

Patrones de tratamiento en el mundo real y eficacia comparativa en pacientes no candidatos con leucemia mieloide aguda (CURRENT): resultados de la población Española

Real-world treatment patterns and comparative efficacy in unfit patients with acute myeloid leukemia (CURRENT): results of the Spanish population

Teresa Bernal^{1,2,3}, Evelyn Acuña-Cruz⁴, Josefina Serrano⁵, Fernando Ramos⁶, Guillermo Deben⁷, Gabriela Rodríguez-Macías⁸, Juan M. Alonso-Domínguez⁹, Ignacio Casas-Aviles¹⁰, Irene Miranda-Lorenzo¹¹, Ana Ruiz-Zorrilla¹¹, Pau Montesinos⁴ y Jorge Sierra^{12*}

¹Departamento de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ²Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Asturias; ³Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias, Asturias; ⁴Departamento de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de La Fe, Valencia; ⁵Departamento de Hematología y Hemoterapia, Hospital Quirón Salud Córdoba, Córdoba; ⁶Departamento de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de León, León; ⁷Departamento de Hematología y Hemoterapia, Hospital HM Modelo, A Coruña, Galicia; ⁸Departamento de Hematología y Hemoterapia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ⁹Departamento de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, IIS-FJD, Madrid; ¹⁰Departamento de Hematología y Hemoterapia, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; ¹¹AbbVie Spain, S.L.U., Madrid; ¹²Departamento de Hematología e Instituto de Investigación Biomédica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. España

Resumen

Introducción: La quimioterapia intensiva representa el tratamiento estándar para la leucemia mieloide aguda (LMA), pero los pacientes de edad avanzada a menudo no toleran este tratamiento. Hasta 2020, sólo se aprobaron tres tratamientos no intensivos: Azacitidina, decitabina (agentes hipometilantes, HMA), y citarabina en dosis bajas (LDAC). **Objetivo:** Evaluar el manejo y resultado clínico del tratamiento no intensivo en pacientes mayores con LMA en práctica clínica, antes de la introducción de nuevos agentes. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo realizado en 9 hospitales españoles (subconjunto del estudio CURRENT global). **Resultados:** De 109 pacientes incluidos, el 67.9% recibía terapia sistémica (TS) y el 32.1% tratamiento de soporte (BSC). Las TSs incluyeron: Azacitidina (47.3%); terapias a dosis bajas (43.2%) citarabina, aclarubicina y G-CSF; decitabina (5.4%); y LDAC en monoterapia o combinada (8.1%). La mediana de supervivencia global no se alcanzó en pacientes con LDAC en monoterapia (95% IC: 0.6-no alcanzado), mientras que fue de 10.5 (95% IC: 5.1-15.6) y 1.6 (95% IC: 0.9-3.2) meses en aquellos que recibieron HMA y BSC, respectivamente. **Conclusiones:** Los resultados clínicos de los tratamientos disponibles en España hasta 2020 para pacientes mayores con LMA son insatisfactorios. Azacitidina fue el tratamiento más utilizado y, frente al estudio CURRENT global, LDAC apenas se utilizó. Es necesario desarrollar terapias innovadoras más tolerables y eficientes para esta población.

Palabras clave: Leucemia mieloide aguda. Mayores. Patrones de tratamiento.

Abstract

Introduction: Intensive chemotherapy represents the standard treatment for acute myeloid leukemia (AML), but elderly patients often cannot tolerate this treatment. Until 2020, only three non-intensive drugs were approved: Azacitidine, decitabine (hypomethylating agents, HMA), and low-dose cytarabine (LDAC). **Objective:** To assess the management and clinical outco-

*Correspondencia:

Jorge Sierra
E-mail: jsierra@santpau.cat

Fecha de recepción: 25-01-2024

Fecha de aceptación: 10-07-2025

DOI: 10.24875/SANGRE.M25000087

Disponible en internet: 04-11-2025

Sangre. 2025;44(2):45-55

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2025 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

meses of non-intensive treatment in elderly patients with AML in clinical practice before the introduction of novel agents. **Material and methods:** Retrospective study conducted at 9 Spanish hospitals (a subset of the global CURRENT study). **Results:** Of 109 patients included, 67.9% received systemic therapy (ST) and 32.1% best supportive care (BSC). STs included: Azacitidine (47.3%); low-dose therapies (43.2%) cytarabine, aclarubicin, and granulocyte colony-stimulating factor; decitabine (5.4%); and LDAC in monotherapy or combination (8.1%). The median overall survival was not reached (NR) in patients receiving LDAC monotherapy (95% confidence interval [CI]: 0.6-NR), while it was 10.5 (95% CI: 5.1-15.6) and 1.6 (95% CI: 0.9-3.2) months in those receiving HMA and BSC, respectively. **Conclusion:** Clinical outcomes of available treatments in Spain up to 2020 for elderly patients with AML remained unsatisfactory. Azacitidine was the most commonly used treatment and, compared to the global CURRENT study, LDAC was scarcely used. There is a need to develop more tolerable and efficient innovative therapies for this unfit population.

Keywords: Acute myeloid leukemia. Elderly. Treatment patterns.

Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un trastorno maligno de la médula ósea caracterizado por la proliferación clonal aberrante de precursores mieloides y constituye la forma más frecuente de leucemia aguda en adultos. La incidencia de LMA aumenta con la edad, con una edad mediana de presentación de 68 años^{1,2}. En España, la incidencia estimada de LMA es de 3,91 casos por 100.000 habitantes y año³. Se prevé que la incidencia de LMA aumente en las próximas décadas debido al envejecimiento poblacional, las exposiciones tóxicas y el uso generalizado y exitoso de la quimiorradioterapia para otras neoplasias⁴⁻⁶. La LMA es una enfermedad genéticamente heterogénea, por lo que los resultados a largo plazo y las tasas de supervivencia pueden variar sustancialmente⁷. La supervivencia en pacientes de edad avanzada (≥ 60 años) con LMA es inferior a la de sus homólogos más jóvenes⁸.

