



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de midostaurina (Rydapt®) en mastocitosis

IPT, 11/2019. V1

Fecha de publicación: 21 de marzo de 2019[†]

La mastocitosis comprende un conjunto heterogéneo de trastornos mieloproliferativos caracterizados por la expansión y acúmulo de células neoplásicas mastocitoides en uno o más órganos sistémicos.

La mayoría de los pacientes con mastocitosis sistémica, especialmente las poblaciones más jóvenes, padecen una enfermedad de curso indolente que suele limitarse a la piel (mastocitosis cutánea). La infiltración cutánea es más común en las formas indolentes de mastocitosis, menos frecuente en variantes agresivas y raramente la piel está afectada en la forma leucémica.

Sin embargo existen otras variantes más agresivas englobadas dentro de la mastocitosis sistémica avanzada con afectación de tejidos extracutáneos. En estas formas, los mastocitos neoplásicos se acumulan infiltrando de forma focal o difusa varios órganos internos como la médula ósea (MO), el bazo, el hígado y/o el tracto gastrointestinal. Independientemente del tipo de mastocitosis que presente el paciente la MO suele estar infiltrada en prácticamente todos los pacientes. (1-3).

Durante décadas anteriores han sido identificados muchos parámetros clínicos y analíticos con impacto pronóstico y de gran utilidad en el diagnóstico de la mastocitosis que han constituido la base de las primeras clasificaciones de la mastocitosis. Los conceptos básicos de la clasificación siguen siendo válidos en la actualidad y se han ido añadiendo en los últimos años nuevas variables más específicas y nuevos parámetros diagnósticos. Basándose en las previas (2) la clasificación WHO ha sido nuevamente revisada y publicada en 2016 manteniendo, con algunas modificaciones de nomenclatura, la subdivisión en tres variantes: la cutánea (MC) en la cual no existe infiltración sistémica, la mastocitosis sistémica (MS) que engloba a la mastocitosis sistémica indolente, a la mastocitosis latente, la mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA), la mastocitosis sistémica agresiva (MSA) y a la leucemia de mastocitos (LM); y una tercera variante: mastocitosis tumoral (4,5).

Todos estos subtipos dan lugar a presentaciones clínicas de curso y pronóstico muy variables, desde el indolente con una expectativa de vida prácticamente normal, hasta el rápidamente progresivo en las formas de mastocitosis sistémica avanzada (en las que estarían incluidas la MSA, MS-NHA y la LM) con medianas de supervivencia de entre 3,5 años hasta tan solo 6 meses para la variante leucémica (6,7).

Los síntomas clínicos que presentan los pacientes con mastocitosis son causados por la liberación de mediadores vasoactivos y/o por los daños orgánicos derivados de la infiltración por mastocitos neoplásicos. Estos hallazgos clínicos se conocen como C-hallazgos.

La mastocitosis agresiva se caracteriza por presentar al menos uno de esos hallazgos, mientras que la leucemia de mastocitos se define por la presencia de una infiltración medular por mastocitos patológicos de al menos un 20%. En la mastocitosis sistémica, la elevación de niveles séricos de triptasa se correlaciona con la carga tumoral de la enfermedad (8-11).

Las neoplasias hematológicas más frecuentemente asociadas son de índole mielóide: síndromes mielodisplásicos o trastornos mieloproliferativos.

La incidencia exacta de mastocitosis sistémica no está bien determinada, pero se estima una prevalencia inferior al 1/100.000 habitantes/año (0,89/100.000 para todos los subtipos de mastocitosis), aunque dada la dificultad diagnóstica de esta enfermedad se supone que dicha prevalencia puede estar infraestimada (12).

La gran mayoría de los pacientes con mastocitosis sistémica (MS) son portadores de la mutación somática en el gen KIT, localizado en el cromosoma 4q12 y que codifica una tirosina quinasa transmembrana tipo III, receptor para el factor de células madre (SCF). Normalmente KIT se activa cuando se une a dicho ligando.

