

FICHA TÉCNICA

MIDOSTAURINA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Autor/es: Programa ETS

Fecha de realización: 10/02/2017

Fecha de última actualización: 03/02/2017

Código interno: MDA003-20170207_PETS_ANMAT

MOTIVO DE CONSULTA Y CASO CLINICO

Paciente de sexo femenino, 36 años de edad con diagnóstico de leucemia mielomonocítica aguda (LMMA) con FLT3 positivo, efectuado en marzo de 2016. Comenzó su sintomatología en Diciembre de 2015 con anemia, leucocitosis con monocitosis absoluta y plaquetopenia.

Recibió tratamiento quimioterápico de inducción con Fludarabina, Citarabina, Idarrubicina y Factor estimulante de colonias de granulocitos en marzo de 2016, logrando la remisión completa con enfermedad mínima residual negativa. Se observó engrosamiento meníngeo en la resonancia magnética inicial, asumido como compromiso de sistema nervioso central, por lo cual recibió medicación intratecal. Presentó como complicaciones enteritis neutropénica y sangrado periprotuberancial intra plaquetopenia.

Se efectuó Trasplante Haploidéntico con su madre, luego de una consolidación en Julio de 2016. Presentó reactivación de CMV (citomegalovirus) y enfermedad de injerto contra huésped aguda. Intra citopenias por CMV se detectó aparición de blastos en médula ósea por citometría de flujo y reaparición del FLT3.

Se suspendió inmunosupresión e inició Azacitidina. Evolucionó con dolores óseos y aumento de los glóbulos blancos constatándose recaída de la enfermedad.

Habiendo recaído post trasplante Haploidéntico en forma temprana de su LMA FLT3+, requiere del uso de inhibidores de tirosina kinasa del tipo de la Midostaurina para el tratamiento específico de su enfermedad. Por este motivo se solicitó la evaluación del ingreso de Midostaurina como Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda es la segunda forma más común de leucemia y la causa más frecuente de muerte relacionada con leucemia en Estados Unidos. La incidencia de LMA aumenta con el avance de la edad y el pronóstico empeora sustancialmente con el aumento de esta.

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un tipo de cáncer en el cual la médula ósea (MO) produce de manera anormal mieloblastos, glóbulos rojos y plaquetas¹.

El tabaquismo, el tratamiento previo con quimioterapia, la exposición a la radiación¹ y las sustancias químicas como el benceno, pueden constituir factores de riesgo para el desarrollo de LMA en adultos. Los trastornos genéticos, tales como la anemia de Fanconi, el síndrome de Shwachman, el síndrome de Diamond-Blackfan y el síndrome de Down, se asocian con un aumento del riesgo de presentar LMA. Dicha leucemia puede presentarse como resultado de la progresión de otros tipos de enfermedades, como la policitemia vera, la mielofibrosis primaria, la trombocitemia esencial y los síndromes mielodisplásicos (SMD)².

Hay diferentes subtipos de leucemia mieloide aguda¹ siendo el tratamiento similar para la mayoría de estos subtipos, con la excepción de la LMA M3 o también denominada leucemia promielocítica aguda².

Los signos y síntomas de la leucemia mieloide aguda en adultos incluyen fiebre, cansancio, formación fácil de hematomas o hemorragias. El intervalo entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico es habitualmente inferior a 3 meses debido al carácter agudo de la enfermedad. El diagnóstico se realiza básicamente a través del examen de sangre periférica y de médula ósea¹.

Con respecto al tratamiento, la mayoría de los pacientes reciben quimioterapia intensiva (con combinación de dos fármacos), para lograr la remisión completa. Una vez lograda la remisión se continúa el tratamiento con la finalidad de evitar la recaída. Este tratamiento post remisión puede consistir en quimioterapia, trasplante de células madre o dosis bajas de quimioterapia como tratamiento de mantenimiento. En el caso de ocurrir la recaída es posible que se incluyan entre las opciones terapéuticas distintos regímenes de quimioterapia, alotrasplante de células madre u otros tratamientos experimentales².