En los pacientes capaces de tolerar tratamiento intensivo, el abordaje estándar comprende quimioterapia de inducción seguida de consolidación (quimioterapia y/o trasplante alogénico), en ocasiones junto con terapias dirigidas moleculares o frente a antígenos⁹. Sin embargo, el uso de estos esquemas en pacientes de edad avanzada con LMA es complejo, ya que muchos no pueden tolerar tratamientos intensivos¹⁰. Los pacientes mayores con LMA presentan con más frecuencia comorbilidades graves y peor estado funcional, lo que limita sus opciones terapéuticas y contribuye a un mal pronóstico en esta población¹¹. En consecuencia, algunos pacientes de edad avanzada (≥ 60 años) alcanzan una mediana de supervivencia global (SG) de solo 4,6 meses, con SG al año y a 5 años del 29 y el 7%, respectivamente¹². Durante casi 40 años, el abordaje terapéutico de la LMA permaneció en gran medida inalterado hasta avances recientes. A pesar de los esfuerzos realizados, solo tres fármacos

han sido aprobados para tratar a esta población no apta: los agentes hipometilantes (HMA), incluidas la azacitidina y la decitabina y la citarabina a dosis bajas (LDAC), con medianas de SG estimadas de 9,6-10,4 y 4,1-6,4 meses, respectivamente¹³⁻¹⁶. En un ensayo fase 3 en pacientes mayores con LMA de nuevo diagnóstico (y $> 30\%$ de blastos medulares), la azacitidina logró mejorar la mediana de SG (10,4 frente a 6,5 meses; $p = 0,1009$) y mostró un perfil de seguridad favorable frente al tratamiento convencional¹⁵. Asimismo, en el ensayo fase 3 DACO-016, la decitabina mejoró de manera significativa tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de eventos frente al tratamiento estándar en pacientes no aptos para recibir quimioterapia intensiva, con un perfil de seguridad bien establecido y confirmado en estudios de vida real¹⁷. En este sentido, un estudio reciente de vida real realizado en España mostró que la incorporación de abordajes no intensivos a la práctica rutinaria ha incrementado el número de pacientes tratados activamente, aunque sin una mejora significativa en la supervivencia¹².

En los últimos años también ha mejorado la estratificación del riesgo en LMA (grupos de riesgo favorable, intermedio y alto según hallazgos citogenéticos), si bien las categorías de la *European Leukemia Network* fueron diseñadas para pacientes con LMA aptos para recibir quimioterapia intensiva^{9,18}. También se ha avanzado en los cuidados de soporte, incluido el desarrollo de medidas de profilaxis y tratamiento antiinfeccioso, así como métodos diagnósticos mejorados para infecciones oportunistas^{19,20}. A la luz de lo anterior, con una población envejecida y una incidencia de LMA en aumento, existe una necesidad creciente de comprender la evolución de los patrones de tratamiento y sus resultados clínicos asociados en la práctica clínica real.

Los datos publicados sobre supervivencia en el mundo real, resultados clínicos, patrones de tratamiento y utilización de recursos sanitarios (URS) en pacientes con

LMA no aptos para recibir quimioterapia intensiva en España son limitados. A continuación, se presentan los resultados del subanálisis español del CURRENT, un estudio pionero diseñado para evaluar los resultados clínicos y el manejo asociados a los cursos terapéuticos no intensivos disponibles (en un periodo previo a la aparición de nuevos agentes, como *genetic*, *glasdegib* o *iopidines*). La descripción de estos cursos —incluido tratamiento sistémico (TS), HMA, LDAC y/o mejor tratamiento de soporte (BSC)— como opciones para pacientes ancianos y/o no aptos con LMA podría ayudar a entender mejor este complejo escenario clínico.

El subanálisis español de CURRENT aportará una visión más profunda de las necesidades no cubiertas de los pacientes con LMA no aptos para recibir quimioterapia intensiva en España, un país con un sistema sanitario que difiere de forma significativa de los de otras naciones europeas incluidas en el estudio global. Además, para profundizar en el manejo de la LMA, se llevó a cabo un análisis de las hospitalizaciones y de los procedimientos más frecuentes durante el ingreso.

Objetivo

Evaluar el manejo y los resultados clínicos en vida real de las terapias no intensivas en pacientes ancianos con LMA tratados en la práctica clínica habitual en España, antes de la introducción de nuevos agentes.

Métodos

Diseño del estudio y participantes

El CURRENT fue un estudio multicéntrico, retrospectivo, de revisión de historias clínicas realizado en 22 países, en pacientes con diagnóstico de LMA no aptos para recibir quimioterapia de inducción intensiva de primera línea. El subestudio español de CURRENT, parte del estudio global²¹, se llevó a cabo en 9 hospitales de conformidad con los criterios establecidos en la Declaración de Helsinki y legislación nacional. El estudio fue aprobado por el comité de ética que procedió, además, a otorgar dispensa del consentimiento informado.

Fueron elegibles pacientes de ≥ 60 años con LMA primaria o secundaria, no aptos para recibir quimioterapia de inducción intensiva, que hubieran iniciado quimioterapia de baja intensidad, terapia dirigida o únicamente mejor tratamiento de soporte (BSC) entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2018,

en tratamiento de primera línea. Se excluyeron a todos aquellos pacientes con diagnóstico no confirmado, leucemia promielocítica aguda o que hubieran recibido tratamiento de primera línea en el contexto de un ensayo clínico.

Objetivos del estudio

El objetivo principal fue la SG, medida desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa. Los objetivos secundarios incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP; desde el diagnóstico de LMA hasta el avance de la enfermedad [AE] o muerte por cualquier causa), el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TTF; desde el inicio del tratamiento hasta su finalización por cualquier causa) y las tasas de respuesta (respuesta completa [RC] + RC con recuperación hematológica incompleta [RCi]) según la valoración del médico tratante^{9,18}.

Evaluación estadística

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables del estudio, que incluyó el cálculo de medidas de tendencia central y dispersión (media $\pm$ desviación estándar, mediana y rango intercuartílico [RIC]) para las variables cuantitativas, y frecuencias y porcentajes válidos para las cualitativas. Los desenlaces de tiempo hasta el evento se analizaron mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon con la prueba de log-rank. Los datos recogidos de las historias clínicas incluyeron características demográficas, antecedentes médicos (comorbilidades incluidas), análisis de laboratorio, tratamiento de primera línea, datos de eficacia (resultados), así como el estado vital y la fecha del último seguimiento.

Resultados

Características de los pacientes

Entre agosto de 2019 y marzo de 2020 se revisaron un total de 110 pacientes tratados en España para su inclusión; 109 fueron evaluables para eficacia y manejo clínico. La disposición de la población española se muestra en la [figura 1](#).

Las características basales de los pacientes se describen en la [tabla 1](#). En síntesis, las edades medianas (rango) de los pacientes que recibieron tratamiento sistémico (TS) de baja intensidad o únicamente BSC en tratamiento de primera línea fueron de 77,0 (52,0-89,0)

