</li> <li>• AML with MECOM rearrangement</li> <li>• AML with NUP98 rearrangement</li> <li>• AML with NPM1 mutation</li> <li>• AML with CEBPA mutation</li> <li>• AML, myelodysplasia-related</li> <li>• AML with other defined genetic alterations</li> </ul>
AML, defined by differentiation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AML with minimal differentiation</li> <li>• AML without maturation</li> <li>• AML with maturation</li> <li>• Acute basophilic leukaemia</li> <li>• Acute myelomonocytic leukaemia</li> <li>• Acute monocytic leukaemia</li> <li>• Acute erythroid leukaemia</li> <li>• Acute megakaryoblastic leukaemia</li> </ul>

\*Para las LMA con alteración genética definitoria no se requiere un porcentaje de blastos por morfología en médula ósea o sangre periférica, con excepción de las LMA CEBPA y BCR::ABL1, en las que se requiere >19%.

\*Para las LMA definidas por diferenciación se requiere >19% de blastos por morfología en médula ósea o sangre periférica.

\*Los sarcomas mieloides se consideran LMA aunque no haya blastos por morfología en sangre periférica o médula ósea.



## 18 ANEXO 2. CLASIFICACIÓN DE RIESGO AMOL-FIT

### Category

#### Favorable

t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1*  
 inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/*CBFB::MYH11*  
 Mutated *NPM1* without *FLT3*-ITD  
*CEBPA* double/bZIP  
*IDH2*-R172

#### Intermediate

t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR::ABL1*  
 One MDS mutated gene  
 Wild-type *NPM1* with *FLT3*-ITD  
 Mutated *NPM1* with *FLT3*-ITD  
 t(v;11q23.3)/*KMT2A* rearranged  
 Other cytogenetic and molecular alterations

#### Adverse

-5/del(5q); -7; -17/abn(17p)  
 Two or more MDS mutated genes  
 Complex / monosomal karyotype

#### Very Adverse

Mutated *TP53*  
 Inv(3)(q21.3q26.2) / t(3;3)(q21.3;q26.2)

\*Los pacientes con dos o más mutaciones relacionadas con la mielodisplasia por NGS pasan a ser riesgo defavorable, con la excepción de aquellos con LMA y reordenamiento CBF (*RUNX1::RUNX1T1* o *CBFB::MYH11*) que siguen siendo favorables.

\*Los pacientes con LMA con doble mutación *CEBPa* o con mutación única en *CEBPa* bZIP (no es necesario que sea "in-frame") o con mutación *IDH2*-R172 o con reordenamiento CBF (*RUNX1::RUNX1T1* o *CBFB::MYH11*) siguen siendo riesgo favorable si presentan una sola mutación relacionada con la mielodisplasia por NGS.

\*Se considera mutación relacionada con la mielodisplasia (*ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1* y/o *ZRSR2*) por NGS cuando la VAF sea  $\geq 5\%$ .



### 19 ANEXO 3. INDICE DE SORROR (HCT-CI)

Variables que componen el HCT-CI y su puntuación correspondiente:

- Arritmia → Fibrilación auricular\*, flutter\*, enfermedad del seno\* o arritmia ventricular\* (1 punto)
- Cardiovascular → Enfermedad coronaria\*, infarto de miocardio\*, insuficiencia cardiaca congestiva\* o fracción de eyección  $\leq 50\%$  (1 punto)
- Valvulopatía → Excepto prolapso de válvula mitral asintomático (3 puntos)
- Cerebrovascular → Accidente isquémico transitorio y/o accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico (1 punto)
- Pulmonar leve o moderada → DLCO y/o FEV1 66-80% o disnea con actividad ligera o moderada (2 puntos)
- Pulmonar severa → DLCO y/o FEV1  $\leq 65\%$  o disnea de reposo o si requiere oxígeno (3 puntos)
- Hepática leve → Hepatitis crónica o bilirrubina persistente entre VSN hasta  $1,5 \times$  VSN o AST/ALT entre VSN hasta  $2,5 \times$  VSN (1 punto)
- Hepática de moderada a grave → Cirrosis, fibrosis, bilirrubina  $> 1,5 \times$  VSN o AST/ALT  $> 2,5 \times$  VSN (3 puntos)
- Renal → Creatinina persistente  $> 2$  mg/dL, diálisis o trasplante renal (2 puntos)
- Tumor sólido → Tumores malignos en cualquier momento de la historia del paciente, excluyendo neoplasias cutáneas diferentes del melanoma (3 puntos)
- Reumatológica → Enfermedad reumatológica que requiera tratamiento (2 puntos)
- Enfermedad inflamatoria intestinal → Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (1 punto)
- Úlcera péptica → Úlcera péptica que requiera tratamiento (2 puntos)
- Diabetes → Diabetes que requiera tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales (1 punto)
- Depresión/ansiedad → Depresión o ansiedad que requieran tratamiento o consulta profesional (1 punto)
- Obesidad → Índice de masa corporal  $> 35$  en adultos (1 punto)
- Infección → Infección que requiera tratamiento (específico de trasplante) (1 punto)

Abreviaturas: ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; DLCO: capacidad de difusión de CO pulmonar; FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; VSN: valor superior de la normalidad \* Detectada en cualquier momento de la historia del paciente



## 20 ANEXO 4. REGISTRO Y ENVÍO DE MUESTRAS PLATAFO-LMA

[www.platafolma.org](http://www.platafolma.org)

Si no dispone o no recuerda el código de centro, usuario, y/o contraseña, escribir a [carlos.pastorini@fundacionpethema.es](mailto:carlos.pastorini@fundacionpethema.es)

Una vez entre en la plataforma web, deberá generar el registro del paciente (si es la primera muestra del diagnóstico). Para esto es necesario introducir la fecha del primer diagnóstico e LMA (fecha de primera médula generalmente), fecha de nacimiento, y sexo del paciente, con lo que se creará su UPN. Para generar el volante de envío de muestra se accionará la pestaña “crear muestra”, y se rellenarán campos básicos (fecha de extracción de muestra, y característica de la muestra clicando en los campos correspondientes). A continuación, se genera automáticamente un pdf para imprimir que será el volante de envío de muestra. Es muy importante remitir el consentimiento informado del paciente al laboratorio central (especialmente a efectos de biobanco). En el volante de envío de muestra se especificará el número del Courier y el código de proyecto para gestionar el envío de la muestra biológica.

Los laboratorios centrales de PETHEMA (PLATAFO-LMA) siguen unos criterios homogéneos de análisis y reporte de resultados, comprometiéndose a remitir los resultados de PCR y NGS en tiempos adecuados. Una vez el laboratorio central haya realizado los análisis, subirán el documento a la web, pudiendo ser consultado en todo momento por el médico que haya remitido la muestra. También se enviará un correo electrónico con el link a los resultados diagnósticos, en tiempo real.



## 21 ANEXO 5. LISTADO DE LABORATORIOS CENTRALES DE CITOMETRÍA

Los contactos en los laboratorios centrales de CMF en el protocolo PLATAFO-LMA.

<b>Laboratorio de referencia</b>	<b>Hospitales/provincias que refieren muestras CMF</b>
Virgen del Rocío	Hospital Virgen del Rocío (Sevilla)
Virgen del Rocío	Hospital Virgen de la Macarena (Sevilla)
Virgen del Rocío	Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva)
Virgen del Rocío	Hospital de la Merced (Sevilla)
Virgen del Rocío	Hospital San Juan de Dios de Bormujos (Sevilla)
Salamanca	Valladolid
Salamanca	Ávila
Salamanca	Burgos
Salamanca	León
Salamanca	Palencia
Salamanca	Segovia
Salamanca	Soria
Salamanca	Zamora
Salamanca	H Miguel Servet (Zaragoza)
H 12 octubre	H 12 de octubre
H 12 octubre	H Fuenlabrada
H 12 octubre	H Central de Defensa
Córdoba	Málaga
Córdoba	Jaén
Dr. Negrín	Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria
Dr. Negrín	Complejo Hospitalario Universitario de Canarias
Dr. Negrín	Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria
Dr. Negrín	Complejo Hospitalario Universitario de Gran Canaria Dr Negrín
Dr. Negrín	Hospital Dr José Molina Orosa de la isla de Lanzarote
<b>CIMA Pamplona</b>	<b>Resto de hospitales PETHEMA</b>



