

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-263/V1/23042024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de avapritinib (Ayvakyt®) en el tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal irresecables o metastásicos portadores de la mutación D842V del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA)

Fecha de publicación: 23 de abril de 2024

Índice

Introducción	1
Avapritinib (Ayvakyt®).....	2
Farmacología	3
Eficacia	3
Ensayo clínico de fase 1 BLU-285-1101 (NAVIGATOR) (15, 18, 19, 20, 21).....	3
Ensayo clínico de fase 3 BLU-285-1303 (VOYAGER) (15, 18, 22, 23).....	7
Ensayo clínico de fase 1/2 BLU-285-1105 (15, 24).....	8
Seguridad (18, 21, 23)	8
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	10
Valoración del beneficio clínico	11
Discusión	11
Conclusión	16
Grupo de Expertos.....	17
Anexo.....	18
Referencias.....	19

Introducción

El tumor del estroma gastrointestinal (TEGI) es el subtipo más frecuente de neoplasia maligna de origen mesenquimal (1). Su localización es variable, aunque presenta cierta preferencia por la localización gástrica (estómago [50-70%], intestino delgado [20-30%], recto [5%], colon [2%] y esófago) (2, 3). Ocasionalmente, los TEGI primarios pueden aparecer en el peritoneo, o en órganos como el hígado, el páncreas, los ovarios, el útero o la próstata.

El TEGI es un tumor raro. La incidencia en nuestro país se estima en 1,11-1,24 casos por 100.000 habitantes/año (4), similar a la incidencia a nivel europeo (5, 6). La edad media al diagnóstico se sitúa entre 60-65 años y casi nunca ocurren antes de los 40 años (6). Hay una incidencia ligeramente mayor de TEGI en hombres (6). Los factores pronósticos más importantes son la tasa mitótica, el tamaño del tumor y la localización. El estado mutacional no ha sido incorporado en la clasificación de riesgo hasta la fecha. La rotura del tumor es un factor pronóstico adverso adicional. Los TEGI gástricos tienen un mejor pronóstico que los de intestino delgado o recto (5, 7).

La identificación de los subtipos moleculares de los TEGI es esencial para orientar el tratamiento. Las mutaciones oncogénicas en los genes que codifican el receptor de tirosina quinasa (c-KIT) y receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA) están presentes en la mayoría de los TEGI. Aproximadamente el 85% de los TEGI albergan mutaciones de c-KIT (~75%) o PDGFRA (10-20%) (6, 8, 9). En torno al 5% de todos los TEGI tienen la alteración en PDGFRA D842V como mutación primaria. Cerca de un 95% de los TEGI expresan el antígeno CD117 (10).

El abordaje terapéutico depende de la reseccabilidad del tumor, su recurrencia o la presencia de metástasis a distancia, del grado de extensión y del pronóstico de la enfermedad en el momento del diagnóstico. El tratamiento de primera elección del TEGI es la cirugía, siempre y cuando el tumor sea reseccable y no exista evidencia de enfermedad metastásica. La resección completa del tumor es potencialmente curativa, el 50-65% sobreviven a los 5 años de la resección completa (11). Sin embargo, aproximadamente el 40% de estos pacientes presentan recaídas, con afectación generalmente hepática y de otras localizaciones abdominales siendo rara la afectación de nódulos linfáticos (11).

La capacidad de recidivar y metastatizar años después tras una curación aparente hace necesario establecer en cada paciente una estimación del riesgo de recurrencia o de metástasis. Recientemente se han incluido los biomarcadores para predecir el riesgo de recurrencia (3, 5). En pacientes con presencia de metástasis o en aquellos con TEGI no reseccable, el tratamiento farmacológico basado en dianas moleculares es aceptado hoy en día como terapia de elección.

La finalidad del tratamiento en pacientes con enfermedad irreseccable o metastásica es paliativa, aumentar la supervivencia y la calidad de vida del paciente. Actualmente, imatinib, imatinib a dosis altas, sunitinib y regorafenib tienen indicación aprobada para el tratamiento del TEGI irreseccable o metastásico o en pacientes recidivantes, y son los tratamientos de referencia en primera, segunda y tercera línea, respectivamente (12). Ripretinib ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con TEGI que han recibido tratamiento previo con tres o más inhibidores de la tirosina quinasa (ITK), como imatinib (13). Otros ITK como sorafenib, nilotinib, dasatinib, pazopanib o cabozantinib podrían ser opciones terapéuticas tras recaída a varias líneas de tratamiento (14), pero no tienen indicación aprobada en Europa.

Avapritinib en monoterapia ha recibido autorización para el tratamiento de pacientes adultos con TEGI irreseccable o metastásico portadores de la mutación D842V del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA) (15).

Los fármacos aprobados para el tratamiento de los TEGI avanzado o metastásico se basan en la inhibición específica de KIT y PDGFRA (16). La mayoría de las mutaciones de PDGFRA se asocian con una respuesta al imatinib, con la excepción de D842V. Los TEGI con la mutación D842V en PDGFRA se asocian con resistencia a imatinib y a la mayoría de los otros ITK (5, 14).

Avapritinib (Ayvakyt®)

Avapritinib en monoterapia ha recibido una autorización condicional para el tratamiento de pacientes adultos con TEGI irreseccable o metastásico portadores de la mutación D842V del PDGFRA. La selección de los pacientes debe basarse en un método de secuenciación genética validado (15). Avapritinib también está autorizado en mastocitosis

sistémica avanzada y mastocitosis sistémica indolente (15). La indicación en TEGI es objeto de este informe de posicionamiento.

La dosis inicial recomendada de avapritinib es 300 mg una vez al día (QD) por vía oral. La dosis se ajusta en función de la seguridad y la tolerabilidad. Puede considerarse la interrupción del tratamiento con o sin reducción de la dosis para controlar las reacciones adversas en función de la gravedad y la presentación clínica (15).

El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (15).

Debe evitarse el uso concomitante de avapritinib con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si no puede evitarse el uso concomitante de un inhibidor de CYP3A moderado, la dosis inicial de avapritinib debe reducirse de 300 mg a 100 mg una vez al día (15).

Avapritinib no se ha estudiado en insuficiencia renal grave (ClCr 15-29 ml/min) o enfermedad renal terminal (ClCr < 15 ml/min) y, por tanto, no se recomienda en estas situaciones. En pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), se recomienda una dosis inicial modificada de avapritinib, la dosis inicial de avapritinib en estos pacientes se debe reducir de 300 mg a 200 mg por vía oral una vez al día (15).

Avapritinib se presenta como comprimidos recubiertos con película de 100 mg, 200 mg y 300 mg. También están comercializados comprimidos recubiertos con película de 25 mg y 50 mg para otras indicaciones autorizadas.

El 17 de julio de 2017, la Comisión Europea otorgó la designación huérfana (EU/3/17/1889) a avapritinib para el tratamiento de TEGI.

Farmacología

Avapritinib es un inhibidor de la quinasa de tipo 1 que ha demostrado actividad bioquímica *in vitro* en los pacientes con mutación D842V del PDGFRA y KIT de D816V, ambas asociadas con la resistencia al imatinib, el sunitinib y el regorafenib, con concentración inhibitoria máxima del 50% (IC50) de 0,24 nM y 0,27 nM, respectivamente, y la mayor potencia contra mutaciones en los exones 11 y 17 de KIT (15, 17).

Eficacia

La eficacia y seguridad de avapritinib en pacientes con TEGI irreseccable o metastásico portadores de la mutación D842V del PDGFRA se basa en los resultados del ensayo clínico BLU-285-1101 de fase 1, multicéntrico, de un solo grupo y abierto (NAVIGATOR) (15, 18, 19, 20, 21). Los estudios de soporte son el ensayo clínico BLU-285-1303 (VOYAGER) (18, 22, 23) de fase 3 aleatorizado, abierto diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de avapritinib frente a regorafenib en pacientes con TEGI metastásico que habían recibido dos o más líneas de tratamiento y el ensayo clínico BLU-285-1105 de fase 1/2, abierto, de un solo grupo, diseñado para evaluar la seguridad, farmacocinética y eficacia de avapritinib en pacientes chinos con TEGI irreseccable o metastásico (18, 24).

Ensayo clínico de fase 1 BLU-285-1101 (NAVIGATOR) (15, 18, 19, 20, 21)

La eficacia y seguridad de avapritinib se evaluó en un ensayo clínico de fase 1, multicéntrico, de un solo grupo y abierto (BLU-285-1101; NAVIGATOR). El estudio tuvo una Parte 1 de aumento de dosis y una Parte 2 de expansión con diferentes grupos de población. Uno de estos grupos incluía pacientes con TEGI que albergaban la mutación D842V de PDGFRA, independientemente del número de terapias previas. Los pacientes con TEGI debían tener enfermedad irreseccable o metastásica y una mutación D842V de PDGFRA documentada determinada por una prueba de diagnóstico disponible a nivel local y un estado funcional del *Eastern Clinical Oncology Group* (ECOG) de 0 a 2. Se incluyeron un total de 250 pacientes con TEGI irreseccable o metastásico de los cuales 56 tenían la mutación D842V de

PDGFRA y 38 de ellos recibieron una dosis inicial de avapritinib de 300 o 400 mg una vez al día, 28 pacientes recibieron una dosis inicial de 300 mg una vez al día.