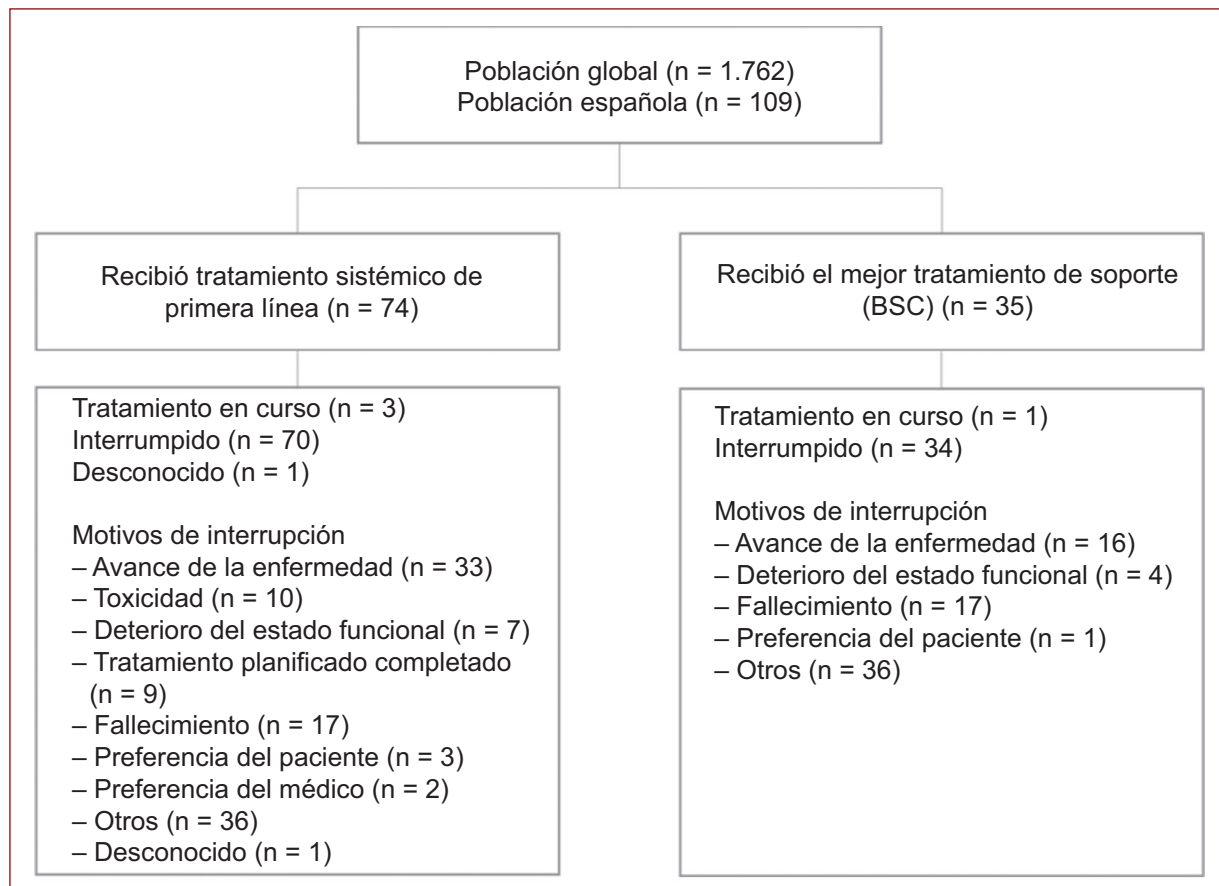


Figura 1. Resumen de la disposición de los pacientes. Los porcentajes pueden sumar más del 100% porque se permitió la selección múltiple.

y 83,0 (60,0-89,0) años, respectivamente; la mayoría (63,5% y 85,7%) tenían > 75 años. En líneas generales, porcentajes similares en ambos grupos presentaron riesgo citogenético adverso (32,4 frente al 31,4%) y alguna mutación genética (35,1 frente al 34,3%), siendo las más notificadas globalmente: NPM1 (42,1%), FLT3-ITD (15,8%) y TP53 (13,2%) (entre quienes disponían de datos). Proporciones parecidas en ambos grupos presentaban LMA secundaria derivada de un trastorno hematológico anterior (31,1 frente al 31,4%) y diagnóstico previo de síndromes mielodisplásicos (SMD) (65,2 frente al 54,5%).

Patrones de tratamiento

Como se muestra en la **figura 2**, 74 (67,9%) pacientes recibieron TS como tratamiento de primera línea, incluida azacitidina (47,3%), terapias a dosis bajas (43,2%) como citarabina, aclarubicina y un curso con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), decitabina (5,4%) y LDAC en monoterapia o acompañado de otros

tratamiento (8,1%). Ningún paciente español recibió terapia dirigida. Un total de 35 (32,1%) pacientes recibió únicamente BSC (transfusiones, analgésicos, soporte nutricional, manejo de infecciones u otros).

La mediana de tiempo (IQR) desde el diagnóstico de LMA hasta el tratamiento inicial fue de 8,0 días (1,0-17,0). Entre los pacientes que recibieron TS, la mediana de ciclos administrados fue de 2,0 (1,0-5,0).

Un total de 70 (94,6%) pacientes interrumpió el TS inicial y 34 (97,1%) interrumpieron el BSC. Las razones más frecuentes de interrupción precoz fueron el AE (TS, n = 33 [47,1%]; BSC, n = 16 [47,0%]) y la muerte (TS, n = 17 [24,3%]; BSC, n = 20 [58,8%]) (**Fig. 1**). La duración mediana (IQR) del tratamiento fue de 66,5 (7,0-154,0) días en aquellos que recibieron TS y de 47,0 (15,0-101,0) días en aquellos que recibieron, solo, BSC.

Solo 17 (15,6%) pacientes recibieron un TS posterior y 3 (2,8%) recibieron únicamente BSC (**Fig. 2**). La mediana desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento de segunda línea fue de 103,0 (69,0-230,0) días.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Características	Tratamiento sistémico (% 74) n (%)	BSC (n = 35) n (%)
Edad al diagnóstico, media (rango)	77.0 (52.0-89.0)	83.0 (60.0-89.0)
> 75 años, n (%)	47 (63.5)	30 (85.7)
Sexo		
Varón	44 (59.5)	22 (62.9)
Mujer	30 (40.5)	13 (37.1)
LMA secundaria	23 (31.1)	11 (31.4)
Diagnóstico previo de SMD	15 (65.2)	6 (54.5)
Tratamiento previo con HMA	9 (39.1)	3 (27.3)
Clasificación de la LMA		
LMA con anomalías genéticas recurrentes	12 (16.2)	5 (14.3)
LMA con cambios relacionados a la mielodisplasia	30 (40.5)	13 (37.1)
Neoplasias mieloides secundarias al tratamiento	2 (2.7)	1 (2.9)
LMA no especificada (NOS)	25 (33.8)	12 (34.3)
Desconocido	5 (6.8)	4 (11.4)
Estado funcional ECOG		
0-1	42 (56.8)	12 (34.3)
≥ 2	20 (27.0)	16 (45.7)
Desconocido	12 (16.2)	7 (20.0)
Comorbilidades		
Infarto de miocardio	3 (4.1)	0 (0.0)
Angina/enfermedad coronaria	7 (9.5)	7 (20.0)
Insuficiencia cardíaca congestiva	2 (2.7)	4 (11.4)
Arritmias	9 (12.2)	7 (20.0)
Enfermedad pulmonar restrictiva o EPOC	7 (9.5)	1 (2.9)
Cirrosis hepática (Child-Pugh A, B o C)	1 (1.4)	1 (2.9)
Transaminasas elevadas (no secundarias a cirrosis)	2 (2.7)	0 (0.0)
Insuficiencia renal o ERC estadio 3, 4 o 5	1 (1.4)	1 (2.9)
Otras	45 (60.8)	26 (74.3)
Ninguna	20 (27.0)	6 (17.1)
Mutación		
Alguna	26 (35.1)	12 (34.3)
FLT3	1 (3.8)	0 (0.0)
FLT3-ITD	4 (15.4)	2 (16.7)
Mutación IDH1/2	2 (7.6)	0 (0.0)
Mutación NPM1	12 (46.2)	4 (33.3)
TP53	1 (3.8)	4 (33.3)
Ninguna	42 (56.8)	16 (45.7)
Desconocido	6 (8.1)	7 (20.0)
Grupo de riesgo citogenético		
Favorable	9 (12.2)	1 (2.9)
Intermedio	34 (45.9)	19 (54.3)
Adverso	24 (32.4)	11 (31.4)
Desconocido	7 (9.5)	4 (11.4)