El pronóstico y las opciones terapéuticas dependen de: la edad del paciente, el subtipo de LMA, el antecedente de tratamiento quimioterápico previo, el antecedente de SMD, compromiso del sistema nervioso central y el antecedente de recidiva¹.

Los avances en el tratamiento de la LMA han resultado en una mejora sustancial de las tasas de remisión completa. Uno de los tratamientos propuestos en la actualidad para los pacientes con LMA que presentan mutación del FLT3 son los inhibidores FLT3 como la Midostaurina.

EPIDEMIOLOGÍA

La LMA es el tipo de leucemia aguda más común en los adultos³.

La frecuencia de LMA entre los 30 y 34 años es alrededor de 1 caso por cada 100,000 personas y entre los 65 y 69 años alrededor de 10 casos por

cada 100,000 personas, la incidencia continúa aumentando en mayores de 70 años con un pico entre los 80 y 84 años².

En el año 2004 se registró en la Unión Europea que la LMA afectó aproximadamente a 0,7 en 10.000 personas, lo cual equivale a un total de 32.000 personas⁴. En Estados Unidos en 2016 se calculan 19.950 casos nuevos y 10.430 defunciones vinculadas a la LMA¹. En Argentina se estima que hay aproximadamente 3000 casos nuevos por año⁵.

El International Working Group⁶ establece las siguientes definiciones:

- Sobrevida global (OS), ésta debe ser definida en todos los pacientes de un estudio clínico y se mide desde la fecha de ingreso al estudio hasta la muerte por cualquier causa.
- Sobrevida libre de recaída (RFS) se define sólo para pacientes que logran la remisión completa y se mide desde la fecha en que se alcanza el estado libre de leucemia hasta la fecha de recaída o muerte de LMA por cualquier causa, lo que ocurra primero.
- Sobrevida libre de eventos (EFS) se define para todos los pacientes y se mide a partir de la fecha de ingreso en el estudio hasta el fracaso del tratamiento, recaída de remisión completa o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero.
- Remisión completa (RC) es el único resultado asociado a mejoría de la sobrevida de los pacientes. Una designación de RC requiere que el paciente alcance el status de morfología libre de leucemia y debe tener un recuento absoluto de neutrófilos de más de 1.000/ μ L y plaquetas \geq 100.000/l. La médula ósea (MO) debe tener menos del 5% de blastos y ausencia de varillas de Auer.

TECNOLOGÍA

El FLT3 es un receptor de tirosin-kinasa tipo III expresado en las células hematopoyéticas inmaduras que actúa como mediador clave de la hematopoyesis temprana⁷⁻⁸.

Las mutaciones del dominio yuxtamembranoso del gen se encuentran presentes en el 25% de los pacientes con LMA⁹⁻¹⁰⁻¹¹.

Estas mutaciones alteran las propiedades biológicas de la LMA y se asocian con peor pronóstico⁸⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹².

En los estudios del United Kingdom Medical Research Council (Consejo de Investigación Médica), los pacientes con LMA FLT3-ITD (FLT3-internal tandem duplication) tuvieron una tasa de recaída del 74% frente al 48% en los pacientes con LMA FLT3 de tipo salvaje. La tasa de sobrevida global a los 5 años fue de 32% para los pacientes con LMA FLT3-ITD frente a 44% para los pacientes con LMA FLT3-tipo salvaje¹⁰.

La mayoría de los pacientes con mutaciones FLT3 reciben trasplante alogénico de células madre (en pacientes seleccionados con donantes disponibles que están aptos para someterse a dichos procedimientos) o son considerados para la inscripción en ensayos clínicos de inhibidores FLT3¹².

En los últimos años, ha habido un enorme desarrollo de inhibidores potenciales de las mutaciones FLT3⁸ dentro de los cuales se encuentra la Midostaurina (PKC412).

