



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de midostaurina (Rydapt®) en leucemia mieloblástica aguda (LMA)

IPT, 10/2019. V1

Fecha de publicación: 21 de marzo de 2019<sup>†</sup>

### INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es la leucemia aguda más frecuente del adulto, (80% de las leucemias agudas) con una mediana de edad al diagnóstico de 68 años (65-74).

Según los datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) la incidencia anual de nuevos casos es de 4,2 por cada 100.000 habitantes. El porcentaje de nuevos casos en menores de 20 años es de un 5,1% y entre los 65 y 84 años, es del 46,5% (1).

La LMA es una enfermedad heterogénea caracterizada por la expansión clonal de precursores mieloides indiferenciados que termina provocando un fallo medular.

Los avances producidos en las últimas décadas en la identificación y análisis de ciertas alteraciones citogenéticas y moleculares han permitido definir diferentes subgrupos y entidades de pronóstico muy variable (2,3).

Basándose en las técnicas de citogenética e hibridación in situ fluorescente (FISH) se propusieron y validaron, en la pasada década, diversas clasificaciones pronósticas. La más reconocida de todas ellas es la británica del Medical Research Council (4).

La introducción posterior de técnicas de análisis de la expresión génica como los *arrays*, la hibridación genómica comparativa (CGH) o las técnicas de secuenciación del genoma completo (WGS) han facilitado el estudio genético más completo de la célula tumoral consiguiendo identificar múltiples mutaciones presentes en las leucemias agudas con o sin alteraciones citogenéticas detectables. Esto ha sido particularmente relevante para la subclasificación pronóstica de las LMA con cariotipo normal (5,6). Una vez fue confirmada la consistencia pronóstica de estas mutaciones, la European Leukemia Net (ELN) modificó su clasificación anterior para incluirlas en subgrupos de riesgo que previamente estaban basados exclusivamente en datos citogenéticos (7). Muchas de las nuevas mutaciones identificadas han modificado el valor pronóstico de las previamente descritas.

Entre las mutaciones identificadas en la LMA con cariotipo normal una de las más reconocidas es la mutación en el gen FLT3 (13q12) presente en aproximadamente un 30% de las LMA de nuevo diagnóstico (8,9).

FLT3 es un receptor tirosina quinasa expresado por células hematopoyéticas inmaduras. La activación constitutiva de la tirosina quinasa del receptor FLT3 puede producirse bien, por duplicación interna en tándem de aminoácidos dentro del dominio yuxtamembrana del receptor, o bien mediante mutaciones puntuales en el dominio de la segunda tirosina quinasa. De los pacientes mutados, 2/3 aproximadamente presentan el subtipo ITD (Internal

Tandem Duplication Mutation) asociando un peor pronóstico con alta tasa de recaída, mientras que en el 7,7% de los pacientes se identifica el subtipo FLT3-TKD (Tyrosine Kinase Domain) de pronóstico controvertido, pero más favorable (10,11).

Es precisamente esta mutación uno de los objetivos a tratar con las nuevas terapias dirigidas para el subgrupo de LMA FLT3+, ya que pesar de los grandes avances en el diagnóstico y tipificación de la LMA, el tratamiento (a excepción del de la LMA promielocítica) apenas ha sufrido modificaciones en las últimas cuatro décadas.

El tratamiento estándar de las LMA sigue basándose en esquemas de quimioterapia intensiva de inducción que combinan antraciclinas y citarabina, seguido de ciclos de quimioterapia de consolidación con citarabina a dosis intermedia o alta seguido o no de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) dependiendo del grupo de riesgo. Estos protocolos no son aplicables a pacientes de edad muy avanzada o con comorbilidades limitantes.

El objetivo del tratamiento de la LMA en pacientes jóvenes es siempre la curabilidad y el TPH alogénico sigue consolidado como la terapia de intensificación, tanto para pacientes de alto riesgo en primera remisión completa, como para el tratamiento de rescate de segunda línea o de aquellos pacientes refractarios a quimioterapia.

En pacientes mayores no candidatos a tratamientos quimioterápicos intensivos, o con citogenéticas desfavorables, las opciones de tratamientos son escasas y los resultados muy poco satisfactorios. Las guías internacionales recomiendan para esta población de pacientes el tratamiento con agentes hipometilantes como decitabina ó azacitidina, las dosis bajas de citarabina, o el mejor tratamiento de soporte, con o sin tratamiento citolítico con hidroxiurea. No obstante, el pronóstico desfavorable de la LMA en esta población, constituye una necesidad médica no cubierta en la actualidad y un área de intensa investigación clínica, con diversos nuevos tratamientos en fase de ensayo (12,13).

Con los esquemas de tratamiento actuales, incluyendo los avances en el tratamiento de soporte, se ha llegado a un tope de curación inferior al 50% para las poblaciones más jóvenes de pacientes y menor del 10% para los pacientes mayores de 60 años no aptos para recibir tratamientos intensivos.