LMA: leucemia mieloide aguda; BSC: mejor tratamiento de soporte; ERC: enfermedad renal crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; SMD: síndromes mielodisplásicos; HMA: agentes hipometilantes.

Eficacia

Al cierre de la base de datos (marzo de 2020), 97 pacientes habían fallecido (TS, n = 63 [85,1%]; BSC, n = 34 [97,1%]). La mediana de SG para toda la población (n = 109) fue de 5,0 meses (intervalo de confianza del 95% [IC]: 3,2-6,0) (**Fig. 3A**). Según el tratamiento de primera línea recibido, la mediana de SG no se alcanzó (NA; 0,6-NA) en quienes recibieron LDAC en monoterapia (n = 3), mientras que fue de 10,5 meses (IC 95%, 5,1-15,6) y de 5,2 meses (2,1-6,1) en aquellos que recibieron HMA y otras terapias sistémicas, respectivamente. La mediana de SG en aquellos que recibieron únicamente BSC fue de 1,6 meses (0,9-3,2) (p < 0,001) (**Fig. 3B**).

La mediana de SLP de todo el grupo fue de 3,4 meses (IC 95%, 2,0-5,1) (**Fig. 3C**). Según el tratamiento de primera línea, la SLP mediana fue NA (0,4-NA), 7,0 (3,9-13,5) meses y 2,4 (1,3-5,4) meses en aquellos que recibieron LDAC en monoterapia, HMA y otras terapias sistémicas, respectivamente, y 1,4 (0,6-3,2) meses en aquellos que solo recibieron BSC (p < 0,001) (**Fig. 3D**).

Eficacia

Un total de 61 pacientes (82,4%) que recibieron TS inicial presentaron fracaso del tratamiento. Según el tratamiento de primera línea administrado, la mediana del TTF fue NA (0,2-NA) de aquellos que recibieron LDAC en monoterapia, de 4,0 (2,7-8,5) meses en los tratados con HMA y de 1,0 (0,2-1,9) meses en aquellos que recibieron otros tratamientos sistémicos. La mediana del TTF de aquellos que recibieron solo BSC fue de 1,6 meses (0,8-2,3) (p < 0,001) (**Fig. 3E**).

De aquellos pacientes que recibieron TS como tratamiento de primera línea, 13 de 74 (17,6%) alcanzaron RC+RCi (13,5% RC), con una mediana (RIC) de duración de 217 días (153,0-270,0). Ocho (10,8%) presentaron respuesta parcial (RP), 14 (18,9%) enfermedad estable (EE), la enfermedad avanzó en 20 (27,0%) y la respuesta no fue evaluable en 19 (25,7%) (**Tabla 2**). La mediana (RIC) hasta la mejor respuesta fue de 89 (36,5-158,0) días. Entre los pacientes con BSC, solo uno (2,9%) presentó EE como mejor respuesta; la enfermedad avanzó en 20 (57,1%) y la respuesta no fue evaluable en 14 (40,0%). En el tratamiento de segunda línea, se observó RC + RCi en 1 de 17 (5,9%) pacientes tratados con TS; otro (5,9%) alcanzó RP y 9 (52,9%) presentaron EE; los 2 restantes (11,8%) mostraron AE y en 4 (23,5%) la respuesta no fue evaluable. De los 3

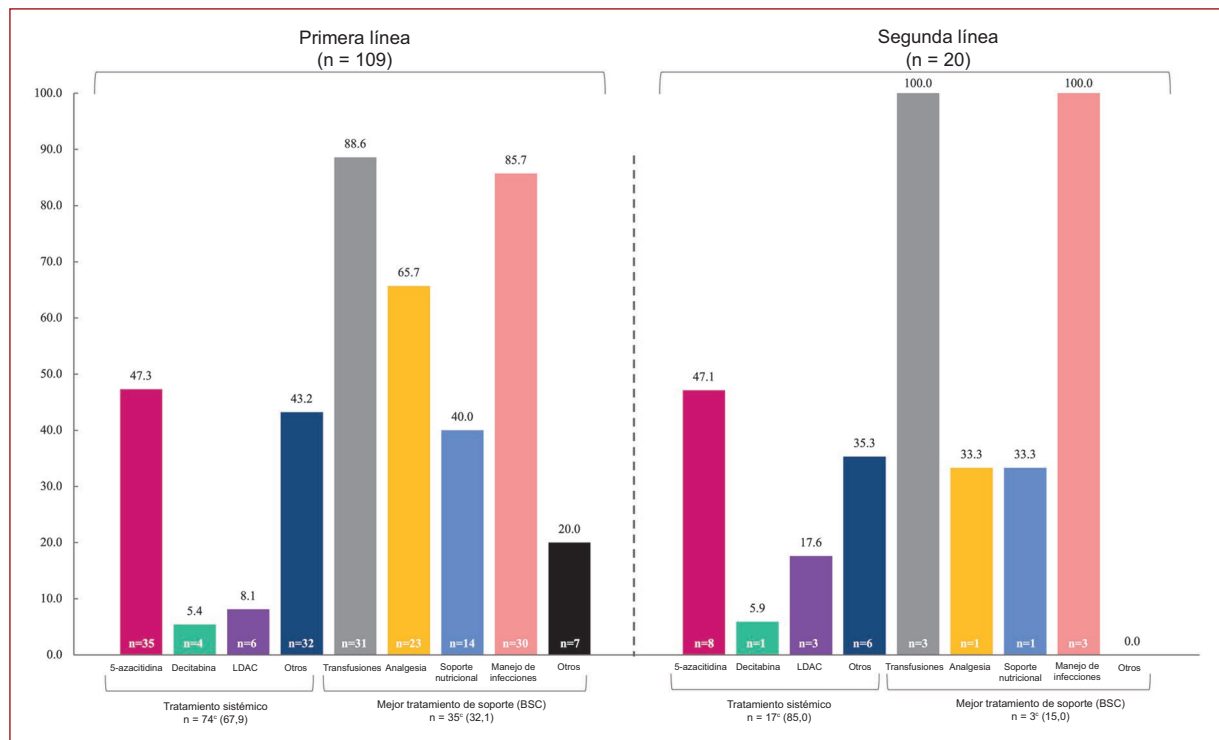


Figura 2. Resumen de los patrones de tratamiento. ^aEn monoterapia o en combinación con otros tratamientos; ^b“Otros” incluye citarabina, aclarubicina y el esquema con factor estimulante de colonias de granulocitos (CA+/-G); ^cNúmero empleado como denominador para las subcategorías. Los porcentajes pueden sumar más del 100% porque se permitió la selección múltiple. G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; LDAC: citarabina a dosis bajas.

pacientes tratados con BSC, 1 (33,3%) presentó AE y en 2 (66,7%) la respuesta no fue evaluable (Tabla 2).

