

NFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-312/V1/15102024/V2/27122024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de avapritinib (Ayvakyt®) en el tratamiento de pacientes adultos con mastocitosis sistémica indolente (MSI) con síntomas de moderados a graves inadecuadamente controlados con el tratamiento sintomático.

Fecha de publicación: 15 de octubre de 2024

Fecha de actualización: 27 de diciembre de 2024

Índice

Introducción.....	1
Avapritinib (Ayvakyt®).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia.....	4
Diseño del estudio principal, <i>PIONEER</i>	4
Resultados del estudio principal, <i>PIONEER</i>	6
Seguridad.....	10
Discusión.....	12
Conclusión.....	15
Grupo de expertos.....	17
Anexo.....	18
Referencias.....	23

Introducción

Las mastocitosis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades raras, caracterizadas por la expansión clonal y acúmulo de mastocitos (mastocitos clonales, MC) en diversos órganos. El mayor regulador del crecimiento y maduración de los MC es el factor de crecimiento de células madre SCF (por sus siglas en inglés, Stem Cell Factor), el ligando del receptor Tirosin Kinasa (KIT). En la mayoría de pacientes con mastocitosis, los MC muestran mutaciones somáticas activadoras del oncogén KIT que conducen a un crecimiento de MC independiente de SCF.

Los mastocitos son células con una potente función en respuestas inflamatorias, liberando mediadores inflamatorios como la histamina. Como consecuencia de la activación constitutiva de los mismos, se produce una proliferación excesiva de los mismos, infiltración, y alteraciones inmunofenotípicas específicas, junto a la liberación de mediadores del mastocito, todo lo cual conlleva a síntomas debilitantes, y en un subconjunto de pacientes a daño en órganos y reducción de supervivencia (1).



En función del órgano afectado, la mastocitosis se divide en tres variantes: Mastocitosis Cutánea (MCut), se limita a la piel y se diagnostica con mayor frecuencia en niños y población joven y tiende a mejorar o solucionarse durante la pubertad; Mastocitosis Sistémica (MS), que se corresponde con la forma más común de mastocitosis en adultos, caracterizada por la infiltración de mastocitos en uno o más órganos extracutáneos, como la Médula Ósea (MO), los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, y el tracto gastrointestinal (con o sin compromiso de la piel); y el sarcoma de mastocitos, variante consistente en tumores localizados de MC (extremadamente raro) (2, 3, 4, 5, 6).

El sistema de clasificación revisado de neoplasias hematológicas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2022, organiza la MS en seis categorías morfológicas/clínicas de relevancia pronóstica: Mastocitosis de MO (MMO), MS Indolente (MSI), MS latente o Quiescente (MSQ), MS con una Neoplasia Hematológica Asociada (MS-NHA), MS Agresiva (MSA) y Leucemia de Mastocitos (LM) (debida a una acumulación de MC en la MO) (7). La MMO, la MSI y la MSQ se consideran formas no avanzadas de MS y tienen una esperanza de vida similar a la de la población general (8), donde el 90-95 % de los pacientes presentan MSI. Por el contrario, las formas avanzadas (MSAv) (donde se incluyen los subtipos MS-NHA, MSA, y LM) presentan características clínico-patológicas propias, y una supervivencia muy reducida, con opciones de tratamiento muy limitadas y no curativas (mediana de supervivencia en MSA, MS-NHA y LM de 41, 24 y 2 meses, respectivamente). Alrededor del 2 % de los pacientes con formas de MSI progresan a formas de MSAV (9, 10), generalmente décadas tras el diagnóstico (11, 12).

La MS afecta preferentemente a individuos caucásicos (aunque se desconoce si podría deberse a la falta de conocimiento de la patología en determinados países), y no está claro si existe una predominancia de sexo (13). Aunque se han descrito casos familiares raros, la mastocitosis es considerada un trastorno somático no hereditario.

Según los datos proporcionados por Orphanet (registro europeo de enfermedades raras) y el estudio llevado a cabo durante la evaluación del mantenimiento de medicamento huérfano, la prevalencia reportada se encuentra por debajo de 3 pacientes por cada 10 000 personas (14, 15), aunque se estima que es una enfermedad infradiagnosticada. La incidencia anual de la MSI en la Unión Europea (U.E.) se estima que puede ser de 0,04 a 0,07 /10 000 personas y la prevalencia puede ser de aproximadamente 0,8 a 1,8 /10 000 personas (15, 16, 17, 18). En la región de Groningen, en los Países Bajos, una importante área de referencia de los pacientes con MS, la prevalencia se estimó en el año 2011 en 13/100 000 (19).

Los criterios de diagnóstico de MS (7) incluyen: presencia de un criterio mayor (agregados multifocales de más de 15 mastocitos en la biopsia de MO o cualquier otro órgano extracutáneo) y de cuatro criterios menores (expresión aberrante de los marcadores CD25 y/o CD2 y/o CD30 en los MC de la MO o cualquier otro órgano extracutáneo, cualquier mutación patogénica de KIT, más del 25 % de los mastocitos en MO con morfología anormal y triptasa sérica total > 20 ng/mL). Se debe tener en cuenta que los niveles séricos basales elevados de triptasa no son aplicables en caso de que coexista otra neoplasia hematológica asociada. Se diagnostica MS cuando se detecta la presencia de un criterio mayor junto con al menos un criterio menor; o bien, la presencia de al menos tres criterios menores en ausencia de criterio mayor. La gravedad de la enfermedad se puede caracterizar en base al nivel de infiltración (los denominados "hallazgos B", afectación de órganos sin insuficiencia orgánica), y de daño orgánico (los denominados "hallazgos C" que se refieren a afectación de órganos con disfunción orgánica) (20). Los hallazgos clínicos típicos ("hallazgos C") son: malabsorción con pérdida de peso, hepatomegalia con ascitis, hipertensión portal o alteración de la función hepática, esplenomegalia con hiperesplenismo o fracturas patológicas secundarias a osteolisis (espontáneas) (Ver Tabla 1 del Anexo con los criterios de "hallazgos B y C"). De acuerdo a la clasificación de la OMS (7), en la MSI, los criterios diagnósticos se basan en la no presencia de "hallazgos C" y menos de 2 "hallazgos B" (21). Aproximadamente entre un 10-20 % de los pacientes con mastocitosis cumplen los criterios de diagnóstico de la MSAV, el resto lo conforman los pacientes con MSI excepto una minoría con MSQ (10).

Las manifestaciones clínicas propias de la MS (22, 23, 24, 25) están causadas por la liberación aguda o crónica de mediadores vasoactivos y/o daño orgánico derivado de la infiltración de MC. La sintomatología incluye generalmente

fatiga, síntomas cutáneos desfigurantes (urticaria y prurito, angioedema, y enrojecimiento), síntomas digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea recurrente), síntomas cardiovasculares (taquicardia, hipotensión, síncope), problemas óseos, cefaleas, problemas cognitivos, y depresión. Además, aproximadamente en un 50 % de los casos, la enfermedad debuta como una anafilaxis (en torno al 46 % de los pacientes en la MSI y el 56 % en la MSQ) (26, 27).

La mutación de KIT más frecuente (~ 93-95 %), es la mutación Asp816Val (D816V) que afecta al exón 17 de KIT (28, 29, 30, 31, 32, 33, 34). Este gen codifica una TK transmembrana de tipo III, que funciona como receptor del factor de crecimiento de células madre SCF (35). Además, en la mayoría de MSAV (y en un pequeño porcentaje de las MS no avanzadas), se producen otras mutaciones somáticas adicionales (en TET2, SRSF2, ASXL1, CBL, RUNX1, RAS, entre otros genes) que contribuyen a la progresión de la enfermedad y resistencia a medicamentos (12, 36).

Las terapias disponibles contribuyen a paliar la clínica secundaria a la degranulación de los mastocitos y la disfunción orgánica a partir de infiltración de tejido por los mastocitos, considerándose en su mayoría paliativas. En las formas no avanzadas de MS una gran mayoría requiere el uso de tratamientos para intentar controlar la posible sintomatología causada por la enfermedad (37). Actualmente, no existen tratamientos autorizados en pacientes con MSI con el objetivo de reducir la carga de la enfermedad, tratar el factor subyacente de la MSI o disminuir la progresión de la enfermedad. Los tratamientos existentes van encaminados a controlar síntomas como el prurito, el enrojecimiento, la cefalea, los síntomas digestivos, los trastornos cognitivos, la depresión, la anafilaxia, y el malestar. Se emplean medidas de soporte, y medicamentos sin autorización expresa para el tratamiento de la MS, como antihistamínicos H1, y H2, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la bomba de protones, corticoesteroides, antagonistas del receptor del leucotrieno, epinefrina, anticuerpos anti IG-E y medicamentos para el tratamiento de la osteopenia/osteoporosis asociada, como son los bifosfonatos (21, 38). El cromoglicato sódico dispone de una autorización nacional en España (39) para el tratamiento en adultos de síntomas asociados a la liberación de mediadores mastocitarios (mastocitosis y síndromes de activación mastocitarios), y en adolescentes y niños (con peso \geq 40 kg) cuando el tratamiento antihistamínico no haya sido efectivo y se presenten síntomas graves de liberación de mediadores mastocitarios que requieran tratamiento intensivo, o dolor abdominal de tipo cólico con o sin diarrea. Por lo que este medicamento es especialmente utilizado para el control los síntomas gástricos. Cimetidina está autorizado en Portugal (15) para el tratamiento de los síntomas gástricos de manera específica para la MS. Avapritinib por lo tanto constituye el único medicamento autorizado en la U.E. de forma centralizada para el tratamiento de una amplia sintomatología asociada a la MSI (21, 41). Ver Tabla 2 del Anexo sobre las características del medicamento objeto de evaluación, avapritinib, para el tratamiento de la MSI.

En las MSAV se emplean tratamientos citorreductores (39). En la U.E. se dispone de la midostaurina (40) y de avapritinib (41) como medicamentos autorizados en MSAV. Otros tratamientos en MSAV, se usan fuera de Ficha Técnica (FT) (como la cladribina y el peginterferón alfa-2a, 42). En circunstancias excepcionales también podría disponerse de imatinib (43) (para pacientes sin la mutación D816V) e hidroxiurea (28). En casos limitados y fundamentalmente en población joven con MSAV, el Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) alogénico también podría considerarse (44, 45).

Avapritinib (Ayvakyt®)

Avapritinib (Ayvakyt®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MSI, con síntomas de moderados a graves inadecuadamente controlados con el tratamiento sintomático (21, 41).

Avapritinib también posee otras dos indicaciones, que no son objeto de evaluación en este IPT: para el tratamiento de pacientes adultos con MSAV, con una MS-NHA o LM, después de, al menos, un tratamiento sistémico; y para su uso en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con Tumores del Estroma Gastrointestinal (TEGI) irreseccables o metastásicos portadores de la mutación D842V del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA, por sus siglas en inglés, Platelet-Derived Growth Factor Receptor A).