Recientemente ha recibido la aprobación de la FDA y de la EMA la adición de Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicina) a la quimioterapia de inducción y consolidación para el tratamiento de primera línea de la LMA de novo CD33 positiva (excluyendo la LMA promielocítica) en pacientes mayores de 15 años, con una nueva dosificación fraccionada diseñada para mejorar la tolerancia del fármaco.

Actualmente sigue existiendo una clara necesidad de nuevos tratamientos para la LMA, con terapias dirigidas frente a las nuevas dianas moleculares que mejoren los resultados ofrecidos por la quimioterapia.

### MIDOSTAURINA (RYDAPT®)

Rydapt® (midostaurina) ha sido autorizado por la EMA el 18 de septiembre de 2017 para el tratamiento de pacientes adultos con LMA de nuevo diagnóstico que presenten la mutación FLT3: duplicación interna en tándem (ITD), o dominio tirosina quinasa (TKD), en combinación con esquemas de quimioterapia estándar de inducción (daunorubicina y citarabina) y de consolidación (altas dosis de citarabina).

También está autorizado en monoterapia, como tratamiento de mantenimiento en pacientes que hayan alcanzado respuesta completa (14,15).

La FDA aprobó la indicación del fármaco el 28 de abril del 2017 pero dicha autorización está restringida a la fase de inducción y

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 29 de mayo de 2018.

consolidación al igual que en Canadá (aprobación de Health Canada el 21 julio/2017).

La forma farmacéutica del Rydapt® es una cápsula blanda que contiene 25 mg de midostaurina. Su posología para pacientes con LMA es de 50 mgr por vía oral dos veces al día con un intervalo entre dosis de 12 horas. Debe administrarse con comida.

Midostaurina se toma del día 8 al día 21 de cada ciclo de quimioterapia de inducción o consolidación y después diariamente en monoterapia como tratamiento de mantenimiento hasta recaída, en aquellos pacientes en situación de respuesta completa (hasta un máximo de 12 ciclos de 28 días).

En pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), se debe suspender midostaurina 48 horas antes del inicio del tratamiento de acondicionamiento.

### Farmacología

La midostaurina es un inhibidor multiquinasa de varios receptores tirosina-quinasa como son FLT3, KIT, KDR, PKC y PDGFR.

Midostaurina inhibe la transducción de señales del receptor FLT3 e induce la detención del ciclo celular y la apoptosis en células leucémicas que expresan los receptores mutados FLT3 (ITD o TKD) o que sobreexpresan los receptores no mutados FLT3.

Los datos *in vitro* indican que midostaurina inhibe asimismo los receptores KIT con mutación D816V a los niveles de concentración alcanzados en los pacientes (concentración media alcanzada superior a CI50). Los datos *in vitro* indican también que los receptores KIT no mutados se inhiben, aunque en menor grado, a estas concentraciones (concentración media alcanzada inferior a CI50) (14,15).

Midostaurina inhibe también otros receptores tirosina-quinasa, como PDGFR (receptor del factor de crecimiento de plaquetas) o VEGFR2 (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular2), y las serina/treonina-quinasa de la familia proteína-quinasa C (PKC). Al unirse al dominio catalítico de las quinasa, la midostaurina inhibe la transducción de señales mitógenas de los respectivos factores de crecimiento en las células y como resultado se produce el bloqueo de la multiplicación celular (14,15).

La midostaurina en combinación con agentes quimioterápicos como citarabina, doxorubicina, idarrubicina y/o daunorubicina es capaz de inhibir el crecimiento celular de forma sinérgica en líneas celulares de LMA que expresan los receptores FLT3-ITD.

Midostaurina presenta un extenso metabolismo hepático principalmente a través de las enzimas CYP3A4, que pueden presentar inducción o inhibición por medicamentos que se administren de forma concomitante. Los medicamentos y sustancias que afectan a la actividad de CYP3A4 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de midostaurina y por tanto, la seguridad y/o eficacia de Rydapt. De acuerdo a los datos *in vitro*, midostaurina y/o sus metabolitos poseen el potencial para inhibir las enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 y CYP3A4/5.

### Eficacia

Dado que los pacientes con LMA y mutación FLT3 tienen un peor pronóstico, para la indicación del tratamiento con midostaurina en LMA se diseñó un estudio de eficacia y seguridad de ésta, en combinación con el tratamiento de quimioterapia (QT) estándar frente a placebo más QT estándar, seguido de monoterapia de mantenimiento. Los resultados de eficacia del estudio han permitido la aprobación del fármaco para dicha indicación (16).