Hallazgos de laboratorio

Dieciocho pacientes (24,3%) se sometieron a evaluación de enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo durante la TS como tratamiento de primera línea y 14 (77,8%) fueron EMR-positivos. Solo cinco (27,8%) fueron EMR-negativos y en 1 el resultado fue indeterminado. Como solo una fracción de pacientes fue evaluada, no pueden extraerse conclusiones generalizables.

La comparativa de los resultados del hemograma, frotis de sangre periférica, aspirado y biopsia de médula ósea y pruebas bioquímicas al inicio y al final del tratamiento se presenta en el material adicional (Tabla S1). En síntesis, en aquellos pacientes tratados con TS, la mediana de blastos en el aspirado medular se redujo entre el inicio y el final del tratamiento (40,0 frente al 20,0%). También se observó una disminución en la mediana de leucocitos en sangre periférica

($\times 10^9$ células/L) (6,8 frente a 2,9), así como en la proporción de blastos (7,3 frente a 3,0) en el grupo de TS. En aquellos pacientes con BSC, la mediana de leucocitos aumentó (7,7 frente a 12,6) y la proporción de blastos se redujo ligeramente (13,5 frente a 10,0) respecto al inicio.

Utilización de recursos sanitarios

La mayoría de los pacientes (TS como tratamiento de primera línea frente a BSC) fueron hospitalizados en algún momento tras el diagnóstico (78,4% [n = 58] frente al 91,4% [n = 32]), con una mediana (RIC) de días de ingreso de 12,5 (6,0-26,0) frente a 12,0 (7,0-22,0). El principal motivo de hospitalización durante el tratamiento de primera línea fue la infección en el grupo de TS (51,4% [n = 56]) y, en el grupo de BSC, el avance/recidiva de la enfermedad (18,3% [n = 20]) así como la infección (51,2% [n = 22], ambos) (Tabla 3). Entre aquellos pacientes tratados con TS, la mediana (RIC) de visitas ambulatorias fue de 15,0 (8,0-28,0).

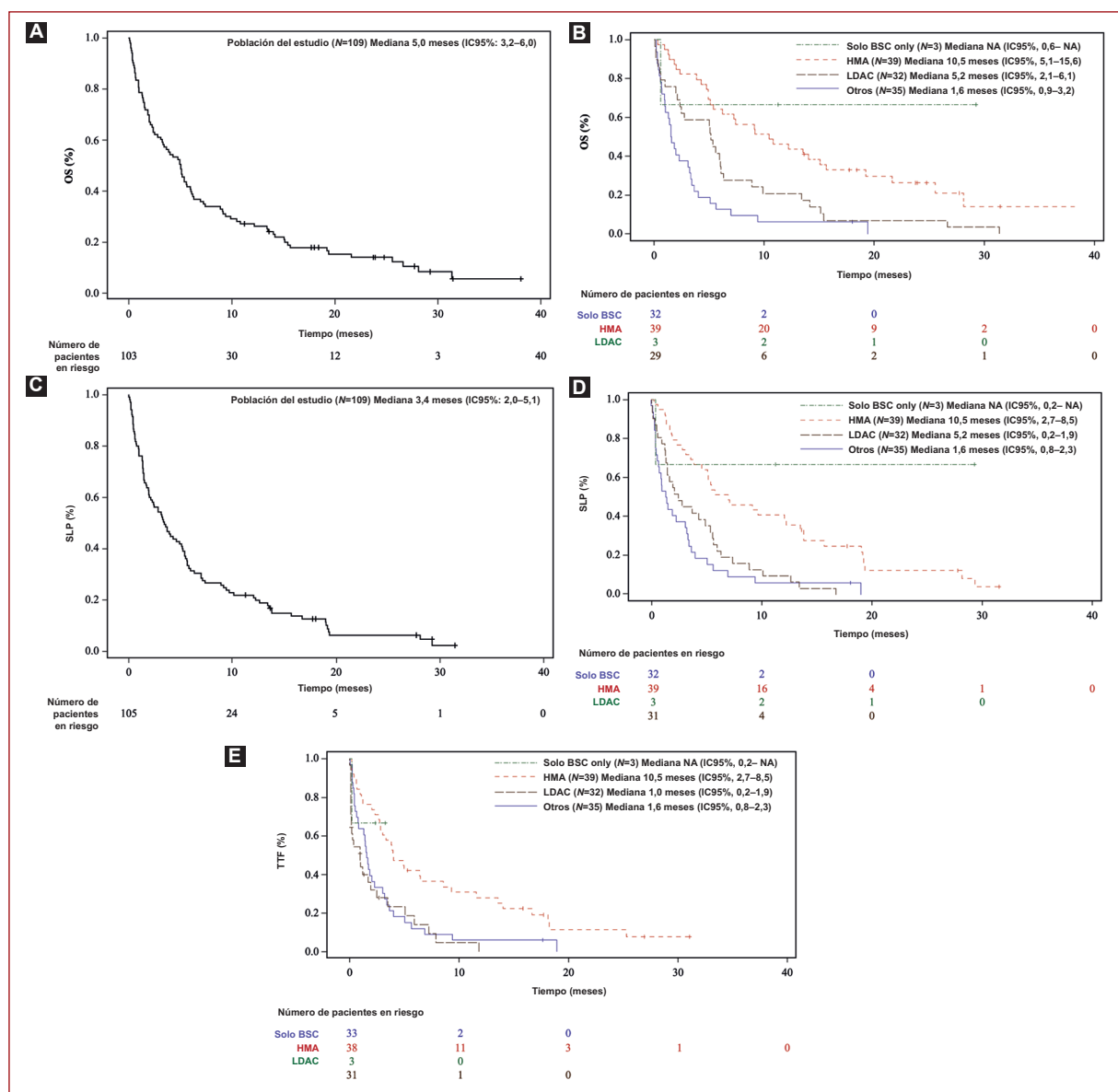


Figura 3. Estimación de Kaplan-Meier de **A:** SG de los 109 pacientes evaluables, **B:** SG estratificada por tipo de tratamiento de 1ª línea y mejor tratamiento de soporte (BSC), **C:** SLP de los 109 pacientes evaluables, **D:** SLP estratificada por tipo de tratamiento de 1ª línea y BSC, y **E:** TTF estratificado por tipo de tratamiento de 1ª línea y tratamiento de soporte. LDAC incluye citarabina a dosis bajas; HMA incluye 5-azacitidina y decitabina; y “otros” incluye citarabina, aclarubicina, esquema con G-CSF (CA+G), enocitabina (BH-AC), combinación de terapias, venetoclax, terapias dirigidas y otros. “Combinación de terapias” alude a terapias a través de distintos subgrupos entre LDAC, HMA y terapias dirigidas. BSC: mejor tratamiento de soporte; IC: intervalo de confianza; GO: gemtuzumab ozogamicina; HMA: agentes hipometilantes; LDAC: citarabina a dosis bajas; NA: no alcanzado; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TTF: tiempo hasta el fracaso del tratamiento.