La dosis recomendada en la MSI es de 25 mg de avapritinib por vía oral una vez al día, con el estómago vacío (al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida, con un vaso de agua). Esta dosis una vez al día es también la dosis máxima recomendada que no se debe superar en los pacientes con MSI. El tratamiento de la MSI debe continuar hasta que se produzca progresión de la enfermedad (PE) o toxicidad inaceptable. Por otro lado, se debe evitar el uso concomitante de avapritinib con inhibidores potentes o moderados del CYP3A. Independientemente de la indicación, se puede considerar la interrupción del tratamiento con o sin reducción de la dosis para controlar los Eventos Adversos (EA) en función de la gravedad y la presentación clínica. La dosis se debe ajustar en función de la seguridad y tolerabilidad según lo indicado en FT (41).

Si se omite una dosis de avapritinib, el paciente debe compensar la dosis omitida, a menos que la siguiente dosis programada se deba administrar en el plazo de 8 horas. Si no se ha tomado la dosis al menos 8 horas antes de la siguiente dosis, dicha dosis se debe omitir y el paciente debe reanudar el tratamiento con la siguiente dosis programada. Si vomita después de tomar una dosis de avapritinib, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino continuar con la siguiente dosis programada. No se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años, ni en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, o con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda una dosis inicial modificada de avapritinib en los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). En estos pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis inicial de 25 mg por vía oral una vez al día debe reducirse a 25 mg por vía oral cada dos días. Avapritinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave o terminal, por lo que no se puede recomendar su uso en estos pacientes. Los datos clínicos en pacientes con MSI a partir de 75 años de edad son limitados. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de avapritinib en niños de 0 a 18 años por lo que no se dispone de datos.

Avapritinib fue inicialmente designado medicamento huérfano en octubre de 2016 para el tratamiento de la mastocitosis, y ha mantenido su designación (15). Avapritinib contiene una indicación condicional en la indicación objeto de evaluación (21). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés, European Medicines Agency), ha eximido al Titular de Autorización de Comercialización (TAC) del medicamento de la obligación de presentar los resultados de los ensayos clínicos (EC) en todos los grupos de la población pediátrica.

Farmacología

Avapritinib es un inhibidor TK de tipo 1 que ha demostrado actividad bioquímica *in vitro* en células de pacientes con mutación D842V de PDGFR α y D816V de KIT, asociada con la resistencia a imatinib, sunitinib y regorafenib con concentración inhibitoria máxima del 50 % (CI50) de 0,24 nM y 0,27 nM, respectivamente. También ha demostrado una mayor potencia contra mutaciones en los exones 11, 11/17 y 17 de KIT que contra la enzima natural de KIT (21, 41).

Eficacia

Diseño del estudio principal, *PIONEER*

La eficacia y seguridad de avapritinib se evaluó en el estudio BLU-285-2203 (PIONEER) (46), un estudio de fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, que se dividió en 3 partes, realizado en pacientes adultos con MSI con síntomas de moderados a graves inadecuadamente controlados con el mejor tratamiento de apoyo. En todas las cohortes de tratamiento en estudio, se permitió el uso concomitante de terapias de apoyo para el tratamiento sintomático (BSC, "Best Supportive Care"). Las características de los pacientes fueron comparables entre los distintos grupos de tratamiento y etapas del estudio PIONEER.

La parte 1 de PIONEER fue el estudio de búsqueda de dosis. Se seleccionó la dosis de 25 mg (frente a la de 50 y 100 mg) porque esta dosis presentaba un perfil de seguridad más adecuado en términos de EA de grado 3, modificaciones de dosis e interrupciones del tratamiento en estudio, y una eficacia aceptable y comparable que permitía el tratamiento a

largo plazo. En la parte 2 (parte pivotal), los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir avapritinib a la dosis recomendada de 25 mg por vía oral una vez al día junto con el mejor tratamiento de apoyo (141 pacientes) frente a placebo junto con el mejor tratamiento de apoyo (71 pacientes) (46). La parte controlada del estudio tuvo un período de duración de 24 semanas. La parte 3 del estudio PIONEER está en curso (tiene una longitud de 5 años y su finalización forma parte de los requisitos post-autorización). Se trata de una fase de extensión abierta, que incluyó a pacientes de las partes 1 y 2 para recibir 25 mg de avapritinib en combinación con la mejor terapia de apoyo.

A efectos del estudio, los pacientes incluidos debían ser adultos, y presentar MS confirmada por un Comité de Revisión de Patología mediante biopsia de MO o Revisión Central según los “hallazgos B y C” de la OMS. El paciente debía presentar síntomas de moderados a graves, en base a una puntuación total media de síntomas (TSS, del inglés, Total Symptom Score) durante el período de evaluación de elegibilidad de 14 días, siendo la puntuación total mínima para ser elegible ≥ 28 . El paciente no debía haber logrado un adecuado control de los síntomas en 1 o más síntomas basales, con al menos 2 de las siguientes terapias sintomáticas: antihistamínicos H1, antihistamínicos H2, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de leucotrienos, cromoglicato sódico, corticosteroides u omalizumab. Además, las terapias sintomáticas del paciente debían ser estables (misma dosis, sin nuevos medicamentos ≥ 14 días antes de comenzar la evaluación de la elegibilidad). En los pacientes que recibían corticosteroides, la dosis debía ser ≤ 20 mg/día de prednisona o equivalente, y la dosis debía permanecer estable durante ≥ 14 días antes de iniciar la evaluación de elegibilidad. Por último, el paciente debía presentar un estado funcional según ECOG (del inglés, Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 a 2.

Entre los criterios de exclusión, cabe mencionar que los pacientes no debían estar diagnosticados con cualquiera de las siguientes mastocitosis: MCut, MSQ, MS-NHA, MSA, LM, y MS con sarcoma; otros desordenes mieloproliferativos, ni presentar “hallazgos C” atribuibles a MS, al igual que pacientes con historial de enfermedades malignas los tres años previos, o aquellos con tumores o metástasis cerebrales. Además, los pacientes con unos valores determinados de laboratorio no podían entrar en el estudio, entre los que se encontraba disponer de: unos niveles de aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa $> 3,0 \times$ Límite Superior de lo Normal (LSN); bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN; y $> 3,0 \times$ LSN con enfermedad de Gilbert; niveles de albúmina $< 1 \times$ LSN; tasa de filtración glomerular estimada (TFGe; calculada utilizando la ecuación de modificación de la dieta en la enfermedad renal) < 30 ml/min/1,73 m² o creatinina $> 1,5 \times$ LSN; recuento absoluto de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$; hemoglobina < 10 g/dL; y recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ (21). Los pacientes que habían recibido alguna de estas terapias también fueron excluidos: tratamiento previo con avapritinib, cualquier inhibidor de Tirosin Kinasa (iTK), cualquier medicamento oncológico, radioterapia, psoraleno o rayos ultravioleta-A, factores de crecimiento hematopoyético antes de los 14 días de ser incluidos en el ensayo o un procedimiento quirúrgico mayor. También fueron excluidos del ensayo los pacientes que requerían inhibidores o inductores fuertes del CYP3A4, los que presentaban trastornos convulsivos, los que presentaban intervalos QTcF > 480 ms, los que presentaban historial de accidentes cerebrovasculares o isquémicos en los 12 meses previos a la primera dosis de tratamiento, aquellos con sangrado intracraneal, con enfermedad cardiovascular de grado III-IV, o los pacientes que no podían realizar un cumplimiento del protocolo.

La población de estudio de la parte 2, incluyó a 141 pacientes en el brazo de avapritinib y 71 en el brazo placebo. Los análisis de eficacia se basan en los resultados de la población incluida y aleatorizada (ITT, del inglés, Intention To Treat). La variable principal y las 4 primeras variables secundarias formaban parte de un procedimiento jerarquizado de análisis. La fecha de corte de datos para el análisis intermedio fue el 23 de junio de 2022, posteriormente se proporcionaron datos con fecha de corte el 7 de abril de 2023.

La variable principal en la parte 2 fue el cambio medio desde el inicio hasta la semana 24 en la puntuación total de los síntomas, medida mediante el formulario de evaluación de síntomas de la MSI (ISM-SAF, del inglés, ISM Symptom Assessment Form (47, 48)). Los pacientes fueron tratados con avapritinib en ciclos de 28 días durante 6 ciclos (24 semanas). ISM-SAF es una herramienta de resultados comunicados por los pacientes, PRO (del inglés, Patient Reported

Outcomes) que consta de un cuestionario de 12 ítems desarrollado específicamente para evaluar los síntomas en pacientes con MSI. Entre los 12 ítems, están las puntuaciones de gravedad comunicadas por los pacientes para 11 síntomas del MSI (entre los que se encuentra dolor óseo, dolor abdominal, náuseas, lesiones cutáneas, prurito, rubefacción, fatiga, mareos, confusión mental, cefalea, diarrea; siendo 0 = ninguno; 10 = el peor imaginable) que se suman para calcular la puntuación total de los síntomas (intervalo de 0 a 110), donde las puntuaciones más altas representan una mayor carga sintomática de la enfermedad. Además, el duodécimo ítem del cuestionario evalúa el número de episodios de diarrea.

Otras variables secundarias clave de eficacia (en orden jerárquico) fueron la proporción de pacientes tratados con avapritinib que lograron una reducción $\geq 50\%$ en la triptasa sérica; la proporción de pacientes tratados con avapritinib que lograron una reducción $\geq 50\%$ en la fracción alélica de KIT D816V o era indetectable (0,02 %) (en los pacientes que empezaron con mutación detectable) en sangre periférica; y la proporción de pacientes tratados con avapritinib que lograron una reducción $\geq 50\%$ y $\geq 30\%$ en la puntuación total de los síntomas desde el inicio hasta la semana 24 en comparación con placebo. La 5ª variable secundaria no ajustada fue la proporción de pacientes con una reducción $\geq 50\%$ en los mastocitos de la MO, o sin agregados (para el caso de pacientes que comenzaron el tratamiento con agregados).

Resultados del estudio principal, *PIONEER*

Parte 2 del estudio

Las desviaciones del protocolo que se dieron en más de un 2 % de los pacientes de la parte 2 tuvieron lugar en un 29,9 % de los pacientes del brazo de avapritinib y en un 9,9 % de los pacientes del brazo placebo. Las razones más frecuentes fueron la falta de evaluación en la semana 24, el incumplimiento del tratamiento o de las dosis recibidas, la falta de consentimiento informado y la aleatorización incorrecta en base a los niveles de triptasa sérica.