Se excluyeron del estudio pacientes con metástasis cerebrales y trastornos del sistema nervioso central (SNC), con problemas cardiovasculares no controlados, antecedentes de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio durante el año anterior, pacientes con un intervalo QT corregido mediante la fórmula de Fridericia (QTcF) >450 ms, pacientes con riesgo de hemorragia intracraneal, pacientes con neoplasia cerebral primaria, pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo, así como aquellos que precisaran medicación anticonvulsivante o un inhibidor o inductor fuerte del citocromo P450 (CYP) 3A4 y pacientes con comorbilidades relevantes. También se excluyeron del estudio pacientes que en los 14 días previos al inicio del tratamiento presentaran elevación de las transaminasas (alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) de 3 a 5 veces el límite normal superior (LNS) (según ausencia o presencia de metástasis hepática, respectivamente), hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 1,5×LSN; >3×LSN con bilirrubina directa >1,5×LSN en presencia de enfermedad de Gilbert), aclaramiento de creatinina < 40 ml/min, recuento de plaquetas < 90 × 10⁹/l, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1,0 × 10⁹/l y hemoglobina < 9 g/dl y cirugía en los 14 días posteriores a la primera dosis de avapritinib.

Avapritinib se administró por vía oral una vez al día, por la mañana, los días 1 a 28 de cada ciclo de 28 días. Se permitió una suspensión temporal (hasta 2 semanas) de avapritinib para los pacientes que requirieran una interrupción (p. Ej., para una cirugía u otro procedimiento) durante el período de tratamiento, así como la interrupción del tratamiento con o sin reducción de la dosis para tratar los acontecimientos adversos (AA) en función de la gravedad y la presentación clínica. El tratamiento podía continuar hasta toxicidad inaceptable, incumplimiento, retirada del consentimiento, decisión del médico, progresión de la enfermedad, muerte o cierre del estudio.

Los criterios de valoración principal fueron la tasa de respuesta global (TRG) según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v1.1 modificados (mRECIST v1.1) en pacientes con TEGI irreseccable o metastásico, en pacientes con TEGI con mutación D842V en PDGFRA, en pacientes con TEGI que hubieran progresado tras tratamiento con imatinib y al menos otro ITK, y en pacientes con TEGI que hubieran progresado o presentado intolerancia a imatinib y no hubieran recibido otro ITK y se desconociera si presentaban mutación D842V en PDGFRA, así como el perfil de seguridad de avapritinib. Los criterios de valoración secundarios fueron la duración de la respuesta (DdR), la tasa de beneficio clínico (CBR, por sus siglas en inglés, *clinical benefit rate*) según mRECIST v1.1, y la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluadas por una revisión central independiente enmascarada (RCIE). La supervivencia global (SG) fue un criterio de valoración exploratorio.

Las evaluaciones radiológicas se realizaron en el cribado, el día 1 del ciclo 3, cada dos ciclos hasta el ciclo 13 y luego cada 3 meses hasta progresión o interrupción del estudio, con tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM).

En relación al tamaño muestral, se realizaron varias enmiendas en el protocolo del ensayo.

Las características demográficas y de la enfermedad basales en la población de pacientes con una mutación D842V del PDGFRA (n = 38) que recibieron 300/400 mg de avapritinib fueron: mediana de edad de 64 años (intervalo: de 29 a 90 años), el 58% menores de 65 años, 66% varones, el 66% de raza blanca, el 95% con ECOG de 0 o 1 (61% ECOG 0), y un 5% ECOG 2. El 58% de los pacientes eran europeos, un 29% de EE.UU. y un 13% eran asiáticos. En el 76,3% de los pacientes el tumor primario se localizó en el estómago; en el 7,9% en peritoneo, 5,3% en epiplón, 2,6% en duodeno, 2,6% en íleon, 2,6% en recto y 2,6% en colon; el 97,4% presentaban enfermedad metastásica, principalmente en el peritoneo (52,6%) y en el hígado (50%), la lesión diana más grande fue >5 cm para el 58%, y el 89,5% de los pacientes tuvo resección quirúrgica previa. La mediana del número de líneas previas con ITK fue de 1 (intervalo: de 0 a 5), un total de 18/38 (47,4%), 7/38 (18,4%), 4/38 (10,5%) y 4/38 (10,5%) pacientes recibieron 1, 2, 3 o ≥ 4 líneas de tratamiento previo

con ITK y 5/38 (13,2%) pacientes no recibieron tratamiento previo con ITK. El 84,2% de los pacientes no había recibido previamente regorafenib. No hubo pacientes que tuvieran respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) como mejor respuesta previa con un ITK, mientras que el 34,2% presentaron progresión de la enfermedad (PE), el 21,1% enfermedad estable (EE), en el 21,1% no se pudo evaluar la respuesta (NE) y se carecía de datos en el 23,7% de los pacientes.

Al 71% de los pacientes se les redujo la dosis de avapritinib a 200 mg o 100 mg una vez al día. La mediana de tiempo hasta la reducción de la dosis fue de 12 semanas. A los 12 meses, 27 pacientes seguían en tratamiento con avapritinib y el 22% recibía 300 mg una vez al día, el 37% recibía 200 mg una vez al día y el 41% recibía 100 mg una vez al día.

Los datos de eficacia de los 38 pacientes con TEGI irreseccable o metastásico portadores de la mutación D842V de PDGFRA, tratados con avapritinib a una dosis inicial de 300 mg o 400 mg una vez al día en el estudio BLU-285-1101 (NAVIGATOR) con fecha de corte del 17 de abril de 2020, tras una mediana de seguimiento de 26 meses, se muestran en la tabla 2. La mediana de la SG no se había alcanzado con el 74% de pacientes vivos. La mediana de la SLP fue de 24 meses. Se observaron reducciones tumorales mediante pruebas radiográficas en el 98% de los pacientes. La TRG basada en la revisión radiológica central según los criterios mRECIST v1.1. fue del 94,7% (IC 95%: 82,3-99,4). En los 27 pacientes que recibieron una dosis inicial de 300 mg una vez al día, la TRG fue del 96% (IC 95%: 82-100).

Tabla 2. Resultados de la eficacia para pacientes con TEGI con mutación D842V de PDGFRA evaluados por Comité radiológico central con criterios mRECISTv1.1 (estudio BLU-285-1101, NAVIGATOR).

Parámetro de eficacia	Eficacia 300/400 mg 16-nov-2018		Eficacia 300/400 mg 17-abril-2020	
	N=38	IC 95% (%)	N=38	IC 95% (%)
Variable principal				
TRG1, N (%) (RC+RP)	34 (89,5)	(75,2; 97,1)	36 (94,7)	(82,3; 99,4)
RC, N (%)	3 (7,9)		5 (13,2)	(4,4; 28,1)
RP, N (%)	31 (81,6)		31 (81,6)	(65,7; 92,3)
EE, N (%)	4 (10,5)		2 (5,3)	(0,6; 17,7)
PE, N (%)	0		0	(0; 0)
Variables secundarias				
DCR, N (%) (RC+RP+EE)	38 (100)	(90,7; 100,0)	38 (100)	(90,7; 100,0)
CBR**, N (%)	37 (97,4)	(86,2%;-99,9%)	37 (97,4)	(86,2; 99,9%)
Mediana DdR (meses)	NE	-	22,1	(14,1; NE)
Mediana SLP (meses)			24	(18,4; NE)
Variables exploratorias				
Mediana SG (meses)			NA	
Tasa de SG a los 18 meses			88,6%	(78,0; 99,1)
Tasa de SG a los 24 meses			70,6%	(55,2; 86,0)
Tasa de SG a los 36 meses			70,6%	(55,2; 86,0)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; DdR = duración de la respuesta; mRECIST 1.1 = Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos v1.1 modificados para pacientes con TEGI irreseccable o metastásico; N = número de pacientes; NE = no estimable; TRG = tasa de respuesta global; RP = respuesta parcial; EE = enfermedad estable; PE= progresión de la enfermedad; SLP = supervivencia libre de progresión; SG = supervivencia global; DCR = tasa de control de la enfermedad (por sus siglas en inglés, disease control rate); CBR=tasa de beneficio clínico, por sus siglas en inglés, clinical benefit rate); NA= no alcanzada.