Las medianas (RIC) de unidades transfundidas para apoyar al grupo de TS fueron de 12,0 (6,0-26,0) para concentrados de hematíes y 4,0 (0,0-12,0) para plaquetas (Tabla 3). Las tasas de complicaciones infecciosas fueron comparables en ambos grupos. Aunque el uso de antibióticos o antivirales durante

el tratamiento de primera línea fue similar (TS 83,8% [n = 22]; BSC 85,7% [n = 30]), el uso de antifúngicos fue mayor en el grupo de TS frente a BSC (50% [n = 37] frente a 28,6% [n = 10]), así como el empleo de factores de crecimiento (17,6% [n = 13] frente a 2,9% [n = 1]) (Tabla 3).

Tabla 2. Mejor respuesta global

Mejor respuesta global	1ª línea				2ª línea			
	Tratamiento sistémico		BSC		Tratamiento sistémico		BSC	
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
RC	10 (13.5)	6.7-23.5	0 (0.0)	-	1 (5.9)	0.1-28.7	0 (0.0)	-
RCi	3 (4.1)	0.0-11.4	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-
RP	8 (10.8)	4.8-20.2	0 (0.0)	-	1 (5.9)	0.1-28.7	0 (0.0)	-
EE	14 (18.9)	10.7-29.7	1 (2.9)	0.0-14.9	9 (52.9)	27.8-77.0	0 (0.0)	-
PD	20 (27.0)	17.4-38.6	20 (57.1)	39.4-73.7	2 (11.8)	1.5-36.4	1 (33.3)	0.8-90.6
Desconocido	19 (25.7)	-	14 (40.0)	-	4 (23.5)	-	2 (66.7)	-

BSC: mejor tratamiento de soporte; IC: intervalo de confianza; RC: respuesta completa; RCi: RC con recuperación hematológica incompleta; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; AE: avance de la enfermedad.

Discusión

Este estudio del mundo real en la población española demuestra que los desenlaces clínicos de los pacientes con LMA no aptos que recibieron, hasta 2020, las opciones terapéuticas disponibles en España como tratamiento inicial siguieron siendo muy pobres. La supervivencia fue, en general, coherente tanto con los ensayos clínicos como con estudios previos del mundo real, con medianas de SG y SLP de 5,0 y 3,4 meses, respectivamente, para todas las opciones terapéuticas^{12,22-24}. Un estudio previo unicéntrico en pacientes españoles mostró que los resultados han permanecido prácticamente inalterados durante los últimos 25 años²⁵. Según el tratamiento de primera línea recibido, solo el 17,6% documentó respuesta (RC+RCi) con TS y el 2,9% de los pacientes permaneció estable con BSC. Nuestros hallazgos concuerdan con los de la población global del estudio CURRENT, en la que alrededor del 21% de los pacientes presentaron respuesta (RC+RCi) a la TS de primera línea (HMA, LDAC y otras)²⁶. La mediana de SG fue de 10,5 meses en aquellos pacientes que recibieron tratamiento sistémico (esto es, HMA y otros), lo cual coincide con publicaciones previas^{15,27}, y de 1,6 meses en aquellos que recibieron solo BSC. Los resultados de supervivencia también coinciden con los del estudio CURRENT global, que mostró una mediana de SG de 8,9 meses en aquellos pacientes tratados con HMA y de 2,5 meses en aquellos que recibieron BSC²⁶. Aunque la mediana de SG no se alcanzó (NA) en aquellos pacientes que recibieron LDAC en monoterapia, este hallazgo difiere de publicaciones previas en las que la SG con LDAC osciló entre 4,1 y 5,2 meses^{15,16,28,29}.

Este resultado podría explicarlo el pequeño tamaño de este grupo (n = 3) y debe interpretarse con cautela. En comparación con la población global del estudio CURRENT, los desenlaces observados con LDAC coinciden con los publicados previamente (mediana de SG 7,9 meses)²¹. Con independencia del tipo de TS, en pacientes de edad avanzada con LMA se han comunicado previamente mejores resultados con tratamientos sistémicos frente al tratamiento de soporte^{23,30}. Sumado a nuestros resultados, esto sugiere que su supervivencia es mucho mayor con TS que con BSC. No obstante, nuestros datos confirman que el pronóstico de los pacientes ancianos y no aptos sigue siendo insatisfactorio y que la selección del tratamiento óptimo es todo un reto a nivel terapéutico.

Como cabría esperar, nuestro subestudio español confirma que, hasta 2018 y antes de la introducción de nuevos fármacos, los HMA seguían siendo un tratamiento habitual en esta población en el mundo real, siendo la azacitidina la más utilizada, seguida de la decitabina²⁷. Frente a la población global del estudio CURRENT, el porcentaje de pacientes tratados con LDAC fue bajo²¹, lo cual podría deberse a que en España, a diferencia de otros países, los esquemas con LDAC no se usaban de forma generalizada antes de la irrupción de los HMA¹².

Los adultos mayores suponen un desafío terapéutico, ya que muchos no toleran tratamientos intensivos, siendo los regímenes de baja intensidad o incluso el BSC las únicas opciones disponibles para estos pacientes¹³⁻¹⁶. Esto también se refleja en nuestro estudio, en el que la mediana de edad de los pacientes que recibieron cursos de baja intensidad fue de 77 años y