KIT (CD117) se expresa en células mastocitoides, células madre hematopoyéticas, células germinales, melanocitos y células de Cajal del tracto gastrointestinal. Es por lo tanto, funcionalmente relevante para el desarrollo de la mastocitosis, la hematopoyesis, la gametogénesis y la melanogénesis. Esta mutación está presente entre el 70-90% de los pacientes adultos con mastocitosis sistémica de inicio (13-16), de ahí que la presencia de la mutación KIT D816V constituya uno de los criterios para el diagnóstico de MS incluido en la clasificaciones de la OMS desde 2008 (2).

Estudios recientes han identificado defectos somáticos adicionales a la mutación en KIT en muchos pacientes con MS avanzada que incluyen a TET2, SRSF2, ASXL1, RUNX1, JAK2 y/o mutaciones RAS (17,18). La presencia de defectos genéticos adicionales puede conferir un pronóstico adverso comparado con pacientes sin tales anomalías impactando negativamente en la supervivencia (19). Además se han identificado otras varias moléculas de señalización adicionales involucradas en la proliferación anormal de mastocitos en la mastocitosis sistémica.

Todos estos avances han permitido un mejor conocimiento de la biología de esta enfermedad favoreciendo el desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos frente a estas posibles dianas moleculares.

Sin embargo, los pacientes con mastocitosis avanzadas siguen teniendo opciones de tratamiento muy limitadas y no curativas.

Las terapias disponibles van dirigidas en gran medida a paliar la clínica secundaria a la degranulación de los mastocitos y/o la disfunción orgánica a partir de infiltración de tejido por los mastocitos. En los casos más indolentes se opta por una actitud de observación expectante. En las formas sintomáticas se emplean medidas de soporte para tratamiento de la clínica y en las variantes más agresivas se emplean tratamientos citorreductores.

Los fármacos más frecuentemente utilizados en la práctica clínica son: interferón alfa (IFN- α), cladribina (2CdA), hidroxiurea e imatinib (20). Hasta la fecha ninguno de estos tratamientos ha sido aprobado en Europa.

El IFN- α (IFN- α 2b en la mayoría de los casos) es considerado por muchos como la terapia citorreductora de primera línea en MS sintomática desde la década de los 90. Mejora tanto los síntomas de la degranulación de los mastocitos como el componente infiltrativo medular y tisular.

La cladribina tiene actividad en todos los subtipos de mastocitosis. Se considera un tratamiento de segunda línea y suele reservarse a casos donde está indicada la citorreducción rápida, o en pacientes sintomáticos que son refractarios o intolerantes al IFN- α .

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 29 de mayo de 2018.

La utilidad de hidroxiurea en el tratamiento de la MS viene derivada de su actividad mielosupresora, pero no presenta ningún beneficio en el control de la proliferación de mastocitos y por lo tanto en el control de la enfermedad.

Hasta la aprobación de midostaurin, el imatinib era el único inhibidor de tirosina quinasa aprobado por la FDA para el tratamiento de mastocitosis, con indicación específica en el tratamiento de pacientes adultos con MA sin la mutación KITD816V o con estado mutacional desconocido. Su papel, por lo tanto, está limitado al tratamiento de pacientes MS con mutaciones diferentes a D816V, lo que excluye a la mayoría de los pacientes con mastocitosis. (21,22). La segunda generación de TKI (que incluye a dasatinib y nilotinib) ha demostrado beneficios clínicos muy modestos, probablemente debido a la complejidad en la patogenia molecular de la mastocitosis, las redundancias en vías de señalización celular y/o a la ineficacia de estos inhibidores KITD816V *in vivo*.

Todas las terapias actualmente disponibles para el tratamiento de la MS no han demostrado mejorías favorables en la supervivencia y la experiencia con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) sigue siendo muy limitada y reservada a poblaciones más jóvenes (23,24).