1 La TRG se define como los pacientes que lograron una RC o RP (RC + RP). Evaluada por criterios mRECIST v1.1 y evaluación radiológica centralizada.

El 42% de los pacientes que recibieron avapritinib a una dosis inicial de 300 mg y 400 mg QD en el estudio BLU-285-1101 eran ≥ 65 años. No se observaron diferencias en la eficacia en comparación con los pacientes más jóvenes. Solo se dispone de datos limitados de avapritinib en pacientes ≥ 75 años (8% [3 de 38]).

Estudios de soporte

Ensayo clínico de fase 3 BLU-285-1303 (VOYAGER) (15, 18, 22, 23)

Se trata de un ensayo de fase 3, abierto, aleatorizado, multicéntrico, internacional, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de avapritinib (n = 240) frente a regorafenib (n = 236) en pacientes ≥ 18 años con TEG1 localmente avanzado irreseccable o metastásico que habían recibido imatinib y 1 o 2 ITK previos, con ECOG 0-2 (posteriormente modificado a ECOG PS 0 a 1 con la Enmienda 2 del Protocolo, de fecha 2 de agosto de 2018). Se excluyeron pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con avapritinib o regorafenib, pacientes con tumores *wild-type* para KIT o PDGFRA, pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa no controlada, pacientes con eventos tromboticos en los 3 meses previos a la aleatorización y pacientes con alteración de la función hepática o hematológica.

Las características demográficas y de la enfermedad de los pacientes incluidos en el estudio fueron: mediana de edad de 61 años (rango: 31; 91), hombres (66,8%), enfermedad metastásica (98,5%). Las localizaciones de tumores primarios más frecuentes fueron: estómago (29,2%), intestino delgado (27,9%) y yeyuno o íleon (13,4%). La mayoría de los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1, y solo 9 (1,9%) pacientes tenían ECOG de 2. El número de terapias previas fue de 2 para el 85,7% de los pacientes y de 3 para el 14,3%. Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo con imatinib y el 95% también había recibido tratamiento previo con sunitinib. La mutación PDGFRA D842V estuvo presente en 13 pacientes (2,7%) (7 (2,9%) en el grupo de avapritinib y 6 (2,5%) en el grupo de regorafenib) (23).

Se aleatorizaron (1:1) 476 pacientes, 240 pacientes en el grupo de avapritinib (dosis de 300 mg QD) y 236 en el grupo de regorafenib (dosis de 160 mg QD durante 3 semanas seguidas de 1 semana sin medicación, ciclo cada 4 semanas). La variable principal de eficacia fue la SLP evaluada por una revisión radiológica central independiente y ciega, basada en los criterios mRECIST v1.1 para TEG1.

Se incluyeron pacientes independientemente de su estado de mutación D842V en PDGFRA, siendo el estado de la mutación un factor de estratificación preespecificado.

En este estudio no se alcanzó el criterio de valoración principal (SLP) en pacientes con TEG1, la mediana de la SLP fue de 4,2 meses en el grupo de avapritinib y de 5,6 meses en el grupo de regorafenib (HR 1,247; IC 95%: 0,992, 1,566) a fecha de corte de datos del 9 de marzo de 2020. Se realizaron varios análisis de sensibilidad, todos de acuerdo con el análisis primario. Dado que no se cumplió el criterio de valoración principal de eficacia, la TRG y la SG no se probaron formalmente. Estos resultados se consideran descriptivos. La respuesta global en el grupo de avapritinib fue del 17% en comparación con el 7% de respuesta en el grupo de regorafenib, todas RP (18). La mediana de DR fue de 7,6 meses para avapritinib y de 9,4 meses para regorafenib (23). Los datos de SG eran inmaduros en el momento del corte de datos con una mediana de seguimiento de 8,5 meses para avapritinib y 9,6 meses para regorafenib. Las estimaciones de SG a los 12 meses fueron similares para avapritinib y regorafenib en la población ITT (68,2% vs. 67,4%, respectivamente) (23).

Sin embargo, los resultados en el subgrupo de pacientes con la mutación PDGFRA D842V (n=13) favorecieron al grupo de tratamiento con avapritinib. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la SLP en el subgrupo de pacientes con mutaciones D842V de PDGFRA entre los brazos de avapritinib y regorafenib (fecha de corte de datos de 9 de marzo de 2020). La mediana de la SLP no se alcanzó en los pacientes aleatorizados al grupo de avapritinib (IC 95%: 9,7, NA), mientras que fue de 4,5 meses en los pacientes que recibieron regorafenib (IC 95%: 1,7, NA), diferencia estadísticamente significativa (HR = 0,000 [IC 95%: 0, NA]; p=0,035). De los 7 pacientes del grupo de avapritinib, hubo respuesta en 3 pacientes (TRG 42,9%, todas RP), un paciente tuvo PE después de 10 meses, pero continuó con avapritinib después de la progresión y 3 pacientes tuvieron EE, mientras que no hubo respuesta radiológica en los 6 pacientes del grupo de regorafenib (TRG 0%), el 16,7% PE y el 50% EE. Dos de los 6 pacientes tratados con regorafenib

pasaron a recibir avapritinib después de la PE confirmada de forma centralizada según el protocolo. Uno de ellos logró una RC, mientras que el otro no tuvo una evaluación de la enfermedad antes del corte de datos. Hasta la fecha de corte de datos de 9 de marzo de 2020, la duración media del tratamiento en pacientes con TEG1 que tenían la mutación D842V de PDGFRA fue de 8,9 meses.

Ensayo clínico de fase 1/2 BLU-285-1105 (15, 24)

El estudio BLU-285-1105 de fase 1/2 abierto, multicéntrico, evalúa la seguridad, la farmacocinética y la eficacia de avapritinib en pacientes chinos con TEG1 irreseccable o metastásico. El estudio consta de una parte de búsqueda de dosis (fase 1) y una parte de expansión de dosis (fase 2). La parte de la fase 2 del estudio se inició en diciembre de 2019 y se espera que los resultados de una cohorte de 25 pacientes con mutaciones D842V de PDGFRA, independientemente de las líneas de terapia anteriores, esté disponible en el último trimestre de 2022. Resultados preliminares del corte de datos de 31 de marzo de 2020 de 8 pacientes con TEG1 irreseccable o metastásico con mutación D842V de PDGFRA (Fase 1 y Fase 2) que recibieron avapritinib 300 mg QD, mostraron una TRG del 62,5% (5 de los 8 pacientes tuvieron respuesta, todos RP y 3 tuvieron enfermedad estable).

Seguridad (18, 21, 23)

El perfil de seguridad de avapritinib se ha caracterizado en 585 pacientes con TEG1 (todas las dosis), de los cuales 550 pacientes recibieron avapritinib a una dosis inicial de 300 mg o 400 mg una vez al día, incluidos 250 pacientes del estudio BLU-285-1101 que recibieron tratamiento con avapritinib y 335 pacientes del estudio BLU-285-1303 (239 pacientes inicialmente asignados a avapritinib y 96 pacientes inicialmente asignados a regorafenib que pasaron a recibir avapritinib debido a la progresión de la enfermedad) con fecha de corte de datos de 16 de noviembre de 2018. La mediana de la intensidad relativa de la dosis fue del 90%. Durante el procedimiento se actualizaron los datos de seguridad con fecha de corte de 9 de marzo de 2020 (21).

Los datos de seguridad del estudio BLU-285-1101 mostraron que en todos los pacientes excepto uno (> 99%) se informaron al menos un efecto adverso (EA), 98,4% EA relacionados con el tratamiento, en el 79,6% fueron EA de grado ≥ 3 (13% EA de grado 5), en el 65% fueron EA graves (EAG) y en el 27,6% los EA llevaron a la suspensión del tratamiento. Los acontecimientos más frecuentes que llevaron a la muerte fueron la progresión de la enfermedad (15/32), deterioro físico (6/32), sepsis (3/32) y hemorragia tumoral (2/32) (18).

Los EA de especial interés (EAEI) con avapritinib son los efectos cognitivos y la hemorragia intracraneal. En el 46% (115/250) de los pacientes se informaron EA cognitivos, la mayoría de los casos fueron EA leves-moderados (90% grado 1-2, 10% grado 3). Es de destacar que la duración media del tratamiento fue de 12,4 meses en los pacientes que experimentaron EA cognitivos y de 3,8 meses en los pacientes que no los tuvieron. Los EA cognitivos más comunes fueron el deterioro de la memoria, confusión y encefalopatía. Las hemorragias intracraneales se notificaron en un 3% (7/250) de los pacientes. No se informaron efectos cognitivos o hemorragias intracraneales fatales (21).

