

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO**  
**IPT 140-2023/V1/05072023**

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Avapritinib (Ayvakyt®) en Mastocitosis Sistémica Avanzada después de, al menos, un tratamiento sistémico

**Fecha de publicación: 05/07/2023**

## INTRODUCCIÓN

La mastocitosis es una neoplasia rara de Mastocitos Clonales (MC), impulsada principalmente por la aparición de MC portadores de una mutación con ganancia de función en el gen *KIT*, que resulta en la activación constitutiva e independiente del receptor Tirosina Kinasa (TK). Los mastocitos son células con una potente función en respuestas inflamatorias, liberando mediadores inflamatorios como la histamina. Como consecuencia de la activación constitutiva de los mismos, se produce una proliferación excesiva de los mismos, infiltración, y alteraciones inmunofenotípicas específicas, junto a la liberación de mediadores del mastocito, todo lo cual conlleva a síntomas debilitantes, y en un subconjunto de pacientes daño a órganos y reducción de supervivencia <sup>(1)</sup>.

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

El sistema de clasificación de neoplasias hematopoyéticas revisado de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2022, organiza la MS en seis categorías morfológicas/clínicas de relevancia pronóstica: Mastocitosis de MO (MMO), MS indolente (MSI), latente o Quiescente (MSQ), MS con una Neoplasia Hematológica Asociada (MS-NHA), MS Agresiva (MSA) y Leucemia de Mastocitos (LM) (debida a una acumulación de MC en la MO) <sup>(7)</sup>. La MMO, la MSI y la MSQ se consideran formas no avanzadas de MS y tienen una esperanza de vida similar a la de la población general <sup>(8)</sup>. Por el contrario, las formas avanzadas (MSAv) (donde se incluyen los subtipos MS-NHA, MSA, y LM) presentan características clínico-patológicas propias, y una supervivencia muy reducida, con opciones de tratamiento muy limitadas y no curativas (mediana de supervivencia en MSA, MS-NHA y LM de 41, 24 y 2 meses, respectivamente). Alrededor del 5 % de los pacientes con formas no avanzadas de MS progresan a formas de MSAv, generalmente décadas tras el diagnóstico <sup>(9, 10)</sup>.

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

Según los datos proporcionados por Orphanet (registro europeo de enfermedades raras), la incidencia de la MS se estima en 0,6/ 100.000 habitantes/año y la prevalencia reportada más actualizada es de 11,3/ 100.000 personas <sup>(11)</sup>, aunque se estima que es una enfermedad infradiagnosticada. Estos datos están en consonancia con los proporcionados para avapritinib en su designación como medicamento huérfano <sup>(12)</sup>. En Europa, según los datos de un estudio epidemiológico llevado a cabo por un centro de referencia alemán de la Red de Competencia en Mastocitosis, en el caso de la MSAv, se estima una incidencia de 0,8 /1.000.000 habitantes/año y una prevalencia de 5,2 /1.000.000 personas <sup>(13)</sup>. Sin embargo, según los datos revisados a nivel clínico por el Centro, Servicio y Unidad de Referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud (SNS) de Mastocitosis en España, estos valores podrían estar supraestimados en lo que se refiere a la población española tratada en los últimos 6 años, pero no se disponen de datos publicados de registros de pacientes.

Los criterios de diagnóstico de MS <sup>(7)</sup> incluyen: presencia de un criterio mayor (agregados multifocales de más de 15 mastocitos en la biopsia de MO o cualquier otro órgano extracutáneo) y de cuatro criterios menores (expresión aberrante de los marcadores CD25 y/o