Los avances en el conocimiento de la biología de esta enfermedad han favorecido el desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos a esas posibles dianas moleculares.

MIDOSTAURINA (RYDAPT®)

Rydapt® (midostaurina) ha sido autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos el 18 de septiembre de 2017 en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA), mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA), o leucemia de mastocitos (LM).

La forma farmacéutica del Rydapt® es una cápsula blanda que contiene 25 mg de midostaurina.

La posología recomendada en pacientes con MSA, MS-NHA y LM es una dosis de midostaurina de 100 mg por vía oral dos veces al día. Debe administrarse con comida. Se debe continuar el tratamiento mientras se observe beneficio clínico o hasta que aparezca toxicidad inaceptable (25).

Farmacología (9-13)

La midostaurina es un inhibidor multiquinasa de varios receptores tirosina-quinasa como son: FLT3, KIT PDGFR (receptor del factor de crecimiento de plaquetas), VEGFR-2 (receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular) y las serinas de la familia proteína-quinasa C (PKC). Al unirse al dominio catalítico de las quinasas, la midostaurina inhibe la transducción de señales mitógenas de los respectivos factores de crecimiento en las células y como resultado se produce detención del ciclo celular y la apoptosis en células leucémicas que expresan los receptores mutados o que sobreexpresan los receptores no mutados FLT3.

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

Midostaurina interfiere por lo tanto en la señalización mediada por KIT con mutación D816V e inhibe la proliferación de mastocitos, así como la supervivencia y liberación de histaminas (25,26).

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

La eficacia de Midostaurina en mastocitosis avanzada ha sido evaluada en dos ensayos clínicos abiertos, de un solo brazo y multicéntricos (142 pacientes en total de los cuales 116 participaron en el estudio pivotal).

Los resultados de eficacia del estudio pivotal D2201 han permitido la aprobación del fármaco para pacientes adultos con mastocitosis sistémica avanzada. Se trata de un ensayo clínico de fase II multicéntrico abierto de un solo brazo en el que participaron 116 pacientes mayores de 18 años con MSA, MS-NHA y/o LM y al menos un hallazgo de C medible según los criterios Valent y Cheson modificados (27).

Aunque el estudio fue diseñado para ser evaluado con los criterios de Valent y Cheson modificados, en un análisis exploratorio posterior, la eficacia fue también evaluada por los criterios de consenso del 2013 del *International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment European Competence Network on Mastocytosis (IWG MRT ECNM)*. (28).

Los pacientes recibieron midostaurina oral a dosis de 100 mg dos veces al día en ciclos continuos de 8 semanas. La dosis podía reducirse hasta 50 mg dos veces al día con interrupciones de no más de 21 días en caso de toxicidad. Se permitió continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad, muerte o desarrollo de toxicidad inaceptable. No estaba permitido recibir de forma concomitante tratamientos antineoplásicos.

Los pacientes que habían recibido tres o más líneas de tratamiento o aquellos que presentaban una fracción de eyección cardíaca de menos del 50% fueron excluidos del estudio. Sólo los pacientes con al menos un hallazgo C medible relacionado con la mastocitosis fueron elegibles para la población de eficacia primaria. El 87% de los pacientes (77 en total) fueron positivos para KIT D816.

La población con intención de tratamiento incluía a los pacientes elegibles (la población de eficacia primaria: PEP) y a los no elegibles (pacientes que no podrían ser evaluado para la respuesta debido a la falta de hallazgos-C medibles).

El objetivo primario fue determinar la eficacia de midostaurina administrada de forma continua durante 6 ciclos de 4 semanas, medida por la tasa de respuesta global (TRG). La TRG se definió como el porcentaje de pacientes clasificados como respondedores confirmados (RM o RP) de acuerdo con los criterios de evaluación de la respuesta especificados en el protocolo. Las respuestas basadas en C-hallazgos tenían que mantenerse durante al menos 8 semanas.