OBJETIVO O PREGUNTA

Evaluar la eficacia y seguridad de la Midostaurina (M) en el tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda.

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Palabras clave:

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando las siguientes palabras clave: midostaurina AND AML.

Los límites utilizados fueron: Clinical Trial, Meta-Analysis, Systematic reviews, Review y seres humanos. Sin restricción de lenguaje.

Se exploraron las siguientes bases de datos: PubMed, Cochrane Library, RIMA (Red Informática de Medicina Avanzada), Biblioteca Virtual en Salud. En la base de datos del PubMed se seleccionaron 16 artículos, nueve (9) de los cuales son revisiones narrativas y siete (7) ensayos clínicos. En la Cochrane Library se encontraron dos (2) registros de ensayos clínicos controlados, uno correspondiente al año 2010 (Fisher et al, duplicado) y otro al 2015 (único fase III).

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) se encuentra realizando una evaluación de Midostaurina para la LMA no tratada, cuya publicación se encuentra prevista para Noviembre de 2017.

Se exploró la base de datos de ensayos clínicos Clinical Trials.gov donde se hallaron un total de 18 estudios utilizando los criterios de búsqueda Midostaurin AND AML. Del total, cinco (5) estudios son de Fase I, cuatro (4) estudios de Fase I-II, siete (7) estudios de Fase II, un (1) estudio de Fase III y un (1) estudio de "acceso expandido" (provisión post-trial y seguimiento).

En el registro de Estudios en farmacología Clínica de la ANMAT, se encontró un estudio, a continuación se resume la información obtenida:

<i>Expediente</i>	1-0047-0000-014879-09-1
<i>Disposición Autorizante Nº</i>	0098/10
<i>Fase clínica del estudio</i>	III
<i>Código del título</i>	CPKC412A2301 VERSION 01/04/08
<i>Título</i>	ESTUDIO DE FASE III, ALEATORIZADO Y DOBLE CIEGO DE LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION (DAUNORUBICINA/CITARABINA) Y CONSOLIDACION (CITARABINA EN DOSIS ALTAS) MAS MIDOSTAURINA (PKC412) (IND N 101261) O PLACEBO EN PACIENTES MENORES DE 60 AÑOS CON RECIENTE DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) CON MUTACION EN FLT- 3

Patrocinador	NOVARTIS ARGENTINA S.A
Grupos Terapéuticos	Oncología
Centro de Investigación	Hospital Italiano de La Plata
Investigador Principal	Alicia Enrico
Situación del Estudio Clínico	Estudio Clínico AUTORIZADO

La FDA¹³ ha designado a la Midostaurina como terapia innovadora en el tratamiento de la LMA, según lo expresado por el laboratorio Novartis® a fines del 2015.

El 29 de julio de 2004, la Comisión Europea⁴ concedió la designación de droga huérfana (EU/3/04/214) a Novartis Europharm Limited, Reino Unido, para la Midostaurina en el tratamiento de la LMA.