El perfil de seguridad en el subgrupo de 56 pacientes con TEG1 con la mutación D842V del PDGFRA mostraron resultados consistentes con los de la población total del estudio: en el 100% al menos un EA, 80% (45/56) EA grado ≥ 3 , en el 57% (32/56) EAG, y en el 21% (12/56) EA que llevaron a la interrupción permanente del tratamiento (21).

El análisis de seguridad del estudio de fase 3 BLU-285-1303, que compara avapritinib vs. regorafenib en pacientes con TEG1 que recibieron más de 2 líneas de tratamiento previo, fue consistente con los resultados de seguridad informados en el estudio BLU-285-1101 y no se identificaron nuevas señales de seguridad (21).

En la población de seguridad del estudio BLU-285-1303, la incidencia de EA relacionados con el tratamiento de cualquier grado, fue similar entre los pacientes que recibieron avapritinib (92,5%) y regorafenib (96,2%) y en el 55,2% y

el 57,7%, respectivamente, se informaron EA de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento. Los EA relacionados con el tratamiento de cualquier grado más frecuentes que ocurrieron en $\geq 30\%$ de los pacientes fueron: anemia (40,2%), náuseas (39,3%) y fatiga (35,1%) con avapritinib y fatiga (34,2%), diarrea (34,6%) y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (59,0%) con regorafenib. En el 8,3% del grupo de avapritinib vs. 5,6% del grupo de regorafenib se interrumpió el tratamiento por EA relacionados con el tratamiento. El 66% de los pacientes que cambiaron de regorafenib a avapritinib interrumpieron el tratamiento, en el 10,1% por EA (3,0% por EA relacionados con el tratamiento). Se informaron EAG en el 41,4% de los pacientes tratados con avapritinib y en el 35,9% de los pacientes tratados con regorafenib, y EAG relacionados con el tratamiento en el 19,7% y 14,5%, respectivamente. La anemia fue el EAG relacionado con el tratamiento más frecuente en pacientes tratados con avapritinib (EA de cualquier grado, 6,7%; EA de grado ≥ 3 , 5,9%). Se produjeron efectos cognitivos de cualquier grado en el 25,9% de los pacientes tratados con avapritinib y en el 3,8% de los pacientes tratados con regorafenib. En el 1,3% de los pacientes que recibieron avapritinib se comunicó hemorragia intracraneal y no hubo pacientes con hemorragia intracraneal en el grupo de regorafenib (23).

Cabe señalar que la duración del tratamiento en el estudio BLU-285-1303 en comparación con el estudio BLU-285-1101 fue considerablemente más corta, lo que podría reducir la aparición de EA.

Los datos de seguridad de 50 pacientes con TEGI irreseccable o metastásico inscritos en el estudio BLU-285-1105 (en pacientes chinos) con fecha de corte de datos de 31 de marzo de 2020, en el que 8 pacientes tenían mutación D842V del PDGFRA, fueron en general consistentes con los informados en los otros estudios de avapritinib BLU-285-1101 y BLU-285-1303, y también para otros ITK.

El perfil de seguridad observado en los estudios BLU-285-1101 y BLU-285-1303 mostró que en casi todos los pacientes informaron EA y que los EA notificados con mayor frecuencia fueron en gran medida consistentes con los notificados para otros ITK. La distribución de EA por gravedad parece similar entre los estudios y entre los brazos de tratamiento. Basado en el análisis agrupado de los estudios BLU-285-1101 y BLU-285-1303, los EA de cualquier grado relacionados con el tratamiento notificados con mayor frecuencia durante el tratamiento con avapritinib fueron náuseas (45%), fatiga (40%), anemia (39%), edema periorbitario (33%), hiperbilirrubinemia (27%), edema facial (27%), diarrea (26%), vómitos (24%), aumento de la bilirrubina (24%), edema periférico (23%), aumento del lagrimeo (22%), disminución del apetito (21%) y deterioro de la memoria (20%). Los EAG más frecuentes fueron anemia (6%) y derrame pleural (1%), y los EA más comunes que llevaron a la interrupción permanente del tratamiento fueron fatiga, encefalopatía y hemorragia intracraneal (21).

La evaluación de la seguridad de los estudios, muestran que avapritinib presenta una toxicidad sustancial, con alta incidencia de EAG, que incluyen EA potencialmente mortales. No obstante, el perfil de seguridad es coherente con el observado para otros ITK, con importantes toxicidades gastrointestinales y hematológicas.

En la actualización de los datos de seguridad proporcionados durante el procedimiento, la frecuencia de EA de grado 5, EAG y EA que llevaron a suspender el tratamiento del estudio fueron algo menores en el ensayo de fase 3 controlado que los informados inicialmente en el estudio de fase 1, y similar a las frecuencias observadas en el brazo control con regorafenib, también hubo una menor incidencia de EA de especial interés (EAEI) como los efectos cognitivos y las hemorragias intracraneales en el ensayo de fase 3. Algunos de los EA de avapritinib pueden ser manejables con medidas apropiadas de minimización de riesgos, incluido un inicio más bajo de la dosis y restricciones para el aumento de la dosis, un control más estrecho de los EA y una selección cuidadosa de los pacientes candidatos a tratamiento.

En los 38 pacientes con TEGI irreseccable o metastásico portadores de la mutación D842V que recibieron avapritinib 300/400 mg QD, con una mediana de seguimiento fue de 25,5 meses; 19 (50%) pacientes interrumpieron el

tratamiento, en 13 (34%) pacientes por EA (en 8 pacientes (21%) EA relacionados con el tratamiento), en 2 (5%) pacientes se suspendió por progresión de la enfermedad. Los EA relacionados con el tratamiento que llevaron a la interrupción con mayor frecuencia fueron trastornos del sistema nervioso (4 [11%]), trastornos psiquiátricos (3 [8%]) y trastornos gastrointestinales (n = 1 [3%]).

No hay datos relativos al uso de avapritinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce si avapritinib o sus metabolitos se excretan en leche materna.

Las interacciones fármaco-fármaco son importantes y deben tenerse en cuenta con avapritinib. Los estudios *in vitro* demostraron que el metabolismo de avapritinib está mediado predominantemente por el citocromo P450 (CYP) 3A4 y, en menor medida, por el CYP2C9. Debe evitarse la administración conjunta con inhibidores potentes o moderados de CYP3A porque puede aumentar la concentración plasmática del avapritinib, así como la administración conjunta con inductores potentes o moderados de CYP3A porque puede reducir la concentración plasmática del avapritinib. Se debe tener precaución con la coadministración de avapritinib con sustratos de CYP3A de índice terapéutico estrecho, ya que sus concentraciones plasmáticas pueden alterarse.

Para los EA importantes como las hemorragias intracraneales y el deterioro cognitivo, los EA gastrointestinales y la retención de líquidos, se desconocen los posibles factores de riesgo y el mecanismo subyacente, aunque los nuevos datos presentados mostraron menor incidencia y gravedad de estos EA. Los pacientes ≥ 65 años presentaron una incidencia superior de todos los con respecto a los pacientes más jóvenes. Los EA cognitivos ocurrieron con más frecuencia en pacientes ≥ 65 años (58,5% v. 39,2%).

También cabe destacar, que el riesgo real de prolongación del intervalo QT y arritmias durante el tratamiento con avapritinib es incierto, dado que no se ha realizado un estudio específico del intervalo QT, los pacientes con factores de riesgo fueron excluidos del estudio, los resultados del subestudio de ECG no se han presentado de acuerdo con los requerimientos y las simulaciones realizadas no cubren exposiciones que podrían encontrarse en la práctica clínica.

En general, la información disponible sugiere una toxicidad sustancial de avapritinib, aunque consistente con el perfil de seguridad conocido por su clase farmacológica y no se han identificado nuevas reacciones adversas a las ya identificadas.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Una de las principales limitaciones del estudio BLU-285-1101 es que se trata de un ensayo abierto, de fase 1, de un solo grupo de tratamiento y pequeño tamaño de la muestra, que dificulta la interpretación de los resultados. La ausencia de grupo control no permite, cuantificar el beneficio real del tratamiento, especialmente en variables clínicamente relevantes, como la SG, que, por otro lado, es una variable secundaria en este diseño. Si bien, los resultados disponibles de la variable principal (TRG) y secundarias (DdR, CBR) sugieren un beneficio de avapritinib en este subgrupo de pacientes. En una actualización de datos con 27,5 meses de seguimiento, se informaron tasas de SG a los 12, 23 y 36 meses del 93%, 75% y 61%, respectivamente (19).

La eficacia de avapritinib en la indicación autorizada se limita a 38 pacientes con TEGI metastásico e irreseccable con mutaciones D842V de PDGFRA a la dosis de 300/400 mg QD; 17 pacientes recibieron dosis inferior a 300 mg QD y 1 paciente recibió 600 mg QD. El reducido tamaño de muestra se justifica por la rareza de los TEGI con mutación D842V, pero dado que muy pocos pacientes con PDGFRA presentaban progresión de la enfermedad en el momento del corte de datos, los mecanismos de resistencia a avapritinib en los pacientes con TEGI y mutación en D842V siguen siendo desconocidos.