Los objetivos secundarios fueron la duración de la respuesta, el tiempo a respuesta (TR), la supervivencia libre de progresión (SLP) la supervivencia global (SG), determinar la seguridad y tolerabilidad de midostaurina, la respuesta histopatológica y los cambios en los niveles séricos de triptasa como marcador sustituto de la respuesta histopatológica.

Solo 89/116 pacientes fueron evaluables para la eficacia. De ellos, 16 (18%) presentaban MSA, 57 (64%) MS-NHA y otros 16 pacientes (18%), una LM.

Con una mediana de seguimiento de 26 meses (rango 12-54 meses), la tasa de respuesta global fue del 60% (IC 95%, 43 a 75) con un 45% de respuestas mayores y 15% de respuesta parcial.

La tasa de respuesta de los pacientes con MSA fue del 75% (IC 95%, 48- 93) para los pacientes con MS-NHA fue del 58% (IC 95%, 44 t- 71) y entre los pacientes con LM del 50% (IC 95%, 25-75).

La mediana de duración de la respuesta fue de 12.7 meses en los pacientes con MS-NHA (IC: 95%, 7,4 -31.4) y no se alcanzó ni en los pacientes con MSA ni en los pacientes con LM (IC: 95%, 24,1 m- no estimado) (IC: 95%, 3,6 m- no estimado) respectivamente.

Para determinar la respuesta en la población con intención de tratamiento, todos los pacientes que no pudieron ser evaluados para la respuesta se clasificaron como no respondedores; de esta forma, la tasa de respuesta global fue del 46% (53/116).

Entre los 53 pacientes respondedores, la mediana de duración de la respuesta fue de 24,1 meses (IC del 95%, 10,8 a no estimado); 14 de estos pacientes continuaban el tratamiento en el momento del análisis. Las mejores respuestas ocurrieron principalmente durante los 3 primeros meses.

Se observó actividad del fármaco en todos los subgrupos de pacientes (TR: 44,75%) con independencia del número de tratamientos previos y de la presencia o ausencia de NHA, incluyendo tanto a los pacientes con mutación positiva *KIT* D816V: TRG 63% (IC 95%, 51 a 74) como a los no mutados o con status molecular desconocido respecto a *KIT* D816V: TRG 44% (IC 95%, 20 a 70). Sin embargo, la mediana de supervivencia de los pacientes con mutación *KIT* D816V positiva fue mayor, respecto a los no mutados o con estatus desconocido: 33,9 meses vs 10 meses (IC 95%: 20,7 a -42) (IC 95%, 6,0 a 17,4) respectivamente.

La mayoría de las respuestas fueron importantes (75%) Entre los 72 pacientes que pudieron ser evaluables para respuesta, 41 (57%) presentaron una disminución de la infiltración medular del 50% o más; en un 60% de ellos se objetivó un descenso >50% en los niveles de triptasa sérica. El volumen del bazo se redujo en más del 10% en el 68,9% de los pacientes y en más del 35% en un 26% de los pacientes. La magnitud de la respuesta se correlacionó con la duración de la respuesta y ésta con la supervivencia global.

Midostaurina produjo también una rápida y marcada reducción de eosinofilia y monocitosis en pacientes con MS-NHA. Se observó asimismo una regresión del daño orgánico para todos los tipos de hallazgos C que presentaban los pacientes en el momento de la inclusión en ensayo.

La mediana de supervivencia global fue de 28,7 meses (IC 95%, 18,1 a no estimado) en la PEP y de 33,9 meses (IC 95%, 20,3 a 45,5) en la población con intención de tratamiento. La mayor supervivencia del grupo con intención de tratamiento se debe a la inclusión de 27 pacientes no evaluables para respuesta.