Descripción y análisis de los estudios disponibles

Autor	Población	Fase estudio	Tratamiento Dosis/ duración	Resultados	Comentarios
Stone et al. 14 2005	N=20 Media edad: 62 años. SMD de alto grado LMA recaída/refractaria con mutación FLT3.	II	Midostaurina 75 mg VO 3 veces por día. 12 ptes recibieron >29 días y 8 ptes < 29 días.	-Reducción >50% en blastos perif: 70% (14 ptes). -Reducción >50% de blastos de MO: 6 ptes. -Reducción 2 log conteo blastos en 35% (7 ptes) EA más frec: náuseas, vómitos. Eventos pulmonares fatales: 3.	1 ^{er} ensayo en LMA y SMD. La fosforilación del FLT3 fue inhibida en la mayoría de los ptes respondedores.
Fisher et al. 15 2010	N=95 64% de los pacientes eran >65 años. LMA SMD alto riesgo con FLT3 mutado o salvaje. FLT3 mutado: 37%	II	Midostaurina 50 o 100 mg VO 2 veces por día.	-Mejoría hematológica: 16 (46%) de los 35 ptes con FLT3 mutado y 35% en FLT3 salvaje. -Reducción blastos: 71% ptes con FLT3 mutado y 42% en FLT3 salvaje. -Reducción 2 log de blastos en sangre perif: 49% de ptes con FLT3 mutado.	Basado en seguimiento post-tto la estimación de sobrevida media de todo el grupo fue 130 días (IC 95% 105 159). La reducción de blastos se correlacionó con la concentración del fco en sangre.
Stone et al. 16 2012	N=69 Ptes con dg reciente de LMA. 18-60 años.	IB	Midostaurina 100 mg 2 veces por día y 50 mg 2 veces por día* en combinación con Daunorrubicina y Citarabina en inducción y altas dosis de Citarabina post-remisión.	Dosis 100 mg: 29 ptes. RC: 13 ptes (45%), 8 (35%) con FLT3 salvaje y 5-6 (83%) con FLT3 mutado. Discontinuación a los 14 días: 79%. EA: náuseas, vómitos y diarrea en 18 ptes (61%), discontinuaron 2 ptes por intolerancia. Dosis 50 mg: 40 ptes. Discontinuación a los 14 días: 45%. RC: 92% FLT3 mutado y 74% FLT3 salvaje. Sobrevida global: 1-2 años.	*Ver aclaración.

Williams et al. 17 2013	N=16 Ptes con dg reciente (8 ptes) de LMA (ptes 60 años) y LMA recaída/refractaria (>18 años- 8 ptes). 2 (13%) tenían FLT3 mutado.	I	Midostaurina 25-50 mg VO 2 veces por día combinado ya sea secuencial o concomitante con Decitabina.	57% tuvieron una mejoría o estabilidad de la enf. Y 25% presentó respuesta hematológica completa. EA: 3 ptes tuvieron toxicidad que limitó la dosis, 2 con EAP y 1 con prolongación Qt.	No se detectaron interacciones de la Midostaurina con la Decitabina.
Ramsingh et al. 18 2014	N=10 Ptes con LMA recaída/refractaria. Promedio edad: 52 años. FLT3 mutado: 6 ptes.	I	Midostaurina 25 o 50 mg VO 2 veces por día combinado con Acido retinoico y Citarabina +Cladribina+G-CSF.	RC: 2 ptes (22%) y 1 pte logró RC con parcial recuperación del conteo celular. 5 ptes murieron por progresión de enfermedad. La supervivencia global media fue: 106 días (26-338) EA: Toxicidad hematológica (grado 3-4) en 100%. 1 pte murió a los 14 días por hemorragia pulmonar.	
Strati et al. 19 2015	N=54 14 ptes Fase I y 40 fase II. Incluyeron ptes con LMA y SMD. 15% eran >75 años. 76% FLT3 mutado.	I/II	Midostaurina 25-50 mg 2 veces por día y Azacitadina Sc o IV por 7 días de cada ciclo*.	54 ptes, luego de una media de 12 sem presentaron una respuesta global del 26%. RC: 2% (1 pte), CRI 6%, MLFS 6% y RP 6%. Tasa de rta FLT3 mutado: 33%. EA: Neutropenia (96%-52 ptes), trombocitopenia (94%-51 ptes) y anemia (61%-33 ptes). Otros: rash, reducción de la FEV, diarrea, nauseas, vómito6.	**Ver aclaración. No se detectaron interacciones con Azacitadina.
Cooper et al. 20 2015	N= 17 LMA no tratada o en recaída. Promedio edad 73 años. FLT3 mutado: 0%	I	Midostaurina dosis escalonada de 25-50 y 75 mg dos veces por día, días 8 a 21 del ciclo y Azacitadina día 1-7 del ciclo.	En sólo 14 ptes se evaluó respuesta. RC: 3 ptes. Mejoría hematológica: 2 ptes. Promedio de sobrevida: 6 meses. EA: hematológicos y gastrointestinales fueron los más frecuentes. La causa más frec de hospitalización fueron las infecciones. 3 ptes murieron.	
Stone et al. 21 2015	N=717 LMA no tratada con FLT3 mutado. Edad promedio: 48 años (18-60)	III	Midostaurina (N=360) vs placebo (N=357). El protocolo de inducción fue: Daunorrubicina en días 1-3, Citarabina en días 1-7 y Midostaurina 50 mg 2 veces por día días 8-22 o placebo*.	RC: 59% Midostaurina y 54% placebo. HR Sobrevida global del grupo Midostaurina: 0.77 (IC95% 0.63 a 0.95) HR sobrevida libre de eventos del grupo Midostaurina: 0.80 (IC95% 0.67 a 0.95) La mediana de sobrevida global del grupo Midostaurina fue 74,7 meses frente a 25,6 meses en el grupo placebo. EA: no hubo diferencias estadísticas entre Midostaurina y placebo en la tasa global de EA hematológicos y no-hematológicos.	***Ver aclaración.