El ensayo multicéntrico RATIFY diseñado por el CALGB (The Cancer and Leukemia Group B) es un estudio de fase III aleatorizado doble ciego y comparativo con placebo que incluyó un

total de 717 pacientes con LMA recién diagnosticada sin tratamiento previo y mutación en FLT3 confirmada, de edades comprendidas entre 18 y 60 años (con una mediana de edad de 47 años) (16).

Ambos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados para todas las variables excepto para sexo: 51,7% en el grupo de midostaurina vs. 59,4% en el de placebo fueron mujeres ( $p=0,04$ ). La mayoría de los pacientes incluidos presentaban un estado funcional (ECOG) de 0-1 (88,3%).

Se clasificó a los pacientes según el estado mutacional de FLT3: TKD, ITD con ratio alélico alto  $\geq 0,7$  o bajo (0,05-0,7). Un 77,4% de los pacientes presentaban mutaciones FLT3 ITD, la mayoría de ellos (47,6%) con un ratio alélico bajo ( $<0,7$ ) y el 22,6% restante presentaron mutaciones FLT3 TKD.

En el ensayo participaron pacientes con diversas anomalías citogenéticas relacionadas con la LMA. Se excluyeron las LMA promielocíticas y las leucemias relacionadas con tratamientos previos.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) de forma secuencial a recibir midostaurina 50 mg dos veces al día ( $n=360$ ) o placebo ( $n=357$ ), del día 8 al 21, en combinación con tratamiento QT de inducción estándar consistente en daunorubicina (60 mg/m<sup>2</sup> SC del día 1 al 3) más citarabina (200 mg/m<sup>2</sup>/SC en infusión continua del día 1 al 7).

Los pacientes que alcanzaban la remisión completa (RC) recibían 4 ciclos de consolidación cada 28 días con citarabina a dosis alta (3 g/m<sup>2</sup> cada 12 horas los días 1, 3 y 5) más midostaurina o placebo a la misma dosis de 50 mg dos veces al día del 8 al 21.

Posteriormente si los pacientes mantenían la RC después de completar las consolidaciones, pasaban a la fase de mantenimiento con midostaurina versus placebo a dosis de 50 mg cada 12 horas, hasta recibir un máximo de 12 ciclos adicionales (de 28 días cada uno).

Aunque el TPH alogénico no estaba contemplado en el diseño del estudio, la indicación del mismo se realizó a criterio de cada investigador. Los pacientes que fueron a TPH abandonaron el tratamiento del estudio antes de iniciar el tratamiento de acondicionamiento. Un 59,4% (214/360) de los pacientes del grupo de midostaurina más QT estándar terminaron en TPH frente al 55,2% (197/357) del grupo de placebo más QT estándar. En todos los pacientes se realizó un seguimiento de supervivencia.

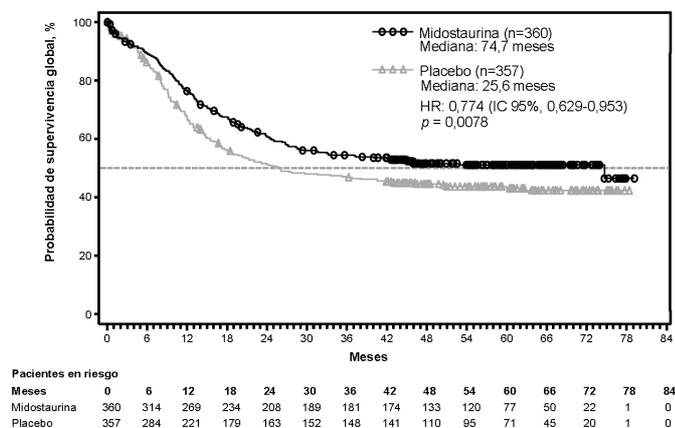
La variable principal del estudio fue la supervivencia global (SG), medida desde el día de la aleatorización hasta el día de la muerte por cualquier causa. La variable secundaria estudiada fue la supervivencia libre de evento (SLE) definida como el tiempo desde obtención de la RC, definida en el protocolo, hasta o recaída o muerte por cualquier causa (14-16).

El análisis principal se realizó tras un seguimiento mínimo de aproximadamente 3,5 años desde la aleatorización del último paciente.

La evaluación de la eficacia clínica de la midostaurina se basó fundamentalmente en los resultados del estudio RATIFY que mostró una mejoría estadísticamente significativa favorable a ésta en la SG. (14-17).

El riesgo de muerte durante el seguimiento se redujo en un 23% para el grupo de midostaurina con respecto al grupo placebo (HR=0,77 [95% CI 0,63-0,95]; ver Figura 1). La proporción de pacientes vivos en la rama de tratamiento con midostaurina vs. brazo placebo fue al año: 76% (95% CI: 0,72-0,81) versus 68% (95% CI: 0,62-0,72) y a los 5 años: 51% (95% CI: 0,45-0,56) versus 43% (95% CI: 0,38-0,49). La tasa supervivencia global a 4 años fue del 51,4% en el brazo de tratamiento con midostaurina y del 44,3% en la rama placebo.