Aunque se dispone de datos de seguridad de avapritinib en TEG1 metastásico, el seguimiento de los pacientes a largo plazo es limitado, dado que avapritinib tiene una eficacia prolongada en TEG1 PDGFRA D842V, a diferencia de TEG1 con otras mutaciones. La principal evidencia para caracterizar el perfil de seguridad de avapritinib proviene de un estudio de fase 1 no controlado y con reducido número de pacientes, que dificultan la contextualización de los datos.

Los datos de seguridad a largo plazo aún son limitados, lo que genera incertidumbre, en particular para los pacientes tratados en primera línea debido a una exposición más prolongada al fármaco. Por otra parte, el riesgo real de prolongación del intervalo QT y arritmias durante el tratamiento con avapritinib es incierto, dado que no se ha realizado un estudio específico del intervalo QT.

En cuanto a los resultados del estudio de fase 3 BLU-285-1303, la magnitud del efecto de avapritinib parece menor que en el estudio BLU-285-1101. Varios factores podrían haber influido en las diferencias observadas en los 2 estudios, como el reducido tamaño de la muestra, la duración más corta del seguimiento y que la mayoría (55%) de los pacientes en el estudio BLU-285-1101 había recibido < 3 líneas previas, mientras que en el estudio BLU-285-1303, los pacientes habían recibido ≥ 3 líneas previas. Las diferencias observadas entre ambos estudios también se deben al subtipo molecular de TEG1. Avapritinib es un fármaco específicamente diseñado frente a la mutación multi-resistente D842V en PDGFRA, por lo que los pacientes con otras mutaciones que no sean en D842V tienen un menor beneficio (23, 25).

Los resultados del estudio BLU-285-1105, aunque limitados ($n = 8$), se consideran que respaldan el beneficio de avapritinib en la población de pacientes diana: cinco pacientes lograron una respuesta parcial (TRG del 62,5%) y tres tuvieron enfermedad estable (24).

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable (26). En este caso, para avapritinib, se aplicaría el formulario 3 para estudios de un solo brazo en “enfermedades huérfanas” y para enfermedades con “alta necesidad insatisfecha” cuando la variable principal del estudio pivotal es la SLP o la TRG. Aplicando el formulario, la puntuación en la escala ESMO-MCBS es de “3” (TRG (RC+RP) > 60%, SLP ≥ 6 meses) (27). Para valorar el beneficio clínico que aporta avapritinib, también se considera el perfil de seguridad. Además, la valoración del posible beneficio en estas situaciones de elevada incertidumbre debe ajustarse según el resultado esperable en los diferentes escenarios clínicos, lo cual no es posible en la escala. Los niveles 4 y 5 de esta escala de 5 puntos corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico, en tanto que los niveles 1-3 beneficio clínico de no relevante a moderada.

Los pacientes con TEG1 irreseccable o metastásico con mutación D842V del PDGFRA que recibieron avapritinib en el estudio de fase 1 BLU-285-1101, obtuvieron una tasa de respuesta elevada (TRG del 95%), aunque a costa de una toxicidad sustancial, si bien, en general, puede ser manejable con interrupciones, reducciones y/o disminución de dosis y un seguimiento estrecho de los pacientes.

Discusión

Hasta ahora el tratamiento en pacientes con TEG1 metastásico o irreseccable son los ITK. El esquema de tratamiento actual implica la administración secuencial de los ITK, imatinib, sunitinib y regorafenib (4, 14), no obstante, la presencia de la mutación D842V se asocia a resistencia a los mismos (5). En los estudios realizados con ITK en primera línea, la TRO varió de 0 a 12%, mediana de SLP de 3 a 6 meses y mediana de SG de aproximadamente 15 meses (28, 29, 30). Los pacientes con TEG1 metastásico irreseccable con mutación D842V del PDGFRA son poco frecuentes y, en general, tienen un mal pronóstico. Sin embargo, en esta población altamente seleccionada, con opciones de tratamiento muy

limitadas, y escasa respuesta a los ITK aprobados, avapritinib ha mostrado altas tasas de respuesta y duraderas. En la población general con TEGI, la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la mediana de la SLP disminuyen con cada ITK en líneas posteriores, desde una TRO del 60% y mediana de la SLP de 18-24 meses con imatinib hasta el 5-7% de la TRO y mediana de SLP de 5-6 meses con sunitinib y regorafenib. La mediana de SG en pacientes con enfermedad metastásica disminuye con múltiples líneas de terapia de 7 a 8 años después de iniciar el tratamiento inicial para la enfermedad metastásica hasta solo 1,4 años después de iniciar el tratamiento con terapia de cuarta línea (Registro de pacientes de *Life Raft Group*; datos en archivo). El estudio retrospectivo de supervivencia del *Life Raft Group* muestra que añadir nuevas líneas de tratamiento a los pacientes con TEGI metastásico tiene un impacto positivo en la SG.

Hasta ahora, imatinib era el tratamiento estándar en primera línea de los TEGI irreseccables, metastásicos o recidivantes (4, 14, 31, 32, 33, 34), y en pacientes tratados previamente en adyuvancia con imatinib que no recayeron mientras lo recibían. Una vez que los pacientes progresan a pesar del tratamiento con imatinib, sunitinib y regorafenib, no hay un estándar de tratamiento (4, 14), lo que refleja que sigue existiendo una necesidad terapéutica en los pacientes con TEGI avanzado. Ripretinib ha sido autorizado en pacientes adultos con TEGI que han recibido tratamiento previo con tres o más TKI, incluyendo imatinib (13). La evidencia aportada muestra la poca eficacia de estos ITK en el tratamiento de los pacientes con TEGI metastásico y con mutación D842V de PDGFRA (5).

Avapritinib es el primer tratamiento autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), para el tratamiento del TEGI irreseccable o metastásico con mutación D842V del PDGFRA, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (15). La autorización se ha basado en los resultados de un único ensayo clínico de fase I BLU-285-1101 (NAVIGATOR), de escalada de dosis y de expansión (18). La población incluida para la indicación inicial propuesta (en cuarta línea) estaba compuesta por dos subpoblaciones de pacientes diferentes: pacientes con TEGI que habían recibido tres o más líneas de tratamiento previo ($\geq 4L$, $n = 121$) y pacientes con TEGI portadores de la mutación D842V del PDGFRA, independientemente del número de tratamientos previos ($n = 56$). De estos 56 pacientes, 38 recibieron avapritinib a la dosis de 300 mg o 400 mg una vez al día. Cinco pacientes adicionales tenían mutaciones en el exón 18 de PDGFRA diferentes de D842V. El diseño abierto y sin grupo control del estudio, junto con el tamaño reducido de la muestra, plantean limitaciones importantes para la interpretación de los resultados. No obstante, se trata de una subpoblación muy rara, ya que el número de casos nuevos anuales de TEGI es de 1,2/100.000/año (localizado y metastásico) y los TEGI con la mutación en PDGFRA D842V suponen en torno al 5% del total. En los 38 pacientes con TEGI con mutación D842V tratados con dosis iniciales de 300 y 400 mg QD, la TRG basada en la revisión radiológica central según los criterios mRECIST v1.1 fue del 95% (IC 95%: 82,3; 99,4), la DdR fue de 22,1 meses (IC 95%: 14,1; NA) y la mediana de SLP fue de 24 meses (IC 95%: 18,4; NA), mientras que la mediana de SG aún no se había alcanzado (la tasa de SG a 36 meses fue del 70,6% [IC 95%: 55,2, 86,0]). Aunque la mayoría de los pacientes fueron pretratados con un ITK, las respuestas fueron similares entre los pacientes sin tratamiento previo con ITK y los pacientes tratados previamente con ITK. Como otros ITK no se dirigen a la mutación D842V de PDGFRA, es poco probable que los tumores hayan desarrollado resistencia cruzada a pesar de la progresión a varias líneas de tratamiento anteriores.

Con avapritinib se han obtenido resultados relevantes en TRG, así como en duración de la respuesta y en SLP. Los resultados en pacientes sin tratamiento previo con ITK parecen coherentes con los del grupo general de pacientes con mutación D842V, pero son aún muy limitados ($n = 5$; 13,2% de los pacientes del estudio). La selección del criterio de valoración principal (TRG) en el estudio BLU-285-1101 está en consonancia con un ensayo de fase I. La selección de la TRG como variable principal podría considerarse aceptable ya que se trata de una enfermedad rara, en la que no existen tratamientos alternativos con beneficio clínico comprobado. La revisión radiológica independiente centralizada en la evaluación de las respuestas eliminó en parte el posible sesgo de las evaluaciones de los investigadores.