En cuanto a las características basales de los pacientes, la población ITT incluía más mujeres que hombres (70,9 % frente a 29,1 % en el brazo de avapritinib, y 76,1 % frente a 23,9 % en el brazo de placebo, respectivamente). La mayoría de los pacientes no eran ni hispanos ni latinos (70,2 % en el brazo de avapritinib y el 81,7 % en el brazo de placebo), y eran de raza blanca (77,3 % de los pacientes en el brazo de avapritinib y 85,9 % de los pacientes en el grupo de placebo), y otras características basales (como la altura media [cm], el peso medio [kg] y el índice de masa corporal [kg/m²]) fueron similares en ambos brazos. Con respecto a la edad, la mayoría de los pacientes en ambos brazos tenía < 65 años (93,6 % en el brazo de avapritinib y 84,5 % en el brazo de placebo). De los 141 pacientes con MSI que recibieron avapritinib en la parte 2, 9 (6 %) pacientes tenían 65 años o más, mientras que 1 (< 1 %) paciente tenía 75 años o más. No se incluyó a ningún paciente mayor de 84 años.

El 18,3 % de los pacientes del brazo de avapritinib y el 19,1 % de los pacientes del brazo placebo habían recibido al menos una terapia previa; el 5,6 % y el 5,7 % dos terapias previas, respectivamente; y el 2,8 y el 2,1 % tres terapias previas, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento previo había sido de 52,14 y 52,21 semanas, respectivamente.

Al inicio del estudio, la media de la puntuación total de los síntomas en la variable ISM-SAF (DE, desviación estándar) fue comparable para los brazos de placebo y de avapritinib, es decir de 50,17 (19,15) puntos para el brazo de avapritinib y de 52,43 (19,82) para el brazo placebo. De hecho, el valor mínimo de ISM-SAF al inicio del estudio fue 12,1 en el brazo de avapritinib y de 18 en el brazo placebo. El porcentaje de pacientes con síntomas graves de MSI (definido como ISM-SAF ≥ 42) estuvo equilibrado entre el brazo de avapritinib (61,7 %) y el brazo placebo (63,4 %). La mediana del nivel sérico de triptasa fue de 38,40 en el brazo de avapritinib, y de 43,70 en el brazo placebo; la mediana de la fracción alélica mutante D816V de KIT evaluada por medio de la reacción en cadena de la polimerasa digital (ddPCR, del inglés, Digital Droplet Polymerase Chain Reaction) fue del 0,39 % y 0,260 % en el brazo de avapritinib y en el brazo placebo respectivamente; y la mediana del infiltrado de mastocitos en la MO fue del 7 % en ambos brazos. Al inicio del estudio, 12 de 212 (5,7 %)

pacientes fueron negativos para la mutación KIT D816V evaluada tanto por procedimiento central como local (2 en el brazo placebo y 10 en el de avapritinib).

Todos los pacientes presentaban antecedentes médicos. La mayoría de estos eventos quirúrgicos y médicos estuvieron balanceados en ambos brazos y reflejan la enfermedad. En particular, en lo que se refiere a los trastornos del dominio gastrointestinal, el 80,9 % y 77,5 % de los pacientes del brazo de avapritinib y del brazo placebo, respectivamente, presentaban historial médico previo al inicio del estudio. Con respecto a los trastornos del dominio musculoesquelético y del tejido conectivo, el 79,4 % y el 81,7 %, respectivamente, lo había notificado (de ellos el 37,6 % y 39,4 % había presentado dolor óseo, respectivamente; el 22,7% y 12,7 % osteopenia, respectivamente; y el 19,1 % y 31,0 % osteoporosis, respectivamente). Por último, con respecto a los trastornos del dominio de la piel, el 78 % y el 73,2 % de los pacientes del brazo de avapritinib y del brazo placebo, respectivamente, presentó historial médico previo. En este sentido, el prurito fue reportado por el 43,3 % de los pacientes del brazo de avapritinib, y por el 43,7 % de los del placebo; la urticaria pigmentosa por el 35,5 % y el 36,6 %, respectivamente; la urticaria por el 12,1 % y el 11,3 %, respectivamente; y el rash maculo-papular por un 7,8 % y un 15,5 %, respectivamente.

El tratamiento con avapritinib demostró mejoras estadísticamente significativas en comparación con el placebo tanto en la variable principal como en las variables secundarias clave de eficacia. En la semana 24, el cambio medio desde el inicio en la puntuación total de los síntomas (EE, error estándar) de la variable ISM-SAF fue de -15,58 (1,54) puntos en el brazo de 25 mg de avapritinib y de -9,15 (2,01) en el brazo de placebo. La diferencia entre los dos brazos fue de -6,43 (IC 95 %: -10,90, -1,96) de manera estadísticamente significativa (valor de $p < 0,003$). Ver Tabla 3 y Figura 1 del Anexo con resultados de eficacia en pacientes con MSI. Se realizaron varios análisis de sensibilidad, utilizando distintas poblaciones y aproximaciones, y todas se encuentran en consonancia con los resultados de la evaluación primaria.

Los resultados del análisis de la variable principal en los subgrupos relevantes fueron en general consistentes con los de la población general. Se estudió la edad (< 65 años, ≥ 65 años), el sexo (masculino, femenino), la región (América del Norte, Europa), el país, el estado inicial de la MSI (moderado, severo), el nivel basal de triptasa sérica (< 20 ng/ml, ≥ 20 ng/ml), el estado funcional ECOG (0 o 1, ≥ 2) y tratamiento previo con iTK. Dos subgrupos (hombres y pacientes con triptasa sérica < 20 ng/ml) obtuvieron menos beneficios del tratamiento experimental pero estos resultados deben interpretarse con precaución ya que se trata de un análisis post-hoc que no está dotado del suficiente tamaño muestral.

Los resultados de los criterios de valoración secundarios (clave) de eficacia también mostraron resultados estadísticamente significativos. Las proporciones de pacientes con reducciones ≥ 50 % en las medidas objetivas de la carga de mastocitos (triptasa sérica, KIT D816V y mastocitos de MO, esta última medida no fue una variable secundaria clave) mostraron resultados a favor del tratamiento con avapritinib, siendo los resultados de las tres medidas, estadísticamente significativos. En particular, a las 24 semanas, el 53,9 % (IC 95 %: 45,3; 62,3) de los pacientes del brazo de avapritinib frente al 0,0 % de los pacientes del brazo placebo alcanzó una reducción de más del 50 % en los niveles de triptasa sérica. En lo que respecta a la fracción alélica mutante, el 67,8 % (IC 95 %: 58,6; 76,1) de los pacientes del brazo de avapritinib frente al 6,3 % (IC 95 %: 1,8; 15,5) del brazo placebo alcanzaron un porcentaje de reducción mayor del 50 % o la mutación se volvió indetectable (por debajo de los niveles de 0,02 %, esto último en el caso de pacientes que tenían mutaciones detectables al estado basal). Cabe mencionar que, entre los 109 pacientes del brazo de avapritinib que presentaron mutación detectable, 12 (11 %) fueron indetectables a las 24 semanas. En el brazo placebo, dentro de los 54 pacientes con mutación detectable al inicio, 3 (5,6 %) fueron indetectables a las 24 semanas.

Las proporciones de pacientes con unas reducciones ≥ 50 % y de ≥ 30 % en la puntuación total de la variable ISM-SAF desde el inicio hasta la semana 24 fueron de 24,8 % frente a 9,9 % y 45,4 % frente a 29,6 % para los brazos de avapritinib y placebo, respectivamente. La razón de probabilidades, OR (del inglés, Odds Ratio) (IC 95 %) calculada entre el brazo de avapritinib y el brazo placebo fue de 3,10 (1,24; 8,64) para el criterio de valoración de reducción ≥ 50 % y de 2,07 (1,08, 3,99) para el criterio de valoración de reducción ≥ 30 %. Ambos OR fueron estadísticamente significativos (valor p unilateral =

0,005 para una reducción de la puntuación total de los síntomas ≥ 50 % y 0,009 para una reducción de la puntuación de los síntomas ≥ 30 %).

Por último, la proporción de pacientes con una disminución ≥ 50 % en la carga de mastocitos en la MO o sin agregados de mastocitos (esta fue la 5ª variable secundaria analizada, que no era una variable secundaria clave y no fue ajustada estadísticamente) fue del 52,8 % (IC 95 %: 42,9; 62,6) en los pacientes tratados con avapritinib frente al 22,8 % (IC 95 %: 12,7; 35,8) en los pacientes del brazo placebo. Cabe mencionar que 33/91 (36,3 %) de los pacientes del brazo de avapritinib que presentaron agregados al estado basal, no los presentaron en la semana 24. En el brazo placebo, fueron 6/50 (12 %) de los pacientes. También se evaluó el cambio medio desde el estado basal en la medida de carga de mastocitos y resultó ser favorable para el brazo de avapritinib.

Al inicio del estudio, la mayoría de los pacientes (99,3 % en el brazo de avapritinib y 100 % en el brazo placebo) recibió simultáneamente el mejor tratamiento de apoyo (mediana de 3 tratamientos en el caso de avapritinib y de 4 en el brazo placebo). Los tratamientos más frecuentes fueron antihistamínicos H1 (98,1 %), antihistamínicos H2 (66 %), inhibidores de los leucotrienos (34,9 %) y cromoglicato sódico (32,1 %). Aunque el tratamiento citorreductor está indicado principalmente en la MSAV, varios pacientes en este estudio también habían recibido tratamiento con midostaurina, imatinib, dasatinib, etc. En total, hubo 19 pacientes que habían recibido terapia previa con iTK antes de la inclusión en el estudio (14 en el brazo de avapritinib y 4 en el brazo de placebo). A las 24 semanas, 30 (21,3 %) pacientes del brazo de avapritinib y 9 (12,7 %) pacientes del brazo placebo tuvieron una reducción en la dosis y/o disminución de la frecuencia de los medicamentos utilizados. De estos, 4 (2,8 %) pacientes del brazo de avapritinib presentaron una interrupción completa. Ninguno de los pacientes del brazo placebo presentó una interrupción completa de esos medicamentos. Por otro lado, 11 (7,8 %) pacientes en el brazo de avapritinib y 8 (11,3 %) pacientes del brazo placebo tuvieron aumentos en la dosis y/o frecuencia de los medicamentos de soporte utilizados. Un análisis de la variable principal con los medicamentos de soporte como covariable demostró que los resultados fueron consistentes con el análisis primario.

Se realizó un análisis según dominio y síntoma más grave de los pacientes en tratamiento. El dominio con síntomas más graves en ambos brazos fue el dominio de la piel, con 46/71 (64,89 %) de los pacientes del brazo placebo, y 76/139 (54,7 %) de los pacientes del brazo de avapritinib. Los síntomas más graves en ambos brazos fueron la fatiga y el prurito, con 59/139 (42,2 %) en el brazo de avapritinib y 28/71 (39,4 %) en el brazo de placebo, para la fatiga, y 31/139 (22,9 %) de los pacientes en el brazo de avapritinib y 20/71 (28,2 %) en el brazo placebo, para el prurito, respectivamente.