**Figura 1. Análisis de Kaplan-Meier para SG. Fuente: EPAR**



Para el análisis de la SLE se observaron 536 eventos: 298 fallos en alcanzar la RC según la definición del protocolo, 181 recaídas y 57 muertes sin recaída. La mediana de supervivencia libre de evento fue de 8,2 meses (95% CI, 5,4-10,7) y 3,0 meses (95% CI, 1,9-5,9), favorable al grupo de midostaurina.

Los pacientes asignados al grupo de midostaurina tuvieron un 21,6% menos de probabilidad de tener un evento que los pacientes asignados a placebo (HR= 0,78; CI 95%, 0,66-0,93) con una SLE (función de estimación de los eventos acaecidos tras alcanzar la remisión completa) fue del 26,7 (IC 95%, 19,4-no alcanzada) para el brazo de midostaurina vs. 15,5 meses (IC 95%, 11,3-25,3) del grupo placebo.

Un 57% de los pacientes terminaron en TPH alogénico (un total de 101 pacientes del brazo de midostaurina y 81 de la rama placebo). El TPH se realizó en situación de 1ªRC en un 28,1% de pacientes asignados a midostaurina y en un 22,7% de los pacientes con placebo (p=0,10).

Los análisis de SG y SLE efectuados tras la censura estadística en el momento del TPH corroboraron el beneficio clínico de midostaurina y quimioterapia estándar en comparación con placebo y quimioterapia estándar, aunque los resultados de SG no tuvieron significación estadística: tasa de SG a 4 años del 63,7% para midostaurina frente a 55,7% para placebo (p= 0,08).

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 60 años no ha sido evaluada en el estudio RATIFY.

### Seguridad

La evaluación de la seguridad de midostaurina a dosis de 50 mg dos veces al día, en pacientes con LMA recién diagnosticada y con mutación FLT3 se basa en los datos del estudio RATIFY obtenidos de 717 pacientes (16).

La mediana de duración global de la exposición al fármaco fue de 42 días (rango: 2 a 576 días) en los pacientes del brazo de midostaurina más quimioterapia estándar y de 34 días (rango: 1 a 465 días) en los pacientes del grupo placebo más quimioterapia estándar. En los 205 pacientes que participaron en la fase de mantenimiento (120 en el brazo de midostaurina y 85 en el del placebo), la mediana de duración de la exposición al fármaco fue de 11 meses en ambos brazos (rango: 16 a 520 días en los pacientes asignados a midostaurina y 22 a 381 días en la rama placebo) (15). La evaluación de la toxicidad atribuible al tratamiento es difícil en la LMA, debido a la marcada mielotoxicidad secundaria a la quimioterapia y a las complicaciones asociadas a la propia enfermedad.

Todos los pacientes del ensayo RATIFY presentaron al menos un efecto adverso (EA) relacionado con el fármaco. También todos los pacientes del grupo placebo y todos excepto uno del grupo de

midostaurina experimentaron algún EA grado 3-4. Aproximadamente el 50% de los pacientes de ambos grupos presentaron algún EA grave y en alrededor del 75% del total de los pacientes se reportó al menos un efecto adverso grado 3-4 relacionado con el tratamiento.

La mayoría de los EA fueron comunicados durante las fases de inducción y consolidación. La incidencia global de reacciones adversas durante la fase de mantenimiento fue menor.

Aparecieron reacciones adversas graves en proporciones similares en pacientes del brazo de midostaurina y del brazo del placebo (17). La reacción adversa grave más frecuente en ambos brazos fue la neutropenia febril (16%).

Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo de midostaurina fueron: neutropenia febril (83,4%), náuseas (83,4%), dermatitis exfoliativa (61,6%), vómitos (60,7%), cefalea (45,9%), petequias (35,8%) y pirexia (34,5%). Las reacciones adversas de grado 3/4 más frecuentes fueron la neutropenia febril y las citopenias. Pese a ello hubo muy pocas diferencias en los dos grupos de tratamiento ya que los efectos adversos en su mayoría fueron atribuibles a la quimioterapia intensiva salvo una mayor incidencia de toxicodermia en la rama experimental de midostaurina.

En el brazo de mantenimiento los efectos adversos fueron significativamente inferiores, demostrando la seguridad del fármaco en dicha fase.

El tratamiento tuvo que ser suspendido por reacciones adversas en el 3,1% de los pacientes del brazo de midostaurina y el 1,3% del brazo de placebo. La reacción adversa de grado 3/4 más frecuente que llevó a la suspensión del tratamiento en el brazo de midostaurina fue la dermatitis exfoliativa (1,2%). También se interrumpió el tratamiento con midostaurina en relación con la elevación de AST y ALT y la neutropenia febril. (15-17).