Las características demográficas y de enfermedad en los pacientes con TEG1 portadores de la mutación D842V (n = 38) fueron similares a las de la población general ($\geq 4L$) en términos de edad, raza, sexo, estado funcional ECOG y presencia de enfermedad metastásica.

La ausencia de grupo control no permite, cuantificar el beneficio real del tratamiento, especialmente en variables clínicamente relevantes, como la SG.

El estudio de fase 3 (BLU-285-1303, VOYAGER), abierto, aleatorizado (1:1) diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de avapritinib frente a regorafenib en pacientes con TEG1 independientemente del estado de mutación D842V y que habían recibido imatinib y 1 o 2 ITK previos es un estudio de soporte (15, 18). En este estudio sólo se incluyeron 13 pacientes con la mutación. La variable principal de eficacia fue la SLP por revisión radiológica independiente centralizada y ciega, basada en los criterios mRECIST v1.1 para TEG1. En los pacientes con la mutación D842V (n=13) la TRO en el grupo de avapritinib fue del 42,9% (todas RP) mientras que no hubo respuesta (TRG 0%) en los pacientes del grupo de regorafenib. Este estudio no cumplió con el criterio de valoración principal de una mejora en la SLP para avapritinib vs. regorafenib en la población general de pacientes con TEG1. Los resultados de SLP disponibles para el grupo de pacientes con la mutación, fueron favorables a avapritinib y estadísticamente significativos [mediana de SLP no alcanzada con avapritinib (IC 95%: 9,7, NA) y de 4,5 meses con regorafenib (IC 95%: 1,7, NA), (HR = 0,000 [IC 95%: 0, NA]; p=0,035). La magnitud del beneficio de avapritinib en el estudio BLU-285-1303 fue menor que en el estudio BLU-285-1101, para el conjunto de los pacientes con TEG1. Varios factores podrían haber influido, como el tamaño pequeño de la muestra, una duración más corta del seguimiento y los diferentes entornos de terapia en términos de tratamientos previos con ITK en los estudios.

Los resultados del estudio BLU-285-1105 (18), en pacientes chinos (8 pacientes con mutaciones de PDGFRA D842V), aunque limitados, se consideran que respaldan el beneficio-riesgo de avapritinib: 5 pacientes lograron una RP (62,5% de TRO) y 3 tuvieron una EE. Los datos de seguridad de un total de 50 pacientes con TEG1 irreseccables o metastásicos coincidieron en gran medida con los informados en otros estudios de avapritinib y de otros ITK (18).

En el estudio BLU-285-1002 (18) retrospectivo en pacientes con TEG1 con mutación D842V, un total de 3 (14%), 3 (14%), 5 (23%) y 11 (50%) pacientes recibieron 1, 2, 3 o ≥ 4 líneas de tratamiento previo con ITK, respectivamente, y en general tenían una alta carga de enfermedad con características de mal pronóstico. La TRG en pacientes que recibieron tratamiento de primera línea, fue del 4,5% (IC 95%: 0,1; 22,8) y no se observó respuesta para el tratamiento de segunda o tercera línea (TRG 0%). La mediana de SLP fue de 5,6 meses (IC 95%: 3,1, 16,2) después de iniciar el tratamiento de primera línea, 2,6 meses (IC 95%: 1,4, 5,9) después de iniciar el tratamiento de segunda línea y 5,6 meses (IC 95%: 2,1, 11,5) después de iniciar el tratamiento de tercera línea. La mediana de SG fue de 44,5 meses (IC 95%: 20,4; 69,6) después de iniciar el tratamiento de primera línea, 28,1 meses (IC 95%: 12,6; 56,7) después de iniciar el tratamiento de segunda línea y 25,5 meses (IC 95%: 10,5; 55,0) después de iniciar el tratamiento de tercera línea.

En general, aunque el estudio fase 1 NAVIGATOR presenta resultados satisfactorios en TRG, no es posible asegurar qué resultado habrían tenido los pacientes si no se les hubiera administrado avapritinib. Solo el ensayo comparativo con regorafenib aporta alguna prueba del beneficio en eficacia asociado a avapritinib, pero la comparación en pacientes con mutación D842V de PDGFRA presenta un tamaño muestral muy reducido y es un análisis exploratorio. Un estudio retrospectivo de centros de referencia europeos investigó el pronóstico de estos pacientes, obteniendo un total de 31 pacientes con TEG1 metastásico con la mutación PDGFRA D842V (29). Ningún paciente obtuvo respuesta al tratamiento en primera línea con imatinib, siendo la SLP de 2,8 meses y la SG de 14,7 meses. Por tanto, aunque la magnitud del beneficio clínico con avapritinib presenta incertidumbre, son varias las evidencias que apoyan una alta actividad en esta población concreta de pacientes con TEG1.

En relación con el perfil de seguridad, avapritinib presenta una toxicidad sustancial, como lo demuestra la alta incidencia de AA graves, que incluyen EA potencialmente mortales y un EA de grado 5. No obstante, el perfil de seguridad es coherente con el observado para otros ITK, con importantes toxicidades gastrointestinales y hematológicas. Las hemorragias, incluidas las hemorragias intracraneales y los efectos cognitivos son reacciones adversas de especial preocupación que requieren de un estrecho seguimiento de los pacientes.

La base de datos de seguridad de avapritinib incluye 585 pacientes con TEGI (todas las dosis), de los cuales, 550 pacientes recibieron avapritinib a una dosis inicial de 300 mg o 400 mg QD una vez al día (15). El perfil de seguridad de avapritinib en pacientes con mutación D842V y en la población global de seguridad fueron similares.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia de cualquier grado durante el tratamiento con avapritinib fueron náusea, fatiga y anemia, edema periorbitario, edema facial, aumento de la bilirrubina, diarrea y vómitos, edema periférico, aumento del lagrimeo, disminución del apetito y deterioro de la memoria. La anemia, el dolor abdominal, la sepsis, el deterioro de la calidad de vida y las hemorragias gastrointestinales fueron las reacciones adversas más frecuentes con avapritinib, algunas de las cuales llevaron a la suspensión del tratamiento o incluso tuvieron un desenlace fatal (15).

Aunque las RC son poco frecuentes, la gran mayoría de pacientes con un TEGI metastásico o inoperable tienen RP o estabilización de la enfermedad con imatinib, logrando aumentar la supervivencia desde menos de 2 a más de 5 años (31). La aprobación de imatinib en TEGI avanzados llevó a una mejora en la supervivencia de estos pacientes. Imatinib está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con TEGI malignos no resecables y/o metastásicos KIT (CD 117) positivos, en base a los resultados de un ensayo multinacional de fase 2, abierto, aleatorizado, no controlado, en pacientes con TEGI maligno no resecable o metastásico (35). La evidencia principal de eficacia se basó en las tasas de respuesta objetiva (TRO). La TRO fue del 67,4% (1 [0,7%] RC y 98 [66,7%] RP). La mediana de tiempo de respuesta fue de 13 semanas (IC 95%: 12–23). La mediana de tiempo hasta el fallo del tratamiento en respondedores fue de 122 semanas (IC 95%: 106–147), mientras que en la población general del estudio fue de 84 semanas (IC 95%: 71–109). La mediana de SG no se había alcanzado, siendo la estimación de Kaplan-Meier para supervivencia después de 36 meses de seguimiento del 68% (35). La sensibilidad de la enfermedad a imatinib depende del estado mutacional del tumor, los TEGI con mutación D842V del PDGFRA son generalmente insensibles al imatinib (5). Para los pacientes que presentan progresión con imatinib, los siguientes fármacos de segunda y tercera línea aprobados son sunitinib (36, 37) y regorafenib (38, 39), respectivamente. La mediana de SLP con sunitinib en segunda línea es de 5,6 meses y con regorafenib en tercera línea de 4,8 meses (37, 39). Los EA más frecuentes con imatinib son la neutropenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, edema periorbital, dermatitis/eccema/erupción, espasmos y calambres musculares, mialgia, artralgia y dolor óseo, y retención de líquidos.