Los resultados también se informaron por separado para los diferentes "grupos de dominios de síntomas" (gastrointestinales, piel y neurocognitivo) mostrando que el mayor efecto del tratamiento con avapritinib se observaba en el dominio de la piel. Se observó una diferencia significativa en la reducción de las puntuaciones medias del dominio de la piel entre los distintos brazos de tratamiento (-5,87 y -2,64, para los brazos de avapritinib y placebo respectivamente; diferencia entre los grupos de -3,23). Por el contrario, la diferencia media desde el inicio en la puntuación de los dominios gastrointestinal y neurocognitivo (-0,60 y -1,22, respectivamente) fue menor y no estadísticamente significativa.

El análisis de los síntomas individuales es difícil de interpretar. Se observaron mayores diferencias en lo que respecta a la reducción en la media de los síntomas individuales (en todos los síntomas) de la variable ISM-SAF entre el brazo de avapritinib y el brazo placebo. Y el cambio medio desde el inicio hasta la semana 24 fue estadísticamente significativo entre el grupo experimental y el de placebo en los síntomas individuales de gravedad de las lesiones cutáneas, gravedad del prurito y gravedad del enrojecimiento.

El cambio medio en las medidas de calidad de vida, en base a diferentes escalas/cuestionarios (MC-QoL, PGIS, PGIC, SF-12 y EQ-5D-5L) mostró una mejora en los pacientes del brazo de avapritinib con respecto al brazo placebo. No se realizaron comparaciones estadísticas formales.

Como variables exploratorias se evaluaron la anafilaxia y el cambio en la densidad ósea. La anafilaxia es una manifestación común de la enfermedad en MSI, y episodios de la misma pueden poner en peligro la vida. Los pacientes necesitan llevar consigo autoinyectores de epinefrina en todo momento. Se comparó el número de episodios anafilácticos, según el uso de epinefrina. Al inicio del estudio, 7 (5,0 %) pacientes en el brazo de avapritinib y ninguno en el brazo de placebo presentó anafilaxia que requirió tratamiento con epinefrina. Después del inicio, 2 (1,4 %) y 3 (4,2 %) pacientes en el grupo de avapritinib y placebo, respectivamente, presentaron una reacción de anafilaxia que requirió tratamiento con epinefrina. El pequeño tamaño muestral y la corta duración de la parte 2 del estudio limitan la interpretación de este análisis. Con respecto a la densidad ósea, un total de 78 pacientes en el brazo de avapritinib y 33 pacientes en el brazo de placebo presentaron problemas óseos al inicio del estudio. A las 24 semanas, no se observaron cambios en los 50 y 23 pacientes que fueron evaluados del brazo de avapritinib y del brazo placebo, respectivamente.

Parte 3 del estudio

En la parte 3 del estudio, todos los pacientes recibieron 25 mg de avapritinib. De los 202 pacientes que completaron la parte 2 del estudio, solo 1 paciente en el grupo de 25 mg de avapritinib no pasó a la parte 3, de manera que 201 pacientes pasaron a la parte 3. Además, 34 pacientes de la parte 1 pasaron a la parte 3. En total, 235 pacientes pasaron a la parte 3 de las partes 1 y 2 del estudio.

En el momento de corte de datos inicial (23 de junio de 2022), 14 pacientes habían interrumpido la parte 3 del estudio y 221 pacientes estaban en curso. En este momento, la duración media [DE] del tratamiento fue casi el doble en estos pacientes (10,41 meses [7,17]) en comparación con los pacientes del brazo de 25 mg de avapritinib de la parte 2 (5,46 meses [0,73]) y los del placebo (5,43 meses [0,81]).

Se presentaron también datos de eficacia actualizados basados en una fecha de corte de datos posterior, 7 de abril de 2023. En esta fecha de corte, de los 234 pacientes que pasaron a la parte 3, 24 habían interrumpido el estudio y 211 estaban en curso.

La eficacia a largo plazo se evaluó en la población general (parte 1/2/3) utilizando como valor inicial el de la última observación antes de recibir la primera dosis de avapritinib en cualquier parte del estudio. Con respecto a las características basales, los pacientes del brazo de placebo durante la parte 1 o la parte 2 tuvieron una mayor carga sintomática que los pacientes que estaban en los grupos de avapritinib según lo evaluado mediante la evaluación de los niveles de triptasa sérica y KIT D816V al inicio (antes de comenzar la parte 3). En particular, al inicio de la parte 3, el valor medio de la puntuación total de los síntomas en la variable ISM-SAF (DE) fue de 33,14 (20,061) para el brazo que pasaba de avapritinib a avapritinib, y de 43,51 (19,761) para el brazo que pasaba de placebo a avapritinib. Al inicio de la parte 3, los pacientes del brazo placebo durante la parte 1 o 2, también presentaron niveles más altos de carga de mastocitos (evaluado según los niveles de triptasa sérica y la fracción alélica de KIT D816V) que los pacientes que estaban en el brazo de tratamiento con avapritinib.

Después de pasar a la parte 3, en los pacientes que pasaron de avapritinib hubo una mayor reducción en la puntuación total ISM-SAF hasta la semana 8 momento en el que el cambio medio en la puntuación total ISM-SAF se estabilizó y permaneció estable durante la parte 3 hasta la semana 24. En los pacientes que procedían de placebo y continuaron con avapritinib en la parte 3, la puntuación total ISM-SAF disminuyó durante la parte 3 hasta la semana 20 y se estabilizó en la semana 24. Los análisis generales de la parte 1/2/3, que analizaron la eficacia utilizando el estado basal de avapritinib para cada brazo, mostraron una mayor reducción en la puntuación total ISM-SAF en pacientes que procedían del grupo de avapritinib de 25 mg parte 1 o 2 en comparación con los pacientes que procedían de placebo y pasaron a avapritinib en la parte 3.

En cuanto a los marcadores objetivos de la carga de mastocitos, se observó una disminución en la proporción ≥ 50 % de la triptasa sérica y proporción de pacientes con una reducción ≥ 50 % de KIT D816V. Tras 24 semanas de tratamiento en

la parte 3, 13/37 (35,1 %) pacientes en el grupo de placebo a 25 mg de avapritinib y 81/151 (53,6 %) pacientes en el grupo de 25 mg a 25 mg de avapritinib tuvieron una reducción ≥ 50 % en la triptasa sérica. Con respecto a la reducción de la fracción alélica, 13/30 (43,3 %) pacientes en el grupo de placebo a 25 mg de avapritinib y 85/127 (66,9 %) pacientes en el grupo de 25 mg a 25 mg de avapritinib tuvieron una reducción ≥ 50 % la fracción alélica mutada de KIT D816V. Por último, 1/30 (3,3 %) pacientes en el grupo de placebo a 25 mg de avapritinib y 55/116 (47,4 %) pacientes en el grupo de 25 mg a 25 mg de avapritinib tuvieron una reducción ≥ 50 % en el número de agregados de mastocitos en la MO. Como la biopsia fue opcional en la semana 48, se dispone de pocos pacientes con resultados.

Los resultados a las 48 semanas muestran una mejora en el cambio medio de la carga total de los síntomas y en la proporción de pacientes que lograron una reducción ≥ 50 % y ≥ 30 % en la sintomatología total en comparación con la evaluación a las 24 semanas.

La calidad de vida se mantuvo a las 48 semanas. El número de pacientes con una disminución en el uso de medicamentos de soporte fue mayor en la semana 48 que en semana 24 (47 [31,1 %] pacientes en los pacientes frente a 38 [25,2 %] pacientes, respectivamente).

La parte 3 tiene una duración total de 5 años, el TAC se ha comprometido a presentar un informe anual del estudio PIONEER desde agosto de 2024 hasta la finalización del estudio, como parte de las medidas posteriores a la autorización de comercialización.

La enmienda 7 del protocolo ampliaba la posibilidad de aumentar la dosis de 25 mg una vez al día a 50 mg una vez al día. En la nueva fecha de corte de datos (7 de abril de 2023), 10 pacientes aumentaron la dosis a 50 mg. En la mayoría de los casos se observó una mejoría en la carga de síntomas total, en 2 pacientes se mantuvo estable, y de 1 paciente no se dispone de información. Todos los pacientes evaluados presentaron niveles más bajos de triptasa sérica y de fracción alélica mutada KIT D816V (8 y 5, respectivamente).

Seguridad

La base de datos global de seguridad de avapritinib incluye a 585 pacientes con TEG1 (tratados a todas las dosis), de los cuales 550 pacientes recibieron avapritinib a una dosis inicial de 300 mg o 400 mg; 193 pacientes con MSAV (todas las dosis, pacientes de distintos estudios), de los cuales 126 pacientes recibieron avapritinib a una dosis inicial de 200 mg; y 246 pacientes con MSI (dosis de 25 mg a 100 mg), de los cuales 141 pacientes recibieron avapritinib a la dosis recomendada de 25 mg en la parte 2, parte pivotal del estudio PIONEER. Esta última dosis es la de la indicación objeto de evaluación.

Para la presente evaluación, el subconjunto de pacientes con MSI incluido en la parte 2 (n = 141) de PIONEER es el subconjunto de pacientes más relevante para caracterizar la seguridad en la población objeto de evaluación (pacientes tratados con avapritinib), y proporciona datos de seguridad comparada a corto plazo. El resto de datos de seguridad incluye a 226 pacientes tratados con avapritinib 25 mg en todo el estudio (partes 1/2/3 del estudio PIONEER), y aunque es un subconjunto considerado de soporte, proporciona datos del tratamiento a largo plazo. Además, otros 10 pacientes de cada subgrupo recibieron avapritinib en dosis de 50 o 100 mg en la parte 1 y pasaron a avapritinib 25 mg en la parte 3. En el punto de corte más actualizado (4 de julio de 2023), las partes 1 y 2 del estudio ya se habían completado, mientras que la parte 3 aún estaba en curso (seguimiento general planificado del estudio: hasta 5 años).

La parte 2 del estudio principal consistió en un período doble ciego de 24 semanas, la mediana (DE) de la duración del tratamiento fue de 5,46 meses (0,726) en el brazo de avapritinib y de 5,43 meses (0,806) para los pacientes del grupo placebo. En los pacientes tratados con avapritinib (del conjunto total), la mediana (intervalo) de seguimiento de 18 meses (0,7; 46,1) meses en el brazo de avapritinib, un 95,1 % de los pacientes había recibido ≥ 6 meses de tratamiento con avapritinib y un 82,3 % de los pacientes había recibido > 12 meses de tratamiento con avapritinib.

En general, las interrupciones del tratamiento fueron bajas en la parte 2 del estudio y similares en números absolutos en ambos brazos de tratamiento (5 pacientes cada uno). En el momento del nuevo corte de datos, 14 pacientes adicionales habían interrumpido el tratamiento en la parte 3 (principal motivo fue por EA). Las modificaciones de dosis también fueron bajas en la parte 2 y en la población de seguridad general.