**22 APPENDIX 6. MEDICAMENTOS QUE PROLONGAN QT**

This appendix lists medications that potentially prolong QT. These lists should not be considered all inclusive.

<b>Potential QT/QTc-prolonging Drugs</b>	<b>Generic Drug Name</b>
Class IA antiarrhythmics	quinidine procainamide disopyramide
Class IC antiarrhythmics	flecainide propafenone moricizine
Class III antiarrhythmics	sotalol bretylum ibutilide dofetilide
Antipsychotics	thioridazine mesoridazine chlorpromazine prochlorperazine trifluoperazine fluphenazine perphenazine pimozide risperidone ziprasidone lithium haloperidol
Tricyclic/tetracyclic antidepressants	amitriptyline desipramine doxepin dosulepin hydrochloride imipramine maprotiline
Selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SSNRIs)	venlafaxine



Potential QT/QTc-prolonging Drugs	Generic Drug Name
Macrolide antibiotics	azithromycin erythromycin clarithromycin dirithromycin roxithromycin tulathromycin
Fluoroquinolone antibacterials	moxifloxacin gatifloxacin
Azole antifungals	ketoconazole fluconazole itraconazole posaconazole voriconazole
Antimalarials	amodiaquine atovaquone chloroquine doxycycline halofantrine mefloquine proguanil primaquine pyrimethamine quinine sulphadoxine
Antiprotozoals	pentamidine
Antiemetics	droperidol dolasetron granisetron ondansetron
Antiestrogens	tamoxifen
Immunosuppressants	tacrolimus

Adapted from: <https://www.crediblemeds.org/pdftemp/pdf/CombinedList.pdf>



**23 ANEXO 6. LISTA DE INHIBIDORES DE CYP3A4**

Inhibitor Type	Generic Drug Name	Allowance
Strong	boceprevir clarithromycin conivaptan grapefruit grapefruit juice indinavir itraconazole ketoconazole lopinavir mibefradil nefazodone nelfinavir posaconazole ritonavir saquinavir telaprevir telithromycin voriconazole	Use should be avoided if possible.  If necessary for subject care a dose reduction of quizartinib/placebo is required.
Moderate	amprenavir aprepitant atazanavir ciprofloxacin crizotinib darunavir diltiazem erythromycin fluconazole fosamprenavir imatinib verapamil	Use allowed.  No requirement for quizartinib/placebo dose reduction.



Inhibitor Type	Generic Drug Name	Allowance
Weak	alprazolam	Use allowed.  No requirement for quizartinib/placebo dose reduction
	amiodarone	
	amlodipine	
	atorvastatin	
	bicalutamide	
	cilostazol	
	cimetidine	
	cyclosporine	
	fluoxetine	
	fluvoxamine	
	ginkgo	
	goldenseal	
	isoniazid	
	lapatinib	
	oral contraceptives	
	nilotinib	
	pazopanib	
	ranitidine	
	ranolazine	
	ticagrelor	
tipranavir		
zileuton		

Adapted from: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>



## 24 ANEXO 7. LISTA DE INDUCTORES DE CYP3A4

Inducer Type	Generic Drug Name	Allowance
Strong	avasimibe carbamazepine phenytoin rifampin St. John's wort	Use prohibited while on quizartinib/placebo.
Moderate	bosentan efavirenz etravirine modafinil nafcillin	Use prohibited while on quizartinib/placebo.
Weak	amprenavir aprepitant armodafinil clobazam echinacea pioglitazone prednisone rufinamide vemurafenib	Use allowed.