La incidencia global de reacciones adversas durante la fase de mantenimiento fue menor que durante las fases previas siendo la incidencia algo más elevada en el brazo de midostaurina que en el brazo placebo. Las reacciones adversas que ocurrieron con más frecuencia en el brazo de midostaurina frente al placebo durante esta fase fueron: náuseas (46,4% frente a 17,9%) hiperglucemia (20,2% frente a 12,5%), vómitos (19% frente a 5,4%) y prolongación del intervalo QT (11,9% frente a 5,4%).

La notificación de reacciones adversas durante la fase de mantenimiento dio lugar a la suspensión del tratamiento en el 1,2% de pacientes en el brazo de midostaurina y ninguno en el brazo de placebo.

#### Poblaciones especiales (15)

**Insuficiencia renal:** no es necesario ajustar la dosis de midostaurina en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal grave es muy limitada y no existen datos publicados en pacientes con enfermedad renal en fase terminal.

**Insuficiencia hepática:** no es necesario ajustar la dosis de midostaurina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). No se han completado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

**Insuficiencia cardíaca:** Los pacientes con enfermedad cardíaca congestiva sintomática fueron excluidos de los estudios. En los ensayos clínicos aleatorizados en LMA no se observaron diferencias en insuficiencia cardíaca congestiva entre los brazos de midostaurina más quimioterapia y de placebo más quimioterapia. En los pacientes en riesgo, debe utilizarse midostaurina con precaución y deben ser controlados estrechamente mediante valoración de la FEVI cuando esté clínicamente indicado.

**Enfermedad pulmonar:** en pacientes tratados en monoterapia con midostaurina o en combinación con quimioterapia se ha descrito

enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y neumonitis, en algunos casos mortal. Por ello, los pacientes con síntomas indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis deben estar controlados y se debe suspender midostaurina en aquellos pacientes que experimenten síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis de  $\geq$  grado 3.

**Población pediátrica:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de midostaurina en niños y adolescentes menores de 18 años por lo tanto no se puede hacer una recomendación posológica en esta población.

**Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años):** aunque existe muy poca experiencia con midostaurina en pacientes con LMA  $> 60$  años no es necesario ajustar la dosis en ellos, siempre que presenten un estado general adecuado sin comorbilidades significativas.

**Embarazo:** midostaurina puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas.

En las mujeres en edad fértil, debe descartarse un embarazo antes del inicio del tratamiento con midostaurina y se deben tomar las precauciones necesarias para evitar de forma efectiva el embarazo.

**Lactancia:** se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con midostaurina y hasta 4 meses después de haberlo finalizado.

**Fertilidad:** no hay datos disponibles sobre el efecto de midostaurina en la fertilidad humana. Sin embargo, los estudios llevados a cabo en el laboratorio sobre ratas y conejos demostraron daño sobre los fetos al administrar midostaurina.

Midostaurina está contraindicada junto a la administración concomitante de inductores potentes de la CYP3A4, como rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), carbamazepina, enzalutamida, fenitoina ya que pueden disminuir la concentración de midostaurina y de sus metabolitos (CGP52421 y CGP62221) (14,15).

Se recomienda precaución cuando se administren concomitantemente con midostaurina medicamentos que sean inhibidores potentes de CYP3A4, porque pueden aumentar la concentración plasmática de midostaurina (14,15).

## DISCUSIÓN

La leucemia aguda mieloblástica (LMA) es la leucemia aguda más frecuente del adulto con una incidencia de 4,2 casos por cada 100.000 habitantes. Su diagnóstico es mucho más frecuente en pacientes de edad avanzada siendo la evolución y pronóstico mucho peor en este subgrupo de población.

La supervivencia global a 5 años para la LMA es del 20-30% y en concreto los pacientes con mutación en FLT3 tienen peores resultados de supervivencia y una mayor tasa de recaída en comparación con los pacientes no mutados.

Midostaurina es un inhibidor multiquinasa de varios receptores tirosina-quinasa como son FLT3 KIT, KDR, PKC y PDGFR. Ha recibido la aprobación por la EMA el 18 de septiembre/2017 para el tratamiento de pacientes adultos con LMA de nuevo diagnóstico que presenten la mutación FLT3 en combinación con esquemas de quimioterapia estándar de inducción (daunorubicina y citarabina) y de consolidación (altas dosis de citarabina) así como como tratamiento de mantenimiento en monoterapia para pacientes que hayan alcanzado respuesta completa (14,15).

La experiencia en el empleo de midostaurina para el tratamiento de la LMA se limita a los ensayos clínicos. En relación al comparador utilizado, si bien, tanto las dosis como los fármacos empleados en el estudio se pueden considerar adecuados, la amplia variación en los esquemas de quimioterapia empleados en los

distintos países europeos, podría afectar la aplicabilidad de los resultados del estudio RATIFY.