Con respecto a la población total de seguridad tratada con 25 mg de avapritinib, 211 pacientes todavía estaban en curso en la parte 3 del estudio y 24 habían interrumpido el estudio. Los motivos más frecuentes para la interrupción del estudio fueron la retirada del consentimiento y los EA (n = 7 para cada uno). Estos 2 motivos representan 2/3 de todas las interrupciones. De los EA que conllevaron a la interrupción del medicamento en estudio, en la población de seguridad tratada con 25 mg, se notificó disnea en 2 pacientes (0,9 %), y el resto de EA se notificaron en 1 paciente cada uno (leucemia mieloide aguda, alteración de la atención [EA relacionado], mareos [EA relacionado], discinesia [EA relacionado], hipertensión, leucemia mastocítica, migraña [EA relacionado], dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades [EA relacionado], palpitaciones, hinchazón periférica y disminución de peso [EA relacionado]). De estos, hubo 2 EA que el investigador evaluó como no relacionados con el medicamento del estudio, leucemia mieloide aguda de grado 4 y leucemia mastocítica de grado 3 en 1 paciente cada uno, y que se notificaron como graves en el grupo de seguridad de avapritinib 25 mg. Hubo 1 paciente adicional que experimentó delirio de grado 2 (EA relacionado) que llevó a la interrupción mientras tomaba 50 mg de avapritinib durante la parte 1 del estudio.

En la parte 2 del estudio PIONEER, los EA notificados con más frecuencia en ambos brazos (≥ 10 %) fueron dolor de cabeza, náuseas, COVID-19, mareos y diarrea. De estos EA, aquellos que ocurrieron con un poco más de incidencia en el brazo de avapritinib fueron el COVID-19 y los mareos. La incidencia de EA y EA graves (EAG) aumentó con el tiempo a medida que aumentaba la duración del tratamiento. Los EAG se informaron con mayor frecuencia en el brazo de placebo que en el brazo de avapritinib (11,3 % frente a 5,0 %, respectivamente). No se informaron EAG relacionados con el tratamiento en cualquiera de los brazos en esta parte del estudio. No se informaron muertes en la parte 2 del estudio. El EAG \geq grado 3 más frecuentemente reportado fue la reacción anafiláctica, que se reportó en 4 pacientes (2,8 %) en el brazo de avapritinib, y en 3 pacientes en el brazo de placebo (4,8 %).

Con respecto a la población total de seguridad formada por 226 pacientes tratados con 25 mg de avapritinib (fecha de corte de datos 4 de julio de 2023), en general, no hay diferencias con respecto al tipo de EA, incidencia, y gravedad con respecto al período controlado con placebo. Se observó un aumento de ≥ 10 % en comparación con los datos de la parte 2 del estudio controlada para los EA de grado ≥ 3 (25,7 % frente a 38,1 %). Hasta la fecha límite más reciente, se informó de una muerte en el contexto de un EAG de síndrome de disfunción orgánica múltiple, que fue evaluada como no relacionada con el tratamiento, pero debida a una reacción anafiláctica.

En lo que respecta a los EA relacionados con el medicamento en estudio, en la parte 2 del estudio, los porcentajes fueron mayores en el brazo de avapritinib (54,6 %) que en el brazo placebo (45,1 %); y en la población total de seguridad, los que fueron reportados en ≥ 5 % de los pacientes, y se consideraron relacionados con el tratamiento fueron el dolor de cabeza, el edema periférico, las náuseas, y el edema periorbital.

EA de interés /importantes:

EA de hemorragia intracraneal: hasta la fecha de corte más reciente, no se informó sobre estos EA en el estudio principal.

EA cognitivos: en la parte 2 del estudio PIONEER, los efectos cognitivos ocurrieron en 4 (2,8 %) pacientes que recibieron avapritinib y en 3 (4,2 %) pacientes que recibieron placebo. Todos los efectos cognitivos fueron de grado 1 o 2. En general, ninguno de los pacientes que recibieron avapritinib en la parte 2 requirió interrupción permanente el estudio. En el conjunto total de seguridad de pacientes tratados con avapritinib, un total de 15 pacientes (6,6 %) experimentaron estos EA. Estos EA se evaluaron como relacionados con el medicamento del estudio en 7 pacientes (3,1 %). El EA reportado con mayor frecuencia fue el deterioro de la memoria en 9 pacientes (4,0 %) y trastornos cognitivos en 3 pacientes (1,3 %),

y todos los demás eventos se informaron en 1 paciente cada uno (agitación, amnesia, ánimo alterado, y trastorno psicótico).

EA de edema (periféricos, faciales): los EA de edema fueron frecuentes en ambas partes del estudio. El investigador consideró que la mayoría de estos EA estaban relacionados. Una exposición más prolongada al tratamiento no pareció aumentar su aparición. En general, la mayoría de los EA de edema notificados fueron de grado 1 (94 % para el edema periférico, 90 % para el edema facial); ninguno fue de grado ≥ 3 ni dió lugar a la interrupción del tratamiento. La frecuencia de EAG ≥ 3 (generales y relacionados) fue similar en ambos brazos.

Seguridad en poblaciones especiales:

El número de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) incluidos en el estudio es bastante pequeño (9 pacientes en parte 2 y 23 pacientes tratados con avapritinib 25 mg en las 3 partes del estudio), mientras que ningún paciente \geq de 85 años fue incluido. Los EAG, EA que provocaron interrupción del tratamiento, EA por accidentes/lesiones y los trastornos vasculares ocurrieron con una frecuencia ligeramente mayor en pacientes ≥ 65 años que en aquellos < 65 años. En general, no se observaron diferencias significativas en la seguridad entre pacientes ≥ 65 años y aquellos < 65 años.

Otros:

En pacientes con MSI, se debe considerar la evaluación del intervalo QT mediante electrocardiograma (ECG), en particular en pacientes con factores concurrentes que podrían prolongar el QT (por ejemplo, edad, trastornos preexistentes del ritmo cardíaco, etc.).

Discusión

Avapritinib ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes con MSI con síntomas de moderados a graves que no lograban controlarse a través de otras terapias sistémicas. Su eficacia y seguridad se han evaluado a través de un EC de fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Tanto los datos de eficacia como los de seguridad proceden de la parte 2, con fecha de corte de datos el 23 de junio de 2022. Además, se han proporcionado datos actualizados de una fecha posterior, el 7 de abril de 2023 que corresponden con la parte 3 del estudio.

La propuesta de dosis ha sido razonable (calculada a través de la parte 1 del estudio principal), ya que se trata de un tipo de mastocitosis no avanzada ni agresiva, por lo que se ha buscado la dosis que fuese eficaz y tolerable, teniendo en cuenta que a priori, será un tratamiento a largo plazo.

Tanto la base de datos de eficacia como la de seguridad se consideran limitadas, aunque se consideran aceptables en el marco de una enfermedad rara. Además, el período de 24 meses para la parte cegada y controlada es reducido, y la parte 3 del estudio es abierta. Como consecuencia, se ha limitado mucho la interpretación de los datos a largo plazo, que son muy importantes en este escenario de enfermedad indolente, pero crónica. Debido a que no existen tratamientos autorizados para la MSI y el tratamiento actual de la enfermedad requiere únicamente el control de los síntomas con tratamientos de soporte, el uso de placebo se ha considerado aceptable.

La población objeto de evaluación se considera representativa de la enfermedad. La población europea estaba bien representada ya que el EC se realizó en 42 hospitales, localizados en 13 países, de los cuales 20 hospitales eran europeos. En concreto, en el EC participaron 119 pacientes europeos de un total de 212 (56 %) pacientes. En general, la tasa del 94,3 % de positividad para la mutación de KIT D816V fue consistente con la tasa del ~95 % notificada en la literatura (49, 50, 51). Se han observado algunas pequeñas diferencias entre ambos brazos en la parte 2 (por ejemplo, una mayor proporción de pacientes mujeres y blancos, con 65 años o más, que tienen un valor inicial más alto de niveles medios de triptasa sérica, y mayor carga de mutación KIT D816V en el brazo placebo). Sin embargo, ambos brazos parecen ser representativos de la población objetivo prevista.

Con respecto a la variable de eficacia seleccionada como variable principal, ISM-SAF (47, 48), se trata de una variable que ha sido desarrollada recientemente como un cuestionario PRO. Esta variable fue discutida a lo largo de distintas interacciones regulatorias en la U.E. (EMA/H/SA/3738/2/2018/SME/III; EMA/H/SA/3738/2/FU/1/2020/PA/SME/II) durante el desarrollo del medicamento. A pesar de que tanto la definición de la variable principal como el tamaño muestral de los pacientes de la parte 2 sufrieron varias enmiendas, no tuvieron un impacto en la integridad del estudio, por lo que la variable está ampliamente respaldada.

Cabe mencionar que, aún y a pesar de que las desviaciones en el protocolo fueron mayores en el brazo de avapritinib en comparación con el placebo, no tuvieron un impacto en la integridad de los datos. Con respecto al tratamiento de los datos faltantes, se realizaron varios análisis de sensibilidad que apoyaron los análisis primarios.

En lo que se refiere a los resultados de eficacia, tras 24 semanas de tratamiento, el cambio medio desde el inicio en la puntuación total de los síntomas de la variable principal ISM-SAF presentó unas diferencias entre los brazos de tratamiento de -6,43 (IC 95 %: -10,90; -1,96). Esta diferencia probó ser estadísticamente significativa, con un valor de p de 0,003.

En la misma fecha de corte de datos, las variables secundarias clave confirmaron los resultados en la variable principal. La presentación clínica de la mastocitosis pasa por una activación mastocitaria o una acumulación de mastocitos en distintos órganos. Por eso se midieron como variables secundarias, variables objetivas que miden la carga de mastocitos (triptasa sérica, KIT D816V y mastocitos de MO, esta última variable no era clave ni estaba ajustada estadísticamente), y se observó una reducción ≥ 50 % de forma estadísticamente significativa (OR no evaluable, de 39,34, y de 4,74, respectivamente, con valores de $p < 0,0001$) en los pacientes tratados con avapritinib frente a los tratados con placebo en todas las variables.

Todos los pacientes incluidos (aunque con algunas excepciones) tenían un valor inicial en el conjunto de los síntomas superior a 28, según los criterios de inclusión, con un ISM-SAF medio al inicio del estudio alrededor de 50. Por lo tanto, se solicitó al TAC que proporcionara el número de pacientes que alcanzaban un valor total < 28 , así como la proporción de pacientes con una reducción ≥ 30 % en ISM-SAF desde el inicio hasta la semana 24 que lograban una disminución a valores de < 28 . La proporción de pacientes con una disminución < 28 puntos en la semana 24 fue mayor en el grupo de avapritinib en comparación con el grupo de placebo en la población general, así como en la mayoría de los subgrupos de pacientes. Además, la proporción de pacientes que lograron una reducción ≥ 30 % y un valor total < 28 también fue mayor en el brazo de avapritinib frente a placebo. En particular, los valores de OR fueron estadísticamente significativos para las variables donde se evaluaba una reducción de ≥ 50 % y del 30 % en los valores de la puntuación total ISM-SAF (OR = 3,10; IC 95 %: 1,24; 8,64; valor de $p = 0,005$; y OR 2,07; IC 95 %: 1,08; 3,99; valor de $p = 0,009$; respectivamente).