Sunitinib y regorafenib están aprobados para el tratamiento de segunda y tercera línea, respectivamente. Sunitinib (36) está autorizado en el tratamiento de TEGI no resecables y/o metastásicos en adultos después del fracaso al tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia. En un ensayo fase 3 aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con TEGI (n= 312) intolerantes o que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib, la variable principal de eficacia, tiempo hasta la progresión tumoral (TTP) con sunitinib fue de 28,9 semanas (IC 95%: 21,3; 34,1) según la evaluación del investigador y fue estadística y significativamente más largo que el TTP del placebo de 5,1 semanas (IC 95%: 4,4; 10,1). La diferencia en la SG fue estadísticamente favorable a sunitinib (HR 0,491; [IC 95%: 0,290; 0,831]). Se permitió cruzar a los pacientes del brazo placebo al de sunitinib a la progresión, obteniéndose TTP de 26,6 semanas, TRO del 6,6% (IC 95%: 3,8; 10,5), SLP 22,9 semanas (IC 95%: 10,9; 28,0) y SG de 72,7 semanas (IC 95%: 61,3; 83,0) con sunitinib. Los EA más graves asociados a sunitinib, algunos de ellos con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar,

perforación gastrointestinal y hemorragias. Los EA más frecuentes de cualquier grado incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales, decoloración de la piel y síndrome de eritrodítesis palmo-plantar, alteraciones hematológicas (neutropenia, trombocitopenia y anemia) (36).

El tratamiento con regorafenib ha mostrado un aumento significativo y relevante en la SLP respecto al uso de placebo en una población con escasas alternativas terapéuticas y cuyos tratamientos previos habían sido agotados. Este beneficio en términos de SLP se traduce en una ganancia de aproximadamente 4 meses (40). El retraso en la progresión tumoral se debe fundamentalmente a los casos en los que el tratamiento con regorafenib consiguió una estabilización de la enfermedad, ya que la TRO fue reducida (TRO 4,1% vs. 1,5% regorafenib y placebo respectivamente). No hubo respuestas completas en ninguno de los dos grupos. El beneficio mostrado en SLP no se traduce, de acuerdo con los datos del estudio, en una mejora de la supervivencia (ambos grupos presentaron una mediana de supervivencia de 17,4 meses) (40). Por su parte, sorafenib ha mostrado tasas de supervivencia similares a las descritas para regorafenib (alrededor de los 18 meses) (41) y tasas de respuesta de alrededor del 10%, si bien, los datos provienen de estudios retrospectivos en cohortes de pacientes. Sorafenib, no tiene indicación autorizada en TEGI (42). Los EA más graves en los pacientes tratados con regorafenib son lesión hepática grave, hemorragia, perforación gastrointestinal e infección. Los EA más frecuentemente observados ($\geq 30\%$) en los pacientes tratados con regorafenib son dolor, reacción cutánea mano-pie, astenia/fatiga, diarrea, disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, hipertensión e infección (38).

Con nilotinib, en un estudio fase 3, aleatorizado (2:1), abierto, controlado, en pacientes con TEGI metastásico o irreseccable que habían progresado o no habían tolerado el tratamiento con imatinib y sunitinib, la evaluación de la SLP por un comité independiente cegado no arrojó diferencias favorables para nilotinib frente a placebo (3,9 meses vs 4,0 meses) las cuales sí se observaron cuando la progresión era evaluada por un investigador no cegado (4,3 meses vs 2,5 meses; HR 0,58 [IC 95%: 0,42-0,80]). No hubo diferencias estadísticamente significativas en SG (mediana de SG: 11,9 meses con sunitinib vs 10 meses con placebo; HR 0,79 [IC 95%: 0,52-1,22]). Hubo un cruzamiento del grupo control al experimental tras la progresión del 77%. Los autores realizaron un análisis *post-hoc* en aquellos pacientes que recibieron nilotinib en tercera línea (n=197; 79%) observando una mejora en la mediana de SG en el grupo experimental (14,5 meses) respecto al grupo control (10 meses), HR: 0,67; IC 95% 0,48-0,95 (43). Nilotinib, no tiene indicación autorizada en TEGI (44).

Ripretinib está aprobado en pacientes adultos con TEGI que han recibido tratamiento previo con tres o más TKI, incluyendo imatinib en base a los resultados del estudio INVICTUS (estudio DCC-2618-03-001) (15, 45, 46), ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes con TEGI localmente avanzado o metastásico no reseccable con ECOG 0-2, que habían sido tratados previamente, o eran intolerantes al menos a 3 tratamientos previos, incluido el tratamiento con imatinib, sunitinib y regorafenib. La aleatorización se estratificó según las líneas de tratamiento previas (3 frente a ≥ 4) y el estado funcional ECOG (0 frente a 1 o 2). Se aleatorizaron (2:1) 185 pacientes, 85 al grupo de ripretinib y 44 al grupo de placebo. La variable primaria de eficacia fue la SLP por revisión central independiente enmascarada (RCIE) utilizando los criterios RECIST v1.1 modificados. Las variables secundarias fueron la TRO por RCIE, la SG y el estado de salud notificado por el paciente, la función física y la función de rol. En el periodo doble ciego, la mediana de SLP por RCIE (fecha de corte de los datos: 31 de mayo de 2019) fue 6,3 meses con ripretinib vs. 1 mes con placebo; HR = 0,15 (IC 95%: 0,09, 0,25, p <0,0001). En un corte de datos posterior (10 de agosto de 2020), con aproximadamente un 82% de eventos, la mediana de SLP por la RCIE fue 6,3 meses con ripretinib vs. 1 mes con placebo (HR = 0,16; IC 95%: 0,10, 0,27), la TRO fue del 11,8% para ripretinib frente a 0% para placebo y la mediana de la SG fue de 18,2 (IC 95%: 13,1; no estimable) meses para ripretinib frente a 6,3 (IC 95%: 4,1; 10,0) meses para el placebo (HR = 0,42; IC 95%: 0,27; 0,67). El 66% de los pacientes aleatorizados para recibir placebo pasaron al grupo de ripretinib a la progresión (15). Los efectos adversos grado 3 o 4 más frecuentes con ripretinib fueron aumento de lipasa, hipertensión, fatiga, hipofosfatemia, alopecia, mialgia, anemia, náuseas, diarrea, dolor

abdominal, vómitos, disnea, bilirrubina en sangre elevada y eritrodisestesia palmar-plantar. El perfil de seguridad fue consistente con el de los ITK (46).

Conclusión

Los resultados de eficacia del estudio fase 1 BLU-285-1101 (NAVIGATOR), abierto, de un solo brazo, no controlado, muestran la actividad antitumoral de avapritinib en monoterapia en 56 pacientes con TEGI irresecables o metastásicos portadores de la mutación D842V del PDGFRA, 38 pacientes recibieron avapritinib a la dosis de 300 o 400 mg una vez al día. La TRG (variable principal) fue del 94,7% (13,2% RC y 81,6% RP) y la mediana de la DdR de 22,1 meses (rango: 14,1-NA), evaluadas con criterios RECIST v1.1 por revisión radiológica central. La mediana de la SLP fue de 24 meses (IC 95%: 18,4, NA) y la SG (variable exploratoria) no se había alcanzado.

Avapritinib ha mostrado una toxicidad sustancial (alta proporción de EA de cualquier grado, de EAG y EA que precisan modificaciones de la dosis). Los EA relacionados con avapritinib de cualquier grado fueron principalmente náuseas, fatiga, anemia, edema periorbitario, aumento de la bilirrubina, edema facial, diarrea, vómitos, edema periférico, disminución del apetito y deterioro de la memoria. La hemorragia intracraneal y el deterioro cognitivo son reacciones adversas importantes con avapritinib, que pueden ser manejables en la mayoría de los pacientes mediante modificaciones de la dosis. El perfil de seguridad de avapritinib es coherente con el esperado para su clase farmacológica y no se han identificado nuevas alertas de seguridad.

En general, los datos de eficacia obtenidos se pueden considerar relevantes en el contexto de una población con opciones de tratamiento limitadas y que parece ser resistente a la terapia con ITK autorizada. Teniendo en cuenta las limitaciones e incertidumbres de la evidencia disponible, que la presencia de la mutación es altamente infrecuente en el contexto de una enfermedad rara, y que la mutación confiere resistencia a los ITK, avapritinib, es por el momento, la única opción de tratamiento autorizada específicamente en pacientes con TEGI irsecable o metastásico portadores de la mutación D842V en PDGFRA, con buen estado general y sin comorbilidades limitantes. Se debe considerar que avapritinib presenta una toxicidad sustancial, que requiere una adecuada selección y seguimiento de los pacientes. Por otra parte, se debe tener en cuenta, que los datos proceden de un estudio fase 1 en el que sólo un 13% de los pacientes no había recibido tratamiento previo con ITK.

Se desconoce el efecto de avapritinib en pacientes con metástasis cerebrales activas y en aquellos con estado funcional ECOG >2.

La selección de los pacientes para el tratamiento del TEGI irsecable o metastásico portador de la mutación D842V de PDGFRA debe basarse en un método validado.

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), el Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos, la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Alianza General de Pacientes (AGP) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales de las opciones de tratamiento disponibles para el tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal irresecables o metastásicos portadores de la mutación D842V del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA).