La mediana la supervivencia global no se alcanzó en los pacientes con mastocitosis sistémica (IC 95%, 28,7 meses a no estimado) en pacientes con MS-NHA la mediana de SG fue de 20,7 meses (IC 95%, 16,0 a 44,4) y en los pacientes con LM de 9,4 meses (IC 95%, 7,5 a no estimado).

La mediana de SLP fue de 14,1 meses en la PEP, siendo más larga en pacientes con MSA (28,7 meses) que entre los pacientes con MS-NHA (11,0 meses) y con LM (11,3 meses).

En un análisis *post hoc*, la mediana de SG fue significativamente mayor entre los pacientes respondedores frente a los que no habían tenido respuesta: 44,4 meses [IC 95%, 20,3 a no estimado] vs. 15,4 meses [IC 95%, 7,5 a no estimado]; p = 0,005.

Seguridad (9,10,14-16)

La seguridad de midostaurina en monoterapia a dosis de 100 mg dos veces al día en pacientes con MSA, MS-NHA y LM se ha evaluado en 142 pacientes dentro de dos ensayos clínicos multicéntricos, abiertos y de un solo brazo (D2201 y A2213).

La mediana de duración de la exposición a midostaurina fue de 11,4 meses (rango: 0 a 81 meses). Todos los pacientes presentaron al menos un efecto adverso.

Midostaurina fue en general bien tolerado presentando como efecto adverso más común la toxicidad gastrointestinal grado 1-2 con náuseas (79%) vómitos (66%), y diarrea (54%), seguida de edema periférico (35%) y fatiga (31%) o pirexia. También se notificó algún efecto adverso hemorrágico siendo el más frecuente la epistaxis (12%).

Los efectos adversos grado 3-4 no hematológicos más frecuentes fueron: fatiga (9%) diarrea (8%), sepsis (7,7%) neumonía (7%) y neutropenia febril (7%).

Los efectos adversos hematológicos grado 3-4 como la neutropenia grado 3-4, la anemia y trombopenia ocurrieron en el 24%, 41% y 29% respectivamente.

Las principales anomalías en las pruebas de laboratorio no hematológicas fueron la hiperglucemia, elevación bilirrubina y de la lipasa, así como el aumento de los niveles AST y ALT.

Los pacientes con enfermedad cardíaca congestiva sintomática fueron excluidos de los estudios. Pese a ello se notificaron alteraciones cardíacas tales como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y disminución transitoria de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Se reportó prolongación del QT en 15 pacientes (10,6%) tres de los cuales discontinuaron el tratamiento.

En el estudio pivotal, D2201, se tuvo que reducir la dosis de midostaurina en el 56% de los pacientes por efectos adversos en la mayoría de los casos. De los 116 pacientes con intención de tratamiento, 84 (72%) lo abandonaron bien por progresión de la enfermedad (33%) o por efectos adversos (22%). En 13 de los 116 pacientes (11%) se desarrolló una leucemia mieloblástica aguda (LMA) secundaria.

Poblaciones especiales

Población pediátrica: no se ha establecido la seguridad y eficacia de midostaurina en niños y adolescentes menores de 18 años.

Embarazo: midostaurina puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. No se recomienda utilizar midostaurina durante el embarazo. Se deben tomar las precauciones necesarias para evitar de forma efectiva el embarazo durante el tratamiento con midostaurina. 3. Lactancia: se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con midostaurina y hasta 4 meses después de haberlo finalizado.

Insuficiencia cardíaca: los pacientes con enfermedad cardíaca congestiva sintomática fueron excluidos de los estudios, pero dado que en los ensayos clínicos de mastocitosis avanzada se notificaron alteraciones cardíacas tales como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y disminución transitoria de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), midostaurina debe ser utilizado con precaución en poblaciones de riesgo de cardiopatía controlando estrechamente la FEVI al inicio y durante el tratamiento.

Enfermedad pulmonar: se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis en pacientes tratados con midostaurina. Por ello, los pacientes con síntomas indicativos de afectación pulmonar deben estar controlados y se debe suspender el fármaco en aquellos que experimenten síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis de \geq grado 3.