Abreviaturas: SMD: síndrome mielodisplásico. LMA: leucemia mieloide aguda. Ptes: pacientes. Frec: frecuente/s. VO: vía oral. Dg: diagnóstico. Tto: tratamiento. Perif.: periféricos. MO: médula ósea. Rta: respuesta. Fco: fármaco. EA: eventos adversos. RC: remisión completa. EAP: edema agudo de pulmón. Enf: enfermedad. G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos. Sc: subcutánea. IV:

endovenosa. CRI: respuesta completa con recuperación incompleta de la MO. MLFS: estatus morfológico libre de leucemia. RP: remisión parcial. FEV: fracción de eyección ventricular. HR: hazard ratio.

(*) Aclaraciones sobre la tabla:

*En el estudio de Stone et al (2012)¹⁶, se inició la administración de Midostaurina a 100 mg dos veces por día sumado al régimen de quimioterapia concomitante iniciando el día 1 de un ciclo de 28 días o secuencialmente a partir del día 8 del ciclo. Luego de los primeros 14 pacientes se consideró que la exposición prolongada era demasiado tóxica por lo cual el estudio se modificó para limitar el tratamiento a 14 días por ciclo de quimioterapia. Dada la intolerancia a la exposición de 14 días por ciclo se redujo la dosis de Midostaurina a 50 mg dos veces por día.

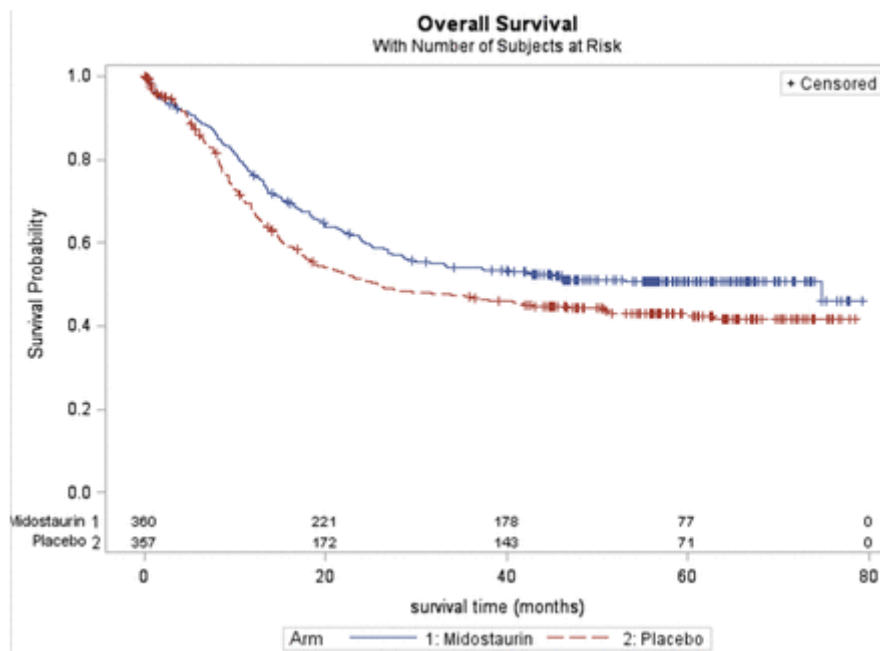
**En el estudio de Strati et al (2015)¹⁹, la Azacitadina fue administrada por vía subcutánea (Sc) o intravenosa (IV) (a discreción del investigador) durante 7 días de cada ciclo (días 1-7). La Midostaurina se administró por vía oral dos veces al día durante 14 días en el ciclo 1 (días 8-21). Luego que los primeros 23 pacientes fueron inscriptos, el protocolo se enmendó para permitir, a partir del ciclo 2, la administración continua (diario) de Midostaurina sin interrupciones a menos que hubiera eventos adversos. Durante la fase I, la dosis inicial de Midostaurina fue de 25 mg dos veces al día para los primeros 6 pacientes, con la dosis objetivo de 50 mg dos veces al día (siempre que no se identificara toxicidad limitante de la dosis). Los ciclos se repitieron cada 4 semanas, hasta un máximo de 12 ciclos. Los 40 pacientes incluidos en la Fase II recibieron 50 mg de Midostaurina dos veces por día.