Aunque las pautas de tratamiento no son universales, los esquemas más comúnmente utilizados para la LMA incluyen en inducción una combinación de antraciclina y citarabina seguida de esquemas de consolidación que nuevamente emplean Ara-C sola o en combinación, a dosis intermedias-altas seguido o no de TPH, dependiendo del grupo de riesgo de la LMA.

El estudio pivotal demostró que la adición de midostaurina al tratamiento estándar de inducción y consolidación seguido de mantenimiento en pacientes recién diagnosticados con LMA positiva en FLT3, se asociaba a un beneficio en la SG favorable al grupo de midostaurina con quimioterapia estándar frente al grupo de placebo con quimioterapia estándar con un HR de 0,77, lo que supone una reducción de un 23% en el riesgo de muerte frente a placebo.

La meseta más alta en las curvas Kaplan-Meier de SLE y SG refleja que la adición de midostaurina aumenta el porcentaje de pacientes con supervivencia a largo plazo (un 7-8% según los cortes a 4 y 5 años). En base a los resultados clínicos obtenidos en el estudio, se considera que el efecto de la adición de midostaurina a la quimioterapia estándar con daunorubicina y citarabina es clínicamente relevante.

Los criterios de valoración secundarios respaldan las conclusiones de los resultados en la SG con un alto grado de significación estadística. Las reducciones de riesgo relativas en estos resultados están en línea con las observadas en los análisis de SG.

Metodológicamente es más cuestionable el efecto beneficioso de la terapia de mantenimiento con midostaurina, debido fundamentalmente al pequeño tamaño muestral del estudio por el escaso número de pacientes que llegaron a recibir dicho tratamiento de mantenimiento. Sin embargo, debido a que el estudio fue diseñado para evaluar la eficacia de midostaurina en las tres fases del tratamiento: inducción, consolidación y mantenimiento y no para evaluar el beneficio de midostaurina en cada fase del tratamiento de forma independiente, no es posible determinar con rotundidad el beneficio de la terapia de mantenimiento de modo aislado sino en el contexto de todo el estudio.

El diseño del ensayo RATIFY permitió el empleo del TPH, pero los pacientes que se sometieron a TPH no recibieron tratamiento de mantenimiento con midostaurina vs. placebo después del mismo. Los pacientes fueron elegibles para TPH con independencia de la rama de tratamiento asignada previamente en el ensayo. El análisis de los resultados en los pacientes censurado el TPH, muestra un menor riesgo de muerte por midostaurina que por placebo (HR= 0,75 [IC del 95%: 0,54 a 1,03]). Se demostró la misma reducción del riesgo relativo en la SG entre los pacientes sometidos a TPH y aquellos que no recibían TPH.

En consecuencia, es poco probable que el TPH sea un factor de confusión en el efecto de midostaurina sobre la SG, a pesar de las altas tasas de pacientes que recibieron un TPH (59,4% y 55,2% en los grupos de midostaurina y placebo, respectivamente). La proporción de pacientes sometidos a TPH en el ensayo RATIFY es mayor que la observada habitualmente en el tratamiento de la población global de pacientes con LMA, siendo el reflejo de que la población de pacientes analizada en este estudio es más joven y probablemente más sana que la población real con LMA que recibe tratamiento en la práctica clínica habitual.

En relación al análisis de subgrupos el beneficio en supervivencia global resulta consistente en todos los analizados, excepto cuando se realiza la división por el sexo. El beneficio aquí parece más claro en los varones, con un HR de 0,53 (IC95% 0,40-0,73), pero resulta dudoso en las mujeres, con HR 1,01 (IC95% 0,76-1,34). Esta diferencia entre sexos se observa de forma menos

pronunciada en la tasa global de pacientes con respuesta completa (69,0% en varones tratados con midostaurina, con 9% de diferencia frente a placebo,  $p=0,048$ , y 61,3% en mujeres, con 5% de diferencia,  $p=0,172$ ) y no se observa en absoluto tal efecto en los datos de SLE.

En los datos farmacocinéticos, se ha observado una exposición 7-21% menor a midostaurina y sus metabolitos en mujeres. En el análisis de seguridad, se notificaron más reacciones adversas graves en hombres (71,4%) que en mujeres (62,7%), y la tasa de abandono por reacciones adversas también fue netamente superior en aquellos, lo que sería compatible con una mayor exposición al fármaco y sus metabolitos.

Se realizó un análisis multivariante *post-hoc* que no observó interacción en cuanto al sexo *per se*, pero sí para la combinación del sexo y el tipo de mutación FLT3. Así las pacientes con mutación ITD y ratio alélico  $<0,7$ , obtuvieron un resultado mucho peor que los varones con la misma alteración y que las mujeres con otro tipo de mutaciones de FLT3. El resultado es menos pronunciado en mujeres con ITD  $\geq 0,7$ , no habiendo diferencia entre sexos para la mutación TKD. En el grupo placebo, las mujeres obtuvieron mejor resultado de supervivencia que los varones, alcanzando ambos grupos resultados más similares en el grupo de midostaurina.