Insuficiencia hepática grave: se recomienda precaución cuando se administre midostaurina en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe monitorizar cuidadosamente la toxicidad en estos pacientes.

Insuficiencia renal grave: se recomienda precaución cuando administre midostaurina en pacientes con insuficiencia renal grave y debe monitorizarse cuidadosamente la toxicidad en estos pacientes.

Fertilidad: no hay datos disponibles sobre el efecto de midostaurina® en la fertilidad humana.

Midostaurina está contraindicada junto a la administración concomitante de inductores potentes de la CYP3A4, como rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), carbamazepina, enzalutamida o fenitoína.

Los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración de midostaurina y de sus metabolitos (CGP52421 y CGP62221).

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

DISCUSIÓN

La mastocitosis comprende un conjunto heterogéneo de trastornos mieloproliferativos de difícil diagnóstico y baja prevalencia, caracterizados por la expansión y acúmulo de células neoplásicas mastocitoides en uno o más órganos sistémicos.

Los pacientes con mastocitosis avanzadas tienen opciones de tratamiento muy limitadas. Aunque existen varias terapias disponibles que se consideran estándar y se usan habitualmente en la práctica clínica diaria, hasta la fecha ninguna de ellas ha sido aprobada en Europa.

El IFN- α es considerado por muchos como la terapia citorreductora de primera línea. Consigue mejorar tanto los síntomas de la degranulación de los mastocitos como el componente infiltrativo medular y tisular. La tasa de respuestas está en torno al del 20-30%. La administración concomitante de corticosteroides puede mejorar su eficacia llegando hasta 40% con buena tolerabilidad.

La cladribina tiene actividad en todos los subtipos mastocitosis. Se considera un fármaco de segunda línea y su empleo como tratamiento de primera línea suele reservarse a casos donde está indicada la citorreducción rápida, o en pacientes sintomáticos que son refractarios o intolerantes al IFN- α .

La utilidad de hidroxiaurea en el tratamiento de la MS viene derivada exclusivamente de su actividad mielosupresora, pero no presenta ningún beneficio en el control de la proliferación de mastocitos y por lo tanto en el control de la enfermedad.

Imatinib es el único inhibidor de tirosina quinasa aprobado por FDA para el tratamiento de mastocitosis, con indicación específica en el tratamiento de pacientes adultos con MA sin la mutación KITD816V o con estado mutacional desconocido. El estudio pivotal fue también no comparativo. Se obtuvo una TRG del 61%, con una RC del 29% y RP del 32% en 28 pacientes con diverso estado citogenético. Los 7 pacientes incluidos con alteración citogenética en la quinasa de fusión FIP1L1-PDGR α (o delecciónCHIC2) presentaron respuesta completa.

Su papel por lo tanto está limitado al tratamiento de pacientes MS con mutaciones diferentes a D816V, lo cual excluye a la mayoría de los pacientes con mastocitosis (21,22). Sin embargo, en la mayoría de los pacientes sin mutación KITD816V la relación beneficio/riesgo de imatinib parece más favorable, dependiendo del perfil citogenético específico.

La segunda generación de TKI ha demostrado beneficios clínicos muy modestos, probablemente debido a la complejidad en la patogenia molecular de la mastocitosis, las redundancias en vías de señalización celular y/o a la ineficacia de estos inhibidores KITD816V *in vivo*.

La experiencia con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) sigue siendo muy limitada en esta enfermedad. Los resultados de uno de los mayores estudios retrospectivos con 57 pacientes y una mediana de edad de 46 años, mostraron supervivencia global a los 3 años del 55%, con RC en tan solo un 28% de los pacientes. La refractariedad primaria se observó principalmente en pacientes con LM (23).