***En la 57^o Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología, realizada en el año 2015, Stone y col.²¹ presentaron los resultados parciales del único estudio clínico de Fase III (RATIFY trial). Entre el año 2008 y 2011, 3279 pacientes de 17 países con LMA sin tratamiento previo fueron evaluados para detectar mutaciones del FLT3. La administración de Hidroxiurea se permitió 5 días previos al inicio del tratamiento de inducción. Los pacientes que tenían mutación del FLT3 fueron randomizados durante la inducción a Midostaurina (M) o placebo (P). En la terapia de inducción se utilizó Daunorrubicina (D) IV en días 1-3, Citarabina (C) IV en días 1-7 más Midostaurina (M) o placebo 50 mg VO dos veces por día, días 8-22. Se permitió re-tratamiento con un segundo curso ciego si se observaba LMA residual en el examen de médula realizado al día 21.

Los pacientes que alcanzaron la remisión completa (RC) recibieron 4 ciclos de C en los días 1, 3 y 5 más M o placebo seguido de un año de terapia de mantenimiento con M o placebo. Se permitió el trasplante de MO (SCT).

Con un tamaño muestral de 717 pacientes, el estudio detectó una mejoría de 16,3 (P) a 20,9 (M) meses en la mediana sobrevida global (OS) (HR = 0,78).

	Rama	Media meses (IC 95%)	Valor p	Tasa eventos a los 5 años % (CI 95%)	HR (IC 95%)
OS	M	74.7 (31.5 a NA)	0.007	50.8 (45.4 a 55.9)	0.77 (0.63 a 0.95)
	P	26.0 (18.5 a 46.5)		43.1 (37.6 a 48.4)	
EFS	M	8.0 (5.3 a 10.6)	0.0044	26.7 (22.2 a 31.5)	0.80 (0.67 a 0.95)
	P	3.0 (1.9 a 5.8)		19.1 (15.1 a 23.6)	



Estos resultados demuestran que la adición de Midostaurina al tratamiento estándar de la LMA con FLT3 mutado aumenta la sobrevida global y la sobrevida libre de eventos.

COMENTARIOS FINALES

De los resultados conocidos del único estudio clínico de Fase III con 717 pacientes, la sobrevida global a 57 meses con Midostaurina, mejoró en 4,6 meses y obtuvieron una reducción del 23% en la probabilidad de morir por cualquier evento.

En los otros estudios la tendencia de los resultados es similar. Observando específicamente, la remisión completa se logra en mayor porcentaje en los pacientes FLT3 mutados con Midostaurina, que en los otros grupos.