Por otra parte, se ha observado un efecto más beneficioso en la SG en los varones receptores de trasplante, efecto que podría influir parcialmente en el resultado total. Sin embargo, no aparecen tales diferencias en un análisis multivariante. Esto, unido a la carencia de plausibilidad biológica y consistencia de estas observaciones, hace que su aplicabilidad para el posicionamiento de midostaurina carezca de suficiente base. En cualquier caso, la fiabilidad de este hallazgo es dudosa y el estudio E2301 en marcha, con un análisis específico de factores genéticos, ayudará a confirmarlo o descartarlo.

Asimismo, hay que resaltar que solo hay evidencia disponible publicada para pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 60 años. La edad promedio de los pacientes del ensayo RATIFY fue de 45,2 años, promedio menor que la edad promedio de los pacientes tratados en la práctica clínica ordinaria.

La experiencia en pacientes  $>60$  años de edad es por lo tanto limitada. Una proporción significativa de los pacientes tratados habitualmente son mayores de 60 años, y aunque en general es esperable que el resultado del tratamiento sea peor que para los pacientes más jóvenes, no debería ser exclusivamente la edad biológica sino otros parámetros, como estado funcional y las comorbilidades relevantes los que determinasen si un paciente es apto o no para recibir quimioterapia intensiva tal y como establecen en el momento actual las guías European Leukemia Net (ELN).

Aunque dado que el estudio pivotal no incluyó pacientes con más de 60 años no podemos valorar comparativamente la seguridad en éstos. Estudios no comparativos mostraron una incidencia mayor de efectos adversos en pacientes mayores de 60 años, aunque se desconoce en qué medida fueron debidos al fármaco.

Por otra parte, teniendo en cuenta la comparación de los hallazgos preliminares del estudio de apoyo ADE02T con los resultados de cohortes históricas, así como las similitudes de la patología entre los grupos de edad y la seguridad en pacientes de edad más avanzada, la indicación aprobada podría extrapolar los datos obtenidos en pacientes más jóvenes a los mayores de 60 años. Sin embargo, considerando que se trata de resultados preliminares y de comparaciones indirectas no ajustadas, el beneficio no quedará totalmente confirmado hasta disponer de los resultados de los nuevos estudios en curso planificados para esta población de pacientes.

Recientemente, la EMA ha aprobado gemtuzumab ozogamicina (GO) en inducción y mantenimiento para pacientes con LMA CD33 positiva. En el ensayo pivotal, no ciego, ALFA-0701, en 280

pacientes con 50-70 años, se añade GO a la quimioterapia estándar con daunorubicina y citarabina, comparándolo con el mismo tratamiento sin GO. La dosis de GO es de  $3\text{mg}/\text{m}^2$ , con un máximo de 5 mg los días 1, 4 y 7 de cada ciclo. La variable principal es la supervivencia libre de evento, que alcanza un HR de 0,58 (IC95% 0,43-078). La SG obtiene un HR de 0,69 (IC95% 0,49-0,98). El estudio no es específico en pacientes con mutación FLT3, pero sí considera esta mutación en el análisis de subgrupos. Este análisis exploratorio de subgrupos del estudio ALFA-0701, muestra que los pacientes con mutación FLT3-ITD ( $n=49$ ) tienen un mayor beneficio que los pacientes sin mutación, HR 0,32 (0,23-0,96) para SLE y HR 0,30 (IC95% 0,10-0,97) para SG, sin embargo, la diferencia en HR no es estadísticamente significativa ni en SLE ( $p=0,10$ ) ni en SG ( $p=0,23$ ).

La población de pacientes del estudio RATIFY difiere considerablemente de la incluida en el estudio ALFA-0107, que es significativamente mayor (50-70 años), así como el tratamiento recibido, en la que sólo una minoría de pacientes se sometió a un TPH alogénico. Además, la población de pacientes con mutación FLT3-ITD incluida en el estudio ALFA-0107 fue pequeña ( $<30$  casos en cada rama), por lo que difícilmente puede analizarse el efecto beneficioso específico en esta población a partir de los resultados de este ensayo.

Por lo tanto, teniendo en cuenta todas las diferencias de diseño de ambos estudios, no es posible realizar una comparación indirecta adecuada. La posible alternativa que puede representar gemtuzumab ozogamicina, requerirá un análisis en el IPT correspondiente de este medicamento.

Dado el mal pronóstico que presentan los pacientes con LMA, el efecto del tratamiento con midostaurina frente a las alternativas de tratamiento disponibles se considera clínicamente relevante, con un perfil de seguridad aceptable y manejable teniendo en cuenta los beneficios terapéuticos obtenidos con la adición de este fármaco al tratamiento estándar.