Con respecto a los resultados de eficacia en los dominios de forma individualizada, avapritinib presenta efectos beneficiosos en todos los síntomas de MSI, ya que las disminuciones en las medidas sistémicas de mastocitos repercuten en mejoras en todas las puntuaciones y dominios de los síntomas, incluyendo una mejora de los síntomas más graves. Los pacientes tratados con avapritinib, en mayor o menor medida, han mostrado una disminución en todos los síntomas individuales y dominios de síntomas en comparación con placebo, aunque el mayor efecto se observa claramente en los síntomas cutáneos. Se observaron menores diferencias en el dominio gastrointestinal, aunque fue en el dominio donde se presentaban puntuaciones iniciales más bajas.

Una mayoría de los pacientes con mastocitosis presenta síntomas cutáneos (81 %) y distintos tipos de lesiones típicas. Con avapritinib, los resultados también se informaron por separado para los diferentes "grupos de dominios de síntomas" (gastrointestinales, piel y neurocognitivo) mostrando que el mayor efecto se observaba en los síntomas de la piel, lo cual es consistente con los beneficios observados en la variable principal y secundarias clave. Por último, cabe mencionar también que, la presencia de osteoporosis con o sin fractura patológica o reacciones anafilácticas (con o sin etiología aparente) es uno de los síntomas de la MSI. El número de reacciones anafilácticas y la densidad ósea fueron

evaluadas, sin embargo, no fue de manera formal, por lo que no se pueden extraer conclusiones claras con respecto a estos análisis.

Los datos disponibles a largo plazo (parte 3) son consistentes con los del análisis primario, hubo una reducción mayor en los pacientes que procedían del brazo de avapritinib previo, en comparación con los que no, y las mejoras se observaron tanto en la variable principal como en las secundarias clave relacionadas con el cambio medio en la carga de síntomas y los marcadores de carga de mastocitos (aunque en estas últimas variables hubo una menor respuesta). La parte 3 continuará durante un período total de 5 años, y los datos anuales permitirán ir reduciendo la incertidumbre de la eficacia a largo plazo.

Con respecto a los datos de seguridad, no se dispone de un tamaño muestral lo suficientemente grande, ni de un seguimiento a largo plazo que permitan reducir la incertidumbre sobre el perfil de seguridad de este medicamento en esta población que requerirá posiblemente de un tratamiento durante un período de tiempo extenso. Los datos a largo plazo hasta que se complete el estudio PIONEER permitirán tener más certidumbres sobre el perfil de seguridad de avapritinib, y conocer EA menos frecuentes. Las frecuencias de EA y EAG fueron más bajas que las notificadas para avapritinib en sus indicaciones de TEG1 y MSAV. La dosis de avapritinib es de 25 mg una vez al día con la posibilidad de realizar un ajuste de dosis según tolerabilidad. Esta dosis seleccionada para pacientes con MSI, es casi diez veces menor que la de MSAV, y más de diez veces menor que la dosis en TEG1.

Los EA más comunes en pacientes con MSI ($\geq 10\%$ de los pacientes) en ambos brazos fueron dolor de cabeza, náuseas, COVID-19, mareos y diarrea. En la parte del estudio no controlada, también se notificaron el edema periférico, la fatiga y el prurito. No se notificaron muertes durante el estudio. El sangrado intracraneal y los efectos cognitivos son riesgos importantes identificados para avapritinib en sus otras indicaciones, y por ello se han incluido como riesgos potenciales (EA de interés) importantes en la MSI. No se informó en ningún caso de hemorragia intracraneal. En cuanto a los efectos cognitivos, los más reportados fueron deterioro de la memoria y trastornos cognitivos, y se reportaron en ambos brazos de tratamiento. Todos se reportaron como de grado 1 o 2 y se informaron con frecuencias más bajas que los informados para las otras indicaciones de avapritinib, las razones de estas diferencias se desconocen ya que el mecanismo de aparición no se conoce bien y la participación del SNC no es inusual en MS. También es cierto que por lo general, los pacientes con MSI presentan una mayor incidencia de síntomas neurocognitivos relacionados con la enfermedad, en comparación con la población general (52). Los EA de edema no estaban predefinidos como EA de especial interés, pero se proporcionaron datos de los mismos ya que en las otras indicaciones fueron muy frecuentes. Los EA de edema localizados (periféricos y faciales) fueron frecuentes en la parte del estudio controlada con placebo y en la fase abierta con avapritinib, y en la mayoría de los casos se consideraron EA relacionados con el tratamiento. A priori, una exposición más prolongada al tratamiento no parece que aumente su aparición. A pesar de que las interrupciones del tratamiento fueron bajas, se desconoce cómo será el curso de la enfermedad cuando se produzcan. Por último, cabe mencionar que se llevará a cabo un estudio no clínico en ratas de dos años de duración para evaluar el riesgo de carcinogénesis ya que no se ha podido descartar el riesgo potencial en humanos. Si bien es cierto que, en esta indicación de MSI los pacientes no tienen un cáncer avanzado, y se estima que estos pacientes posiblemente tengan una esperanza de vida normal.

No existen tratamientos autorizados en pacientes con MSI con el objetivo de reducir la carga de la enfermedad, tratar el factor subyacente de la MSI o disminuir la progresión de la enfermedad. Los tratamientos existentes (sin una autorización específica para MSI) van encaminados a controlar síntomas y se utilizan caso por caso, aún incluso habiendo un cierto consenso en el tipo de medicamentos a utilizar para el control de los síntomas (53), entre los que se encuentra el prurito, el enrojecimiento, la cefalea, los síntomas digestivos, los trastornos cognitivos, la depresión, la anafilaxia, y el malestar. Cromoglicato sódico posee una autorización nacional en España, para el tratamiento de los síntomas asociados a la liberación de mediadores mastocitarios (mastocitosis y síndromes de activación mastocitarios). A nivel clínico, es utilizado en particular para el control de los síntomas gastrointestinales, si bien también se utiliza para el abordaje de otra sintomatología ya que se suelen emplear diferentes combinaciones de fármacos según las

manifestaciones clínicas del paciente (54). Cimetidina posee una autorización para el tratamiento de los síntomas gastrointestinales en Portugal, sin embargo, la indicación es limitada a los síntomas gástricos. Otros iTK, como BLU-263 (54) o inhibidores multiquinasa como midostaurina están actualmente en desarrollo para el tratamiento de la MSI (55).

Entre los 12 ítems que mide la variable ISM-SAF, están las puntuaciones de gravedad comunicadas por los pacientes para 11 síntomas del MSI (entre los que se encuentra dolor óseo, dolor abdominal, náuseas, lesiones cutáneas, prurito, rubefacción, fatiga, mareos, confusión mental, cefalea, diarrea). Al no haberse analizado los síntomas por separado como parte del análisis estadístico formal, es difícil aislar el efecto del medicamento en síntomas concretos, y compararlo con otros medicamentos que se utilizan para una sintomatología concreta.

A esto, hay que sumarle que casi todos los pacientes recibieron el mejor tratamiento de soporte de forma simultánea (antihistamínicos, inhibidores de leucotrienos, y cromoglicato sódico fueron los más frecuentes) y aunque en el período controlado de 24 semanas se informaron de más reducciones de dosis y frecuencia de medicamentos de soporte en los pacientes del brazo de avapritinib que en el brazo placebo (21,7 % y 12,7 %, respectivamente), no se puede aislar de forma exclusiva e individual el efecto del tratamiento, si bien es cierto que los análisis de sensibilidad realizados en este sentido apoyan su uso en monoterapia.

Utilizando el formulario 2C de la ESMO-MCBS para tumores hematológicos (56), el beneficio clínico obtenido tendría una puntuación de 3-4, con un beneficio que podría considerarse de moderado a sustancial. Es el único medicamento autorizado de forma centralizada en adultos, que ha demostrado a través de un EC datos favorables para el tratamiento de la MSI. Ha demostrado una mejora en el control de la sintomatología asociada a la patología de forma global (no específico de síntoma) y de la carga de mastocitos, síntomas que afectan a la calidad de vida y que actualmente se encuentran mal controlados con los medicamentos actualmente disponibles. El médico prescriptor deberá de evaluar su uso en monoterapia o de manera concomitante con otros tratamientos de soporte en base a las características y sintomatología del paciente, teniendo en cuenta que una mayoría de pacientes del EC pivotal estaban recibiendo tratamientos de soporte de forma estable al inicio del tratamiento.

Conclusión

La eficacia y seguridad de avapritinib para el tratamiento de la MSI ha sido evaluada en un EC de 3 partes, en particular a través de la parte 2 del estudio de fase II controlado con placebo (BLU-285-2203, PIONEER).

En la parte controlada, se ha observado una reducción de la puntuación media desde el inicio hasta la semana 24 en la variable principal que medía la carga total de los síntomas (diferencias entre los brazos de tratamiento de -6,43; IC 95 %: -10,90; -1,96; valor de $p = 0,003$). Además, este resultado ha sido respaldado por los resultados de las variables secundarias clave a favor de avapritinib de forma estadísticamente significativa, entre las que se encuentra el porcentaje de pacientes que alcanzaban una reducción en la puntuación total de los síntomas de la variable ISM-SAF $\geq 50\%$ o del 30 %; así como variables de medida de la carga sistémica de mastocitos (reducción $\geq 50\%$ en los valores de la triptasa sérica, de la fracción alélica mutada de D816V de KIT en sangre periférica y del porcentaje de mastocitos en MO). Cabe mencionar que el efecto de avapritinib ha resultado mayor en el dominio de los síntomas cutáneos, si bien se ha observado una disminución en todos los síntomas individuales de forma generalizada. Los datos de eficacia a largo plazo mostraron que la eficacia parece mantenerse a largo plazo, aunque los próximos datos del estudio a 5 años permitirán conocer el efecto real del tratamiento a largo plazo.

En cuanto a cuestiones de seguridad, la base de datos de seguridad es pequeña y la exposición a largo plazo es limitada, lo que genera preocupaciones con respecto a la caracterización de la seguridad a largo plazo y los EA menos frecuentes. El conocimiento previo del tratamiento con avapritinib en las indicaciones de TEG1 y MSAV ha permitido obtener más datos. Además, es cierto que no se han notificado nuevos EA preocupantes y la frecuencia de EA y EAG ha sido más baja que en sus otras indicaciones. Además, la dosis de 25 mg no ha requerido de muchas interrupciones o modificaciones

de dosis. Los EA más frecuentes en pacientes con MSI (≥ 10 % de los pacientes) en ambos brazos de tratamiento fueron dolor de cabeza, náuseas, COVID-19, mareos y diarrea. En la parte del estudio sin brazo control, también se notificaron el edema periférico, la fatiga y el prurito. Se han notificado EA cognitivos, que requieren de una vigilancia estrecha.