Según los resultados, la Midostaurina se posiciona como una opción terapéutica a considerar en los pacientes con LMA FLT3 mutado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leucemia mieloide aguda en adultos: Tratamiento (PDQ®) – Versión para profesionales de salud. Instituto Nacional de Salud.
<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lma-adultos-pdq>
2. Leucemia Mieloide Aguda. Leukemia y Lymphoma Society.
https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_aml.pdf
3. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006; 107(9):2009-2107.
4. Public summary of opinion on orphan designation Midostaurin for the treatment of acute myeloid leukaemia. EMA.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006387.pdf
5. Leucemia. Información médica. FUNDALEU.
http://www.fundaleu.org/interior_page.php?id=21
6. Chenson D. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; (21) 24.
7. Fathi AT. FLT3 Inhibition as Therapy in Acute Myeloid Leukemia: A Record of Trials and Tribulations. *The Oncologist* 2011; 16: 1162–74.
8. Illmer T, Ehninger G. FLT3 kinase inhibitors in the management of acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2007; (8) 1: 24-34.
9. Sanz M, Burnett A, Lo-Coco F, et al. FLT3 inhibition as a targeted therapy for acute myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2009; 21(6):594-600.
10. Swords R, Freeman C and Giles F. Targeting the FMS-like tyrosine kinase 3 in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012; 26, 2176–85.
11. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia*. 2005; 19(8):1345-49.
12. Pemmaraju N, Kantarjian H, Andreeff M, et al. Investigational FMS-Like Tyrosine Kinase 3 (FLT3) Inhibitors in Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML). *Expert Opin Investig Drugs*. 2014; 23(7): 943–954.
13. Disponible en: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-drug-pkc412-midostaurin-receives-breakthrough-therapy-designation-fda>
14. Stone R, DeAngelo D, Klimek V, et al. Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412. *Blood*. 2005; 105 (1): 54-60.
15. Fischer T, Stone R, DeAngelo D, et al. Phase IIB Trial of Oral Midostaurin (PKC412), the FMS-Like Tyrosine Kinase 3 Receptor (FLT3) and Multi-Targeted Kinase Inhibitor, in Patients With Acute Myeloid Leukemia and High-Risk Myelodysplastic Syndrome With Either Wild-Type or Mutated FLT3 . *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28: 4339-45.
16. Stone R, Fischer T, Paquette R, et al. Phase IB study of the FLT3 kinase inhibitor midostaurin with chemotherapy in younger newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012; 26(9): 2061–68.
17. Williams C, Kambhampati S, Fiskus W, et al. Preclinical and Phase I Results of Decitabine in Combination with Midostaurin (PKC412) for Newly Diagnosed Elderly or Relapsed/Refractory Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Pharmacotherapy*. 2013; 33 (12):1341-52.
18. Ramsingh G, Westervelt P, McBride A et al. Phase I study of cladribine, cytarabine, granulocyte colony stimulating factor (CLAG regimen) and midostaurin and all-trans retinoic acid in relapsed/refractory AML. *Int J Hematol*. 2014; 99 (3): 272–78.
19. Strati P, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Phase I/II Trial of the Combination of Midostaurin (PKC412) and 5-Azacytidine for Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Am J Hematol*. 2015; 90(4): 276–81.

- 20.** Cooper BW, Kindwall-Keller TL, Craig, et al. A Phase I Study of Midostaurin and Azacitidine in Relapsed and Elderly AML. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015; 15(7): 428–32.
- 21.** Stone R, Mandrekar S, Sanford B, et al. The Multi-kinase inhibitor Midostaurin prolongs survival compared with placebo in combination with Daunorubicin/Citarabine induction, high-dose consolidation and as maintenance therapy in newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) with FLT3 mutations: An International Prospective Randomized P-controlled double-blind trial (CALGB 10603/RATIFY). *American Society of Hematology.* 2015; 126 (23) 6.