Tabla 3. Uso de recursos sanitarios

Parámetro del estudio	1ª línea	
	Tratamiento sistémico	BSC
Hospitalizaciones, n (%)	58 (78,4)	32 (91,4)
1	37 (63,8)	24 (75,0)
2	8 (13,8)	6 (18,8)
≥ 1	13 (22,4)	2 (6,3)
Media (DE)	3,0 (2,0)	1,7 (1,0)
Mediana (RIC)	3,0 (1,0-5,0)	1,0 (1,0-2,0)
Número de días hospitalizado, mediana (RIC)	12,5 (6,0-26,0)	12,0 (7,0-22,0)
Motivo de hospitalización*		
Avance/recidiva	20 (18,3)	22 (51,2)
Relacionado con infección	56 (51,4)	22 (51,2)
Relacionado con transfusión	6 (5,5)	8 (18,6)
Relacionado con administración del tratamiento	45 (41,3)	1 (2,3)
Otro evento relacionado con LMA	26 (23,9)	12 (27,9)
Otros	6 (5,5)	10 (23,3)
Desconocido	1 (0,9)	0
Consultas ambulatorias, n (%)	60 (81,1)	34 (97,1)
Media (DE)	25,3 (34,1)	8,0 (11,9)
Mediana (RIC)	15,0 (8,0-28,0)	4,0 (2,0-8,0)
Cualquier transfusión, n (%)	63 (85,1)	31 (88,6)
Transfusión de GR, n	57	30
Media (DE)	18,3 (18,0)	17,7 (30,5)
Mediana (RIC)	12,0 (6,0-26,0)	8,5 (4,0-18,0)
Transfusión de plaquetas, n	57	30
Media (DE)	9,1 (13,4)	3,9 (6,7)
Mediana (RIC)	4,0 (0,0-12,0)	1,0 (0,0-3,0)
Cuidados de soporte		
Antibióticos o antivirales	62 (83,8)	30 (85,7)
Media (DE)	75,5 (139,1)	38,3 (52,6)
Mediana (RIC)	30,0 (10,0-76,5)	12,0 (9,0-53,0)
Antifúngicos	37 (50,0)	10 (28,6)
Media (DE)	83,6 (116,1)	25,9 (24,3)
Mediana (RIC)	32,0 (14,0-106,0)	20,5 (3,0-48,5)
Factores de crecimiento	13 (17,6)	1 (2,9)
Media (DE)	10,5 (7,8)	16,0 (N/D)
Mediana (RIC)	8,0 (5,0-16,0)	16,0 (16,0-16,0)

*Los porcentajes pueden sumar más de 100% ya que se permitió selección múltiple.

CMB: mejor tratamiento de soporte; RIC: rango intercuartílico; GR: glóbulos rojos; DE: desviación estándar; N/D: no disponible.

Aunque la edad es un factor pronóstico adverso importante en la LMA, a menudo viene acompañado de comorbilidades, factores de riesgo citogenéticos y moleculares desfavorables que contribuyen de manera sustancial a los malos resultados^{31,32}. En nuestro estudio, pudimos confirmar que más del 73% de los pacientes ancianos con LMA presentaban comorbilidades y que la mayoría de aquellos con LMA secundaria presentaban un diagnóstico previo de SMD, ambos asociados a una mayor edad³³. Además, la caracterización molecular reveló la presencia de mutaciones génicas en aproximadamente el 35%. Muchas de ellas tienen implicaciones pronósticas y, además, representan potenciales dianas para terapias moleculares³⁴. En este sentido, la selección del tratamiento debe tener en cuenta las preferencias del paciente y sus objetivos de cuidado, que podrían incluir la reducción de toxicidades asociadas al tratamientos, la mejora de la calidad de vida, el control de la enfermedad y el incremento de la supervivencia en la medida de lo posible³⁵.

Para profundizar en el manejo de la LMA, se consideró de interés analizar los ingresos hospitalarios y los procedimientos más frecuentes llevados a cabo durante la hospitalización. Más del 78% de los pacientes fueron hospitalizados al menos una vez (con una mediana de aproximadamente 12 días) durante el estudio. Las principales causas de ingreso fueron la infección (72%), que es la causa principal de muerte en la LMA^{36,37}, seguida de motivos relacionados con la administración del tratamiento (42%) y AE (39%). En consecuencia, casi la mitad (43,1%) de los pacientes requirieron tratamiento antifúngico. Se debe mencionar que el uso de antifúngicos fue mayor en el grupo con TS (50%) que en el grupo con BSC (28,6%), lo cual podría explicarse por su uso profiláctico recomendado en pacientes a tratamiento con TS inmunosupresor³⁸. Además, más del 81% de los pacientes precisaron tratamiento ambulatorio, con una mediana de hasta 15 visitas en los tratados con TS, y más del 85% requirieron soporte transfusional. Con una población envejecida, se espera que la incidencia de LMA vaya en aumento⁶ y estos resultados subrayan la necesidad de tratamientos más eficaces y eficientes.

A la luz de lo anterior, recientemente se han estudiado nuevos fármacos para el tratamiento de primera línea de la población de pacientes no aptos con LMA con resultados prometedores, en un contexto en el que el pronóstico había sido extremadamente pobre. Compuestos como venetoclax, ivosidenib, enasidenib o glasdegib han mostrado mejoras significativas tanto en la supervivencia como en las tasas de respuesta^{14,39-41}.

de 83 años para aquellos que recibieron solo BSC. Estos datos avalan la clara necesidad de tratamientos innovadores y de un abordaje más individualizado para esta población.

Nuestro estudio se vio limitado por su diseño retrospectivo, y la heterogeneidad de los tratamientos empleados limita la extrapolación de los hallazgos. Debido al pequeño número de pacientes tratados con LDAC incluidos en el análisis de Kaplan-Meier de SG, estos resultados deben interpretarse con cautela y validarse en estudios prospectivos. Además, como es habitual en muchos trabajos publicados, nuestra base de datos carece de información sobre la esperanza de vida individual o la evaluación geriátrica, así como de resultados de calidad de vida. Pese a estas limitaciones, nuestro estudio ofrece una fotografía real de los patrones de tratamiento y de los resultados en esta población en España durante el periodo 2015-2018.

Conclusiones

Los desenlaces clínicos de los pacientes con LMA no aptos para recibir quimioterapia intensiva siguen siendo malos. Dada la tendencia al ir más en aumento, si esto es que esto es posible. Por consiguiente, existe una necesidad no cubierta relevante de nuevos tratamientos, más tolerables y eficaces para esta población. Según la situación clínica y las características biológicas de la enfermedad, el manejo clínico es complejo, lo cual subraya la importancia de ofrecer un abordaje terapéutico individualizado.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/SANGREE.24000003. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado online para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron a la recogida de datos, llevaron a cabo la investigación y participaron en la redacción del manuscrito. Todos revisaron y aprobaron la versión presentada.

Agradecimientos

El asesoramiento científico y el apoyo a la redacción médica corrió a cargo de M. Yuste-Parra, C. Martín Cortázar y A. Lázaro-Frías (Evidenze Health España S.L.U.) durante la preparación de este manuscrito, financiado por AbbVie Spain S.L.U. La responsabilidad

de las opiniones, conclusiones e interpretación de los datos recae sobre los propios autores.

Financiamiento

AbbVie patrocinó el estudio; contribuyó a su diseño; participó en la recogida, análisis e interpretación de los datos, así como en la redacción, revisión y aprobación de su versión definitiva. No se realizaron honorarios ni pagos por autoría.

Conflicto de intereses

T. Bernal, E. Acuña-Cruz, J. Serrano, F. Ramos, G. Deben, G. Rodríguez-Macías, J.M. Alonso-Domínguez, I. Casas-Aviles, P. Montesinos y J. Sierra no declararon ningún conflicto de intereses. I. Miranda-Lorenzo y A. Ruiz-Zorrilla son empleados de AbbVie.