Con todo esto, avapritinib se considera la única opción terapéutica autorizada para el tratamiento de pacientes adultos con MSI con síntomas de moderados a graves inadecuadamente controlados con el tratamiento sintomático. El médico prescriptor deberá de valorar en cada caso el uso de otros tratamientos de soporte de manera simultánea para el control de los síntomas.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), la Asociación española de gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Mastocitosis y Enfermedades Relacionadas (AEDM) y la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. "Hallazgos B y C" en la Mastocitosis Sistémica (Fuente: 57).

HALLAZGOS B Y C		
	Hallazgos B	Hallazgos C
Dismielopoyesis	<ul style="list-style-type: none"> -Médula hiper celular con: <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de células grasa • Signos discretos de mieodisplasia • Signos discretos de mieloproliferación • Contaje normal de las series hematológicas • Leve desviación persistente sin progresión 	<ul style="list-style-type: none"> -Citopenias (uno o más de estos): <ul style="list-style-type: none"> • Leucos < 1.000/microl • Hb < 10 g/dl • Plaquetas < 100.000/microl
Organopatías	<ul style="list-style-type: none"> -Hígado <ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia sin ascitis ni otros signos de disfunción de órgano -Adenopatías <ul style="list-style-type: none"> • Linfadenopatía palpable -Bazo <ul style="list-style-type: none"> • Esplenomegalia palpable sin con hipersplenismo -Otras organopatías <ul style="list-style-type: none"> • Aumento del tamaño de algún órgano en una ecografía o en TAC 	<ul style="list-style-type: none"> -Hígado <ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia palpable con ascitis, alteración de la función hepática y/o hipertensión portal -Bazo <ul style="list-style-type: none"> • Esplenomegalia palpable con hipersplenismo -Otras organopatías <ul style="list-style-type: none"> • Malabsorción con hipoalbúmina y pérdida de peso (tracto gastrointestinal) • Lesiones óseas con osteolisis externa y/o osteoporosis severa con fracturas patológicas (esqueleto)

Nota: la organomegalia no puede considerarse un hallazgo C, aunque se demuestre que existe infiltración por mastocitos, a no ser que se acompañe de alteración en la función del órgano.

Tabla 2. Características del medicamento objeto de evaluación, avapritinib, para el tratamiento de la MSI.

Población	Pacientes con Mastocitosis Sistémica Indolente
Nombre	Avapritinib (21, 41)
Presentación	Comprimidos recubiertos con película
Posología	<p>La dosis recomendada de avapritinib es de 25 mg por vía oral una vez al día, con el estómago vacío. Se trata de la dosis máxima recomendada que no se debe superar en los pacientes con MSI. El tratamiento con MSI debe continuar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.</p> <p>Independientemente de la indicación, se puede considerar la interrupción del tratamiento con o sin reducción de dosis para controlar los EA en función de la gravedad y la presentación clínica según lo indicado en FT (41).</p> <p>Si se omite una dosis de avapritinib, el paciente debe compensar la dosis omitida, a menos que la siguiente dosis programada se deba administrar en el plazo de 8 horas. Si no se ha tomado la dosis al menos 8 horas antes de la siguiente dosis, dicha dosis se debe omitir y el paciente debe reanudar el tratamiento con la siguiente dosis programada. Si vomita después de tomar una dosis de avapritinib, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino continuar con la siguiente dosis programada.</p> <p>Se recomienda una dosis inicial modificada de avapritinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se debe reducir de 25 mg por vía oral una vez al día a 25 mg por vía oral cada dos días. Avapritinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (CICr 15-29 ml/min) o enfermedad renal terminal (CICr < 15 ml/min); por lo tanto, no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.</p>
Indicación autorizada en FT o no	Tratamiento de pacientes adultos con mastocitosis sistémica indolente con síntomas de moderados a graves inadecuadamente controlados con el tratamiento sintomático.
Eventos adversos	Los EA notificados con más frecuencia en ambos brazos ($\geq 10\%$) fueron dolor de cabeza, náuseas, COVID-19, mareos y diarrea. De estos EA, aquellos que ocurrieron con un poco más de incidencia en el brazo de avapritinib fueron el COVID-19 y los mareos. El EAG \geq grado 3 más frecuentemente reportado fue la reacción anafiláctica, que se reportó en 4 pacientes (2,8 %) en el brazo de avapritinib.
Utilización de recursos	Las mujeres en edad fértil deben ser informadas de que avapritinib puede provocar daño fetal. El estado de embarazo de mujeres con capacidad de concebir se debe verificar antes de iniciar el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 6 semanas después de la última dosis de avapritinib. Los varones con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 2 semanas después de la última dosis de avapritinib. Se debe aconsejar a las pacientes que contacten con su profesional sanitario inmediatamente si se quedan embarazadas, o si se sospecha de embarazo. No se recomienda utilizar avapritinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se desconoce si avapritinib/metabolitos se excreta en la leche materna. No



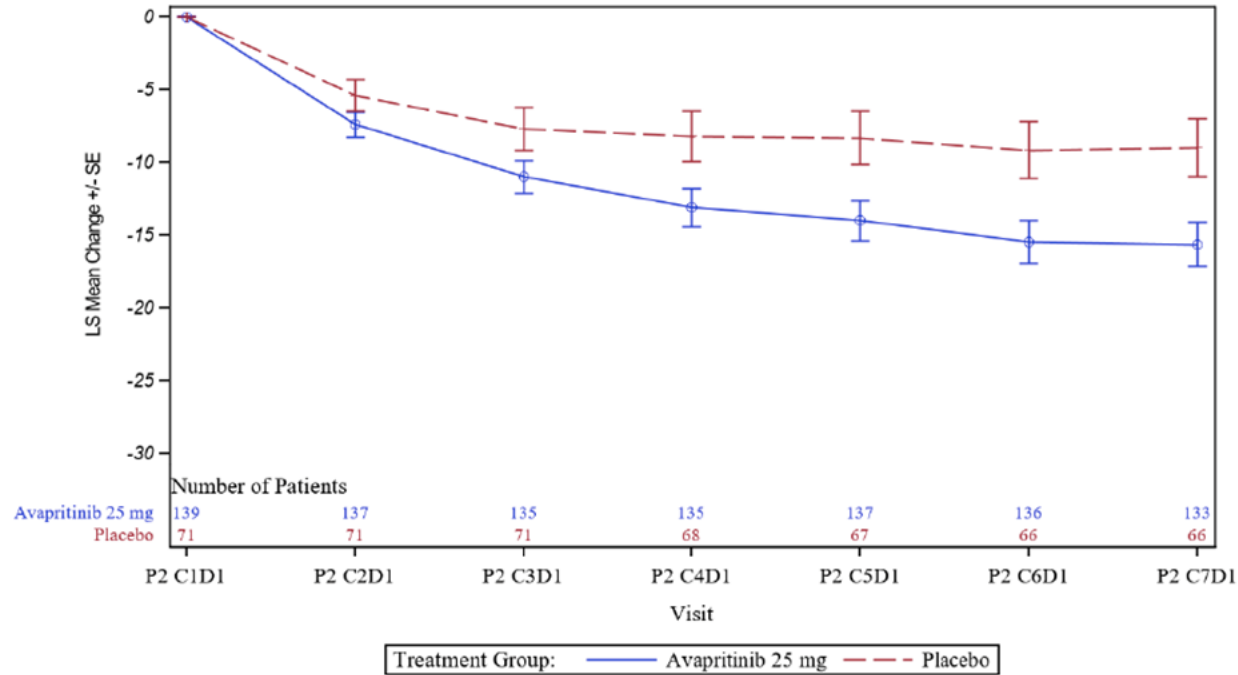
	<p>se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con avapritinib y durante 2 semanas después de la dosis final en función de los hallazgos preclínicos en animales, es posible que la fertilidad de hombres y mujeres se vea afectada por el tratamiento con avapritinib.</p> <p>Avapritinib puede causar EA, como efectos cognitivos que pueden influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deben ser conscientes de la posibilidad de EA que afectan a su capacidad para concentrarse y reaccionar. Los pacientes que experimentan estos EA deben tener especial cuidado al conducir un coche u operar maquinaria.</p> <p>Los comprimidos deben tomarse enteros con un vaso de agua, con el estómago vacío al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida.</p> <p>Debe evitarse el uso concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A.</p>
<p>Otras características diferenciales</p>	<p>Un estudio de fototoxicidad in vitro en fibroblastos de ratón 3T3, así como un estudio de fototoxicidad en ratas pigmentadas, demostró que avapritinib tiene un ligero potencial de fototoxicidad. Se debe evitar o minimizar la exposición a la luz solar directa debido al riesgo de fototoxicidad asociado a avapritinib. Se debe indicar a los pacientes que tomen medidas como el uso de ropa protectora y protector solar con un factor de protección solar (FPS) alto.</p>

Tabla 3. Resultados del estudio principal *PIONEER* en pacientes con MSI tratados con avapritinib. Los cambios medios desde el valor basal se midieron desde el inicio del estudio hasta semana 24. Fecha de corte de datos: 23 de junio de 2022.

Parámetro de eficacia	Avapritinib + Mejor tratamiento de apoyo N = 141	Placebo + Mejor tratamiento de apoyo N = 71	Valor p unilateral
Puntuación total de los síntomas en ISM-SAF			
Variable principal: Cambio medio en la puntuación total de los síntomas			
<i>Cambio desde el valor basal</i> (IC 95 %)	-15,58 (-18,61; -12,55)	-9,15 (-13,12; -5,18)	0,003
<i>Diferencia con respecto a placebo</i> (IC 95 %)	-6,43* (-10,90; -1,96)		
% de pacientes que alcanzan una reducción ≥ 50 % en la puntuación total de los síntomas (IC 95 %)	25 (17,9; 32,8)	10 (4,1; 19,3)	0,005
% de pacientes que alcanzan una reducción ≥ 30 % en la puntuación total de los síntomas (IC 95 %)	45 (37,0; 54,0)	30 (19,3; 41,6)	0,009
Medidas de la carga de mastocitos			
% de pacientes con una reducción ≥ 50 % en la triptasa sérica (IC 95 %)	N = 141 54 (45,3; 62,3)	N = 71 0 (0,0; 5,1)	< 0,0001
% de pacientes con una reducción ≥ 50 % en la fracción alélica D816V de KIT en sangre periférica o indetectable (IC 95 %)	N = 118 68 (58,6; 76,1)	N = 63 6 (1,8; 15,5)	< 0,0001
% de pacientes con una reducción ≥ 50 % en los mastocitos de médula ósea o no agregados (IC 95 %)	N = 106 53 (42,9; 62,6)	N = 57 23 (12,7; 35,8)	< 0,0001

Abreviaturas: IC = Intervalo de Confianza; ISM-SAF = Formulario de evaluación de los síntomas de la MSI, del inglés *Indolent Systemic Mastocytosis-Symptom Assessment Form*. Notas: * La reducción en la puntuación total de los síntomas es consecuencia de una disminución media en todos los síntomas individuales que constituyen el formulario ISM-SAF. Variable principal: puntuación total de los síntomas ISM-SAF. Variables secundarias clave: el resto, excepto la proporción de pacientes con una reducción ≥ 50 % en los mastocitos de la MO, o no agregados que no fue ajustada estadísticamente.