Ninguna de las terapias actualmente disponibles para el tratamiento de la MS ha demostrado ser curativa en ningún caso, ni ofrecer un beneficio en supervivencia. La experiencia con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) es muy limitada y solo está al alcance de las poblaciones más jóvenes, lo que indica que hay una necesidad clara de nuevas opciones de tratamiento en la mastocitosis con terapias dirigidas frente a dianas moleculares.

El estudio pivotal D220, es el mayor ensayo prospectivo realizado en esta enfermedad considerada como “enfermedad rara”.

Con una mediana de seguimiento de 26 meses (rango 12-54 meses), la tasa de respuesta global fue del 60% (IC 95%, 43 a 75) con un 45% de respuestas mayores y 15% de respuesta parcial. Analizada por intención de tratar y considerando no respondedores a todos los pacientes no evaluables, la tasa de respuesta global fue del 46% (53/116).

En un análisis posterior realizado utilizando los nuevos y más estrictos criterios de respuesta del IWG-MRT / ECNM publicados en 2013 (28) la TRG fue menor (28%). Estos criterios requieren que las respuestas se mantengan durante al menos 12 semanas. Las respuestas objetivas observadas al aplicar estos criterios se consideraron como un efecto directo del tratamiento de midostaurina y en ningún caso como una respuesta espontánea o relacionada con el curso natural de la enfermedad.

En el estudio se observó actividad del fármaco en todos los subgrupos de pacientes incluyendo tanto a los pacientes con mutación positiva KIT D816V: TR: 63%(IC95%, 51 a 74) como a los no mutados o status molecular desconocido respecto a KIT D816V TR: 44%(IC 95%20 a 70).

Estos resultados indican que el medicamento tiene un perfil de eficacia favorable con actividad en mastocitosis avanzada independientemente del estado mutacional de KIT, aunque en los pacientes sin mutación KIT D816V la SG fue muy reducida, mucho menor que en aquellos con mutación positiva (8 vs. 34 meses, respectivamente).

Con las deficiencias propias de un estudio no comparativo, se puede considerar que midostaurina muestra actividad para revertir, al menos temporalmente, el daño orgánico causado por la infiltración de mastocitos, consiguiendo disminuir tanto el grado de infiltración medular como la esplenomegalia proporcionando beneficios con respecto a los síntomas del paciente y su calidad de vida. La magnitud de la respuesta se ha correlacionado con la duración de la respuesta y ésta con la supervivencia global.

La mediana de SG y SLP fue peor entre los pacientes con NHA. De hecho 12 de los 13 casos documentados de transformación a LMA se desarrollaron entre los pacientes con NHA. La tasa de transformación a LMA es la misma que la observada entre los pacientes con mastocitosis sistémica avanzada.

Midostaurina fue en general bien tolerado presentando. Los efectos adversos más graves (grado 3-4) fueron, entre los hematológicos, la anemia (41%), trombocitopenia (29%) y

neutropenia (24%; 7% neutropenia febril) y generalmente ocurrieron entre los pacientes que presentaban ya citopenias basales. Entre los no hematológico: fatiga, diarrea sepsis y neumonía entre el 5 y el 10% cada uno.

CONCLUSIÓN

La eficacia de midostaurina en pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA), mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA), o leucemia de mastocitos (LM) se ha determinado en un estudio no controlado de fase II, con 116 pacientes mayores de 18 años. En la población evaluable para respuesta, los datos muestran la actividad antitumoral del fármaco, con una TRG del 60% (IC 95%, 43 a 75), obteniendo un 45% de respuestas mayores y 15% parciales. La respuesta fue consistente en los distintos subgrupos, incluyendo el tipo de enfermedad y el estado mutacional KIT. La supervivencia global presentó una mediana de 33,9 meses, aunque fue mucho menor en pacientes sin mutación KIT D816V (7,8 meses). Midostaurina presenta frecuentes efectos adversos tanto hematológicos como no hematológicos con un 7% de neutropenia febril, aunque los hematológicos generalmente ocurrieron entre los pacientes que ya presentaban citopenias basales.