Consideraciones éticas

Protección de seres humanos y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales para esta investigación.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se siguieron las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. American Cancer Society. Key Statistics for Acute Myeloid Leukemia (AML); 2020. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/acute/myeloid/leukemia/about/key/statistics.html>
2. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: recent progress and enduring challenges. *Blood Rev.* 2019;36:70-87.
3. Los Nuevos Tratamientos Contra la Leucemia Mieloide Aguda se Basarán en Agentes Hipometilantes [Press Release]. José Antonio Pérez Simón; 2020.
4. Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica.* 1999;84:937-45.
5. Kitamura T, Inoue D, Okochi-Watanabe N, Kato N, Komeno Y, Lu Y, et al. The molecular basis of myeloid malignancies. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2014;90:389-404.
6. Sánchez-Vizcaíno F, Tamayo C, Ramos F, Láinez-González D, Serrano-López J, Barba R, et al. Identification of seasonal variation in the diagnosis of acute myeloid leukaemia: a population-based study. *Br J Haematol.* 2022;198:545-55.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022;140:1200-28.

8. Almeida AM, Ramos F. Acute myeloid leukemia in the older adults. *Leuk Res Rep.* 2016;6:1-7.
9. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood.* 2022;140:1345-77.
10. Deschler B, De Witte T, Mertelsmann R, Lübbert M. Treatment decision-making for older patients with high-risk myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: problems and approaches. *Haematologica.* 2006;91:1513-22.
11. Shallis RM, Boddu PC, Bewersdorf JP, Zeidan AM. The golden age for patients in their golden years: the progressive upheaval of age and the treatment of newly-diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood Rev.* 2020;40:100639.
12. Martinez-Cuadron D, Serrano J, Gil C, Tormo M, Martinez-Sanchez P, Perez-Simon JA, et al. Evolving treatment patterns and outcomes in older patients (>=60 years) with AML: changing everything to change nothing? *Leukemia.* 2020;35:1571-85.
13. Amadori S, Suci S, Selleslag D, Aversa F, Gaidano G, Musso M, et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:972-9.
14. Di Nardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383:617-29.
15. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood.* 2015;126:291-9.
16. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood.* 2020;135:2137-45.
17. Santini V, Lübbert M, Wierzbowska A, Ossenkoppele GJ. The clinical value of decitabine monotherapy in patients with acute myeloid leukemia. *Adv Ther.* 2022;39:1474-88.
18. Battaller A, Garrido A, Guijarro F, Oñate G, Diaz-Beyá M, Arnan M, et al. European LeukemiaNet 2017 risk stratification for acute myeloid leukemia: validation in a risk-adapted protocol. *Blood Adv.* 2022;6:1193-206.
19. Bower H, Andersson TM, Björkholm M, Dickman PW, Lambert PC, Derolf AR. Continued improvement in survival of acute myeloid leukemia patients: an application of the loss in expectation of life. *Blood Cancer J.* 2016;6:e390.
20. Tiong IS, Reynolds J, Bradstock KF, Seymour JF, Wei AH, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. Dissecting causes for improved survival among patients with acute myeloid leukemia in two different eras receiving identical regimens in sequential randomized studies. *Blood Cancer J.* 2018;8:84.
21. Takeshi Kondo DS, Tomuleasa C, Hsiao HH, Olivera LJ, Enjeti AK, Conca AG, et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in unfit patients with AML receiving first-line systemic treatment or best supportive care (CURRENT): final analysis. In: 62nd ASH Annual Meeting and Exposition; Virtual. Washington, DC: American Society of Hematology; 2020.
22. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, Fiedler W, Smith BD, Robak T, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2019;33:379-89.
23. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30:2670-7.
24. Simoes C, Paiva B, Martinez-Cuadron D, Bergua JM, Vives S, Algarra L, et al. Measurable residual disease in elderly acute myeloid leukemia: results from the PETHEMA-FLUGAZA phase 3 clinical trial. *Blood Adv.* 2021;5:760-70.
25. Hernández-Boluda JC, Sierra J, Esteve J, Nomdedeu B, Montserrat E. Treatment of elderly patients with AML: results of an individualized approach. *Haematologica.* 1998;83:34-9.
26. Miyamoto T, Sanford D, Tomuleasa C, Hsiao HH, Olivera LJ, Enjeti AK, et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients with AML unfit for first-line intensive chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2022; 63:928-38.
27. Talati C, Dhulipala VC, Extermann MT, Ali NA, Kim J, Komrokji R, et al. Comparisons of commonly used front-line regimens on survival outcomes in patients aged 70 years and older with acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2020;105:398-406.
28. Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, DiPersio JF. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28:556-61.
29. Döhner H, Lübbert M, Fiedler W, Fouillard L, Haaland A, Brandwein JM, et al. Randomized, phase 2 trial of low-dose cytarabine with or without volasertib in AML patients not suitable for induction therapy. *Blood.* 2014; 124:1426-33.
30. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer.* 2007;109:1114-24.
31. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129:424-47.
32. Wang ES. Treating acute myeloid leukemia in older adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014;2014:14-20.
33. Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica.* 2012;97:1916-24.
34. DiNardo CD, Cortes JE. Mutations in AML: prognostic and therapeutic implications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016; 2016:348-55.
35. Bhatt VR. Personalizing therapy for older adults with acute myeloid leukemia: role of geriatric assessment and genetic profiling. *Cancer Treat Rev.* 2019;75:52-61.
36. Estey E. Reducing mortality associated with immediate treatment complications of adult leukemias. *Semin Hematol.* 2001;38 4 Suppl 10:32-7.
37. Torres-Flores J, Espinoza-Zamora R, Garcia-Mendez J, Cervera-Ceballos E, Sosa-Espinoza A, Zapata-Canto N. Treatment-related mortality from infectious complications in an acute leukemia clinic. *J Hematol.* 2020;9: 123-31.
38. Stemler J, De Jonge N, Skoetz N, Sinko J, Bruggemann RJ, Busca A, et al. Antifungal prophylaxis in adult patients with acute myeloid leukemia treated with novel targeted therapies: a systematic review and expert consensus recommendation from the European hematology association. *Lancet Haematol.* 2022;9:e361-e73.
39. DiNardo CD, Schuh AC, Stein EM, Montesinos P, Wei AH, De Botton S, et al. Enasidenib plus azacitidine versus azacitidine alone in patients with newly diagnosed, mutant-IDH2 acute myeloid leukaemia (AG221-AML-005): a single-arm, phase 1b and randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:1597-608.
40. Heuser M, Smith BD, Fiedler W, Sekeres MA, Montesinos P, Leber B, et al. Clinical benefit of glasdegib plus low-dose cytarabine in patients with de novo and secondary acute myeloid leukemia: long-term analysis of a phase II randomized trial. *Ann Hematol.* 2021;100:1181-94.
41. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, et al. Ivosidenib and azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2022;386:1519-31.