Figura 1. Cambio medio desde el valor basal hasta semana 24 en la puntuación total de los síntomas de la variable principal ISM-SAF (parte 2, población ITT). Fecha de corte de datos: 23 de junio de 2022.



Abreviaturas: del inglés en todos los casos, CXDX = *Cycle X Day X*; ISM-SAF = *Indolent Systemic Mastocytosis-Symptom Assessment Form*; ITT = *Intent to Treat*; LS Mean = *Least Squares Mean*; SE = *Standard Error*; TSS = *Total Symptom Score*.

Referencias

- 1 Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol*. 2019. 11: 77-92.
- 2 Valent P, Akin C, Escribano L, Födinger M, Hartmann K, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: Consensus Statements on Diagnostics, Treatment Recommendations and Response Criteria. *Eur J Clin Invest*. 2007. 37(6): 435-53.
- 3 Valent P, Horny HP, Escribano L, Li CY, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001. 25: 603-625.
- 4 Horny HP, Akin C, Metcalfe DD, et al. Mastocytosis (mast cell disease). In: World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, eds. Lyon, France: international Agency for Research on Cancer Press: Lyon, France. 2008:54-63.
- 5 Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res*. 2001;25(7):519-28.
- 6 Valent P. Diagnosis and management of mastocytosis: an emerging challenge in applied hematology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015. 1: 98-105.
- 7 Khoury JD, Solary E, Abal O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022. 36(7):1703-1719.
- 8 Hoz B de la, González de Olano D, Álvarez I, Sánchez L, Núñez R, Sánchez I, et al. Guías clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las mastocitosis. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31(1).
- 9 Trizuljak J, Sperr WR, Nekvindová L, Elberink HO, Gleixner KV, Gorska A, et al. Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification. *Allergy*. 2020 Aug;75(8):1927-1938.
- 10 Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Gorska A, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2019 Dec;6(12):e638-e649.
- 11 Zanotti R, Bonifacio M, Tanasi I, Schena D, Orsolini G, Tebaldi M, et al. Systemic mastocytosis: multidisciplinary approach. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2021. Oct 29;13(1):e2021068.
- 12 Muñoz-González JI, García-Montero AC, Orfao A, Álvarez-Twose I. Pathogenic and diagnostic relevance of KIT in primary mast cell activation disorders. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2021. Oct;127(4):427-34.
- 13 Kanamori KY, Giavina-Bianchi P, Simis NP, Akin C, et Castells M. Clinical presentation and markers of cutaneous versus systemic mastocytosis: the mastocytosis center at brigham and women's hospital in Boston. *World Allergy Organ J*. 2015 Apr 8;8(Suppl 1):A141.
- 14 Orphanet. Disponible en: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/2467>.
- 15 Orphan Maintenance Assessment Report, Ayvakyt (avapritinib) for the treatment of mastocytosis. EMA/OD/0000127063. EU/3/18/2074. 11 December 2023. Committee for Orphan Medicinal Products.
- 16 Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol*. 2014 Aug;166(4):521-8.
- 17 Kibsgaard L, Deleuran M, Flohr C, Langan S, Braae Olesen A, et Vestergaard C. How "benign" is cutaneous mastocytosis? A Danish registry-based matched cohort study. *Int J Womens Dermatol*. 2020 Jun 1;6(4):294-300.
- 18 Marton I, Krenács L, Bagdi E, Bakos A, Demeter J, et Borbényi Z. Clinical and Molecular Diagnostic Evaluation of Systemic Mastocytosis in the South-Eastern Hungarian Population Between 2001-2013--A Single Centre Experience. *Pathol Oncol Res*. 2016 Apr;22(2):293-9.
- 19 Van Doormaal JJ, Arends S, Brunekreeft KL, van der Wal VB, Sietsma J, van Voorst Vader PC, et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 May;131(5):1429-31.e1.
- 20 Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol*. 2019. 11:77-92.
- 21 European Public Assessment Report. Variation. Ayvakyt ®. International non-proprietary name: avapritinib. Procedure No. EMEA/H/C/005208/11/0023.
- 22 Brockow K. Epidemiology, Prognosis, and Risk Factors in Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):283-95.



- 23 Akin C, Scott LM, Kocabas CN, Kushnir-Sukhov N, Brittain E, Noel P, et al. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with "idiopathic" anaphylaxis. *Blood*. 2007. 110(7):2331-3.
- 24 Jennings SV, Slee VM, Zack RM, Verstovsek S, George TI, Shi H, et al. Patient Perceptions in Mast Cell Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018. 38(3):505-525.
- 25 Jendoubi F, Severino-Freire M, Negretto M, Arbus C, Paul C, et Bulai Livideanu C. Neuropsychiatric, cognitive and sexual impairment in mastocytosis patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2021. 16(1):118.
- 26 Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008 Feb;63(2):226-32.
- 27 Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, et Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis - a single-centre experience. *Clin Exp Allergy*. 2014 Jan;44(1):121-9.
- 28 Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Nunez R, Prados A, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood*. 2006 Oct 1;108(7):2366-72.
- 29 Orfao A, Garcia-Montero AC, Sanchez L, Escribano L, et al. Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations. *Br J Haematol*. 2007. 138(1):12-30.
- 30 Arock M, Sotlar K, Akin C, Broesby-Olsen S, Hoermann G, Escribano L, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia*. 2015. 29(6):1223-32.
- 31 Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Grattan C, Brockow K, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy*. 2014. 69(10):1267-74.
- 32 Nagata H, Worobec AS, Oh CK, Chowdhury BA, Tannenbaum S, Suzuki Y, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995. 92(23):10560-4.
- 33 Fritsche-Polanz R, Jordan JH, Feix A, Sperr WR, Sunder-Plassmann G, Valent P, et al. Mutation analysis of C-KIT in patients with myelodysplastic syndromes without mastocytosis and cases of systemic mastocytosis. *Br J Haematol*. 2001.113(2):357-64.
- 34 Kristensen T, Vestergaard H, et Møller MB. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay. *J Mol Diagn*. 2011. 13(2):180-8.
- 35 Lim K-H, Pardananani A, Tefferi A. KIT and mastocytosis. *Acta Haematol*. 2008. 119(4):194-8.
- 36 Arock M, Hoermann G, Sotlar K, Hermine O, Sperr WR, Hartmann K, et al. Clinical impact and proposed application of molecular markers, genetic variants, and cytogenetic analysis in mast cell neoplasms: Status 2022. *American Academy of Allergy, Asthma&Immunology*. 2022. 149, 6: 1855-1865.
- 37 Pardananani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2021. 96(4):508-525.
- 38 De la Hoz B, González de Olano D, Alvarez I, Sánchez L, Núñez R, Sánchez I, et al. Guías clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las mastocitosis. *An Sist Sanit Navar*. 2008. 31(1):11-32.
- 39 Gotlib J, Gerds AT, Bose P, Castells MC, Deininger MW, Gojo I et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Mastocytosis, Version 2. 2019. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*. 2018. 16, 12.
- 40 Ficha técnica de Rydapt® (midostaurina). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_es.pdf.
- 41 Ficha técnica de Avakyt® (avapritinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_en.pdf.
- 42 Lim KH, Pardananani A, Butterfield JH, Li CY, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol*. 2009. 84(12):790-4.
- 43 Alvarez-Twose I, Matito A, Morgado JM, Sánchez-Muñoz L, Jara-Acevedo M, García-Montero A, et al. Imatinib in systemic mastocytosis: a phase IV clinical trial in patients lacking exon 17 KIT mutations and review of the literature. *Oncotarget*. 2016. 8(40):68950-68963.



- 44 Ustun C, Reiter A, Scott BL, Nakamura R, Damaj G, Kreil S, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol*. 2014. 32(29):3264-74.
- 45 Ustun C, Gotlib J, Popat U, Artz A, Litzow M, Reiter A, et al. Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016. 22(8):1348-56.
- 46 Gotlib J, Castells M, Elberink HO, Siebenhaar F, Hartmann K, Broesby-Olsen S, et al. Avapritinib versus Placebo in Indolent Systemic Mastocytosis. *NEJM Evid*. 2023 Jun;2(6):EVIDoa2200339.
- 47 Padilla B, Shields AL, Taylor F, Li X, McDonald J, Green T, et al. Psychometric evaluation of the Indolent Systemic Mastocytosis 47 47 Symptom Assessment Form (ISM-SAF) in a phase 2 clinical study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Oct 18;16(1):434.
- 47 Shields AL, Taylor F, Lamoureux RE, Padilla B, Severson K, Green T, et al. Psychometric evaluation of the Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF©) and determination of a threshold score for moderate symptoms. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Mar 25;18(1):69
- 49 Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Nunez R, Prados A, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood*. 2006 Oct 1;108(7):2366-72.
- 50 Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez-Muñoz L, Álvarez-Twose I, Mayado A, Caldas C, et al. Detection of the KIT D816V mutation in peripheral blood of systemic mastocytosis: diagnostic implications. *Mod Pathol*. 2015 Aug;28(8):1138-49.
- 51 Ungerstedt J, Ljung C, Klimkowska M, et Gülen T. Clinical Outcomes of Adults with Systemic Mastocytosis: A 15-Year Multidisciplinary Experience. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 16;14(16):3942.
- 52 Gülen T, Häggglund H, Dahlén B, Nilsson G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *J Intern Med*. 2016 Mar;279(3):211-28.
- 53 Mastocytoses non-avancées chez l'adulte. Protocole National de Diagnostic et de Soins. Synthèse à destination du médecin traitant. Cristina Livideanu, CEREMAST et MaRIH. Centre de Reference de Mastocytoses. Juin 2022.
- 54 Castells M, Dong Si T, Bhavsar V, He K, Akin C. A Phase 2/3 Study of BLU-263 in Patients with Indolent Systemic Mastocytosis or Monoclonal Mast Cell Activation Syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022. 149. AB221. 10.1016/j.jaci.2021.12.721.
- 55 Farrukh F, Gangat N, Shah MV, Litzow MR, Elliott MA, Begna K, et al. Midostaurin therapy for indolent and smoldering systemic mastocytosis: Retrospective review of Mayo Clinic experience. *Am J Hematol*. 2022 Apr;97(4):E138-E140.
- 56 ESMO-MCBS for Haematological Malignancies. ESMO-MCBS:H Evaluation Form. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-haematological-malignancies/esmo-mcbs-h-evaluation-forms>
- 57 Molina-Garrido MJ, Mora A, Guillén-Ponce C, Guirado-Risueño M, Molina MJ, Molina MA, et al. Mastocitosis sistémica: Revisión sistemática. *Anales de Medicina Interna*. 2008. 25(3), 134-140.