## CONCLUSIÓN

Según la evidencia disponible parece que el tratamiento combinado de midostaurina con esquemas convencionales de quimioterapia en pacientes con LMA y mutación FLT3 demostrada es superior al tratamiento estándar convencional con esquemas de quimioterapia, consiguiendo prolongar la SG (HR 0,77) y la SLE en los pacientes de edades comprendidas entre 18 y 60 años con LMA y FLT3 mutado que recibieron el tratamiento combinado. El beneficio se pone de manifiesto principalmente por un aumento de la proporción de supervivientes a largo plazo (7-8% en los cortes a 4 y 5 años), y se considera clínicamente relevante.

Existe incertidumbre en el efecto beneficioso del uso de midostaurina en la terapia de mantenimiento, debido al escaso número de pacientes que llegaron a recibir dicho tratamiento en el estudio RATIFY y que pudieron ser analizados (16).

El perfil de seguridad y tolerabilidad del tratamiento combinado con quimioterapia y midostaurina es similar al del tratamiento quimioterápico estándar para la LMA, con excepción de la dermatitis exfoliativa que ha sido más frecuentemente relacionada con el tratamiento con midostaurina, así como la prolongación del QTc.

Las muertes ocurridas tanto en el periodo de tratamiento como el de seguimiento ocurren con mayor frecuencia en pacientes mayores de 60 años en comparación con pacientes más jóvenes. Por ello es necesario un análisis más profundo de los nuevos estudios en marcha para conocer mejor los efectos de la midostaurina en poblaciones de mayor edad.

A pesar de todo, en líneas generales, el perfil de seguridad es aceptable y manejable.

Por tanto, el tratamiento combinado de midostaurina con los esquemas convencionales de quimioterapia de inducción y de consolidación ha demostrado ser eficaz, siendo una opción de tratamiento en pacientes entre 18-60 años de edad con LMA de nuevo diagnóstico que presenten mutación FLT3. Aunque existe todavía cierta incertidumbre en el subgrupo de pacientes mayores ya que el empleo de midostaurina en mayores de 60 años no ha sido estudiado dentro de este ensayo clínico, en aquellos con un estado general adecuado sin comorbilidades significativas y aptos para recibir quimioterapia el tratamiento con midostaurina podría valorarse de forma individualizada. En esta línea, en la ficha técnica de midostaurina aprobada por la EMA, se detalla que solo debe utilizarse midostaurina en pacientes de más de 60 años si pueden recibir quimioterapia de inducción intensiva con un estado general adecuado y sin comorbilidades significativas.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, la extensión del beneficio al subgrupo de pacientes de edad superior a los 60 años, así como el papel del mantenimiento con midostaurina son inciertos con la evidencia actual y habrá que esperar al resultado de los nuevos estudios en marcha.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de financiación para Rydapt® (midostaurina) en la indicación de tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico con mutación FLT3, en combinación con la quimioterapia estándar de inducción (daunorubicina y citarabina) y de consolidación (altas dosis de citarabina).*

*Midostaurina no ha sido financiada en monoterapia como tratamiento de mantenimiento en pacientes que hayan alcanzado respuesta completa.*

## REFERENCIAS

1. Epidemiology and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute: Disponible en: <http://seer.cancer.gov/>.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19; 127 (20): 2391-405.
3. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9; 374(23):2209-2221.
4. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010 22; 116(3): 354-365.
5. Li Z, Herold T, He C, Valk PJM. Identification of a 24-gene prognostic signature that improves the European LeukemiaNet risk classification of acute myeloid leukemia: an international collaborative study. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 15; 31(9): 1172-1181.
6. The Cancer Genome Atlas Research Network Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368: 2059-74.
7. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European leukemiaNet. *Blood*. 2010 21; 115(3): 453-474.
8. Kindler T1, Lipka DB, Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. *Blood*. 2010;116(24):5089-102
9. Gilliland, D. G., & Griffin, J. D. (2002). The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*, 100(5), 1532-1542.
10. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, Belton AA, The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood*. 2001;98(6):1752-9
11. Thiede C, Steudel C, Mohr B, Schaich M, Schökel U, Platzbecker U et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002; 99(12):4326-3
12. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T 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
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Version 1.2017-February 24, 2017.NCCN.org
14. EPAR de Rydapt disponible en [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004095/human\\_med\\_002155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004095/human_med_002155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
15. Ficha Técnica de Rydapt disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/doc](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/doc)
16. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):454-464
17. Informe EUnetHTA disponible en: <http://eunetha.eu/sites/default/files/PTJA01%20Midostaurin%20Final%20Assessment%20Report.pdf>



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Valle Gómez García de Soria.** Médico especialista en Hematología y Hemoterapia. HM Hospitales, Madrid.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y el Foro Español de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.