Considerando que midostaurina presenta eficacia a pesar de no haberse comparado con las terapias habitualmente empleadas, puede considerarse una alternativa útil en pacientes con mastocitosis sistémica agresiva (MSA), mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA), o leucemia de mastocitos (LM).

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

El GCPT no considera necesario modificar su posicionamiento, tras conocer la decisión de financiación y precio en las indicaciones de: tratamiento de pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA), mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA) o leucemia de mastocitos (LM).

REFERENCIAS

1. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001;25(7):603-625.
2. Horny MP, Metcalfe DD, Bennett JM. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, eds. *WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon, France: International Agency for Research and Cancer, 2008:54-63.
3. Escribano L, Alvarez-Twose I, Sanchez-Munoz L, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):514-521.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
5. Valent P, Akin C, and Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017; 129(11):1420-1427.
6. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009;113:5727-5736.
7. Georgin-Lavialle S, Lhermitte L, Dubreuil P, Chandesris MO, Hermine O, Damaj G. Mast cell leukemia. *Blood* 2013; 121:1285-1295.
8. Fuller SJ. New insights into the pathogenesis, diagnosis, and management of mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26:1143-1168.
9. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2015;90:250-262.
10. 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; 37:435-453.
11. Ustun C, Arock M, Kluin-Nelemans HC, Reiter A, Sperr WR, George T et al. Advanced systemic mastocytosis: from molecular and genetic progress to clinical practice. *Haematologica*. 2016; 101(10):1133-1143.
12. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol*. 2014 Aug; 166(4):521-8.
13. Orfao A, GarciaMontero AC, Sanchez L, Escribano L; REMA. Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations. *Br J Haematol*. 2007 Jul;138(1):12-30.
14. Kristensen T, Vestergaard H, 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 Mar;13(2):180-188.
15. Sotlar K, Colak S, Bache A, Berezowska S, Krokowski M, Bültmann B, et al. Variable presence of KITD816V in clonal haematological non-mast cell lineage diseases associated with systemic mastocytosis (SM-AHNMD). *J Pathol*. 2010 Apr; 220(5):586-595.
16. Lim KH¹, Pardanani A, Tefferi A. KIT and mastocytosis. *Acta Haematol*. 2008;119(4):194-198.
17. Traina F, Visconte V, Jankowska AM, Makishima H, O'Keefe CL, Elson P et al. Single nucleotide polymorphism array lesions, TET2, DNMT3A, ASXL1 and CBL mutations are present in systemic mastocytosis. *PloS One*. 2012;7 (8):e43090.
18. Schwaab J, Schnittger S, Sotlar K, et al. Comprehensive mutational profiling in advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2013; 122(14):2460-2466.
19. Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S, et al. Additional mutations in SRSF2, ASXL1 and/or RUNX1 identify a high risk group of patients with KIT D816V+ advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2016;30(1):136-143.
20. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, et al. 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; 84:790-794.
21. Droogendijk HJ, Kluin-Nelemans HJ, van Doormaal JJ, et al. Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis: A phase II trial. *Cancer* 2006;107:345-351.
22. Vega-Ruiz A, Cortes J, Sever EM, et al. Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis. *Leuk Res* 2009;33:1483-1484.
23. Ustun C, Reiter A, Scott BL, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol* 2014;32:3264- 3274.3281.



24. Ustun C, Gotlib J, Popat U, et al. Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22: 1348–1356.
25. Ficha Técnica de Rydapt® disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/doc.
26. 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.
27. Gotlib J¹, Kluin-Nelemans HC¹, George TI¹, Akin C¹, Sotlar K¹, Hermine O et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016 Jun 30;374(26):2530-41.
28. Gotlib J, Pardanani A, Akin C, Reiter A, George T, Hermine O. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2013 Mar 28; 121(13):2393-401.

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 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.