Nombre	Avapritinib
Presentación	Ayvakyt® comprimidos recubiertos con película de 100, 200 y 300 mg
Posología	<p>La dosis inicial recomendada del avapritinib es de 300 mg una vez al día por vía oral, con el estómago vacío (ver Forma de administración). La dosis debe ajustarse en función de la seguridad y la tolerabilidad.</p> <p>El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.</p>
Indicación aprobada en FT o no	En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos TEGI irresecables o metastásicos portadores de la mutación D842V del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA).
Efectos adversos	<p>Náuseas, fatiga y anemia, edema periorbitario, edema facial, hiperbilirrubinemia, diarrea y vómitos, edema periférico, aumento del lagrimeo, disminución del apetito y deterioro de la memoria.</p> <p>Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron anemia y derrame pleural.</p> <p>Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción permanente del tratamiento fueron cansancio, encefalopatía y hemorragia intracraneal. Las reacciones adversas que condujeron a una reducción de la dosis incluyeron anemia, fatiga, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de la bilirrubina en la sangre, pérdida de memoria, trastorno cognitivo, edema periorbitario, náuseas y edema facial.</p>
Utilización de recursos	Tratamiento oral ambulatorio. Dispensación hospitalaria
Conveniencia	Vía oral
Otras características diferenciales	<p>La selección de pacientes para el tratamiento del TEGI irresecable o metastásico portador de la mutación D842V de PDGFRA debe basarse en un método de ensayo validado.</p> <p>Debe evitarse el uso concomitante del avapritinib con inhibidores potentes o moderados de CYP3A.</p> <p>El avapritinib no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) ni en pacientes con insuficiencia renal grave y terminal ($Cl_{cr} \leq 29$ ml/min)</p> <p>Los comprimidos deben tomarse con el estómago vacío al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida</p>

Referencias

- ¹ Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Decouvelaere AV, Péoc'h M, Istier L, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One*. 2011;6(8):e20294. doi: 10.1371/journal.pone.0020294.
- ² Martí Obiol R, Garcés Albir M, López Mozos F, Ortega Serrano J. [Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumours. Analysis of our experience]. *Cir Esp*. 2013 Jan;91(1):38-43.
- ³ Mazzei MA, Cioffi Squitieri N, Vindigni C, Guerrini S, Gentili F, Sadotti G, Mercuri P, Righi L, Lucii G, Mazzei FG, Marrelli D, Volterrani L. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): a proposal of a "CT-based predictive model of Miettinen index" in predicting the risk of malignancy. *Abdom Radiol*. 2020;45(10):2989-96.
- ⁴ Rubió-Casadevall J, Borràs JL, Carmona C, Ameijide A, Osca G, Vilardell L, Izquierdo A, et al. Temporal trends of incidence and survival of sarcoma of digestive tract including Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in two areas of the north-east of Spain in the period 1981-2005: a population-based study. *Clin Transl Oncol*. 2014 Jul;16(7):660-7.
- ⁵ Casali PC, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. septiembre de 2021. Disponible en: [https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2904480-X_S0923-7534\(21\)04480-X](https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2904480-X_S0923-7534(21)04480-X). doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.005.
- ⁶ Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821–829.
- ⁷ Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, Broto JM, García-del-Muro X, Smyrk TC, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumor: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1045-52.
- ⁸ Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One* 2011; 6: e20294.
- ⁹ Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26:5352e9.
- ¹⁰ Poveda A, Martínez V, Serrano C, et al. Guía clínica de la SEOM para sarcomas gastrointestinales (GIST) (2016). *Clin Transl Oncol* 18,1221-1228 (2016). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1579-9>. (Acceso julio 2021).
- ¹¹ Joensuu H. Adjuvant treatment of GIST: patient selection and treatment strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(6):351-8.
- ¹² Serrano C, George S. Gastrointestinal Stromal Tumor: Challenges and Opportunities for a New Decade. *Clin Cancer Res*. 2020 Oct 1;26(19):5078-5085. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1706.
- ¹³ Ficha técnica Qinlock® (ripretinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/qinlock-epar-product-information_es.pdf.
- ¹⁴ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs). Versión 1.2024. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf.
- ¹⁵ Ficha técnica de Ayvakyt® (avapritinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_es.pdf. (Acceso: julio 2021).

¹⁶ Informe SEOM. Informe de evaluación de la SEOM de avapritinib (Ayvakyt®) indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (TEGI) irresecables o metastásicos y con la mutación D842V en el gen del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA). Disponible en:

https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_Avapritinib_monoterapia_GIST_metastasisico.pdf.

¹⁷ Evans EK, Gardino AK, Kim JL, Hodous BL, Shutes A, Davis A, et al. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFR mutations. *Sci Transl Med*. 2017 Nov 1;9(414):eaao1690. doi: 10.1126/scitranslmed.aao1690.

¹⁸ EPAR Ayvakyt® (avapritinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf. (Acceso julio 2021).

¹⁹ Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, Schöffski P, Serrano C, Kang YK, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Jul;21(7):935-946. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30269-2.

²⁰ Jones RL, Serrano C, von Mehren M, George S, Heinrich MC, Kang YK, et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase 1 trial. *Eur J Cancer*. 2021;145:132-142. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.008>. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804920314234>

²¹ Trullas-Jimeno A, Delgado J, Garcia-Ochoa B, Wang I, Sancho-Lopez A, Payares-Herrera C, et al. The EMA assessment of avapritinib in the treatment of gastrointestinal stromal tumours harbouring the PDGFRA D842V mutation. *ESMO Open*. 2021 Jun;6(3):100159. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100159.

²² Bauer S, George S, Kang Y-K et al. VOYAGER: an open-label, randomised, Phase III study of avapritinib vs regorafenib in patients (pts) with locally advanced (adv) metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumour (GIST). NCT03465722. *Ann Oncol*. 29, viii595 (2018). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03465722>.

²³ Kang YK, George S, Jones RL, Rutkowski P, Shen L, Mir O, et al. Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2021 Oct 1;39(28):3128-3139. doi: 10.1200/JCO.21.00217.

²⁴ Li J, Cai S, Deng Y, et al. Updated safety, efficacy, and PK results from an open-label, multicenter, phase I/II study of avapritinib in Chinese patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Ann Oncol*. 2021;32(suppl 3). doi:10.1016/j.annonc.2021.05.036

²⁵ George S, Jones RL, Bauer S, Kang YK, Schöffski P, Eskens F, et al. Avapritinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Following at Least Three Prior Lines of Therapy. *Oncologist*. 2021 Apr;26(4):e639-e649. doi: 10.1002/onco.13674.

²⁶ Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(11):2901-2905.

²⁷ European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Avapritinib. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-211-1>.

²⁸ Roubaud G, Kind M, Coindre JM, Maki RG, Bui B, Italiano A. Clinical activity of sorafenib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor bearing *PDGFRA* exon 18 mutation: a case series. *Ann Oncol* 2012; 23: 804–05.

²⁹ Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 4458–64.

- ³⁰ Yoo C, Ryu MH, Jo J, Park I, Ryoo BY, Kang YK. Efficacy of imatinib in patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res Treat* 2016; 48: 546–52.
- ³¹ Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 620–625.
- ³² Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626–632.
- ³³ Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–1134.
- ³⁴ Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1751–1757.
- ³⁵ Ficha técnica de Glivec® (imatinib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/01198008/FT_01198008.html. (Acceso julio 2021).
- ³⁶ Ficha técnica de Sutent® (sunitinib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/06347003/FT_06347003.html. (Acceso julio 2021).
- ³⁷ Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–1338.
- ³⁸ Ficha técnica de Stivarga® (regorafenib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/113858002/FT_113858002.html. (Acceso julio 2021).
- ³⁹ Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 295–302.
- ⁴⁰ Informe de Posicionamiento Terapéutico de regorafenib (Stivarga®) en tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Fecha de publicación: 10 de abril de 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-regorafenib-stivarga-GIST.pdf?x57302>. (Acceso julio 2021).
- ⁴¹ Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, Schütte J, Blay JY, Joensuu H, et al., Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis. *Eur J Cancer*. 2013 Mar;49(5):1027-31.
- ⁴² Ficha técnica de Nexavar® (sorafenib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06342001/FT_06342001.pdf. (Acceso julio 2021).
- ⁴³ Reichardt P, Blay J, Gelderblom H, Schlemmer M, Demetri GD, Bui-Nguyen B, et al. Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a ITK in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1680-7.
- ⁴⁴ Ficha técnica de Tassigna® (nilotinib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/07422006/FT_07422006.html. (Acceso julio 2021).
- ⁴⁵ EPAR Qinlock® (ripretinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qinlock-epar-public-assessment-report_en.pdf.

⁴⁶ Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcberg J, Bauer S, Gelderblom H, Schöffski P, Jones RL, Attia S, D'Amato G, Chi P, Reichardt P, Meade J, Shi K, Ruiz-Soto R, George S, von Mehren M. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):923-934. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30168-6. Epub 2020 Jun 5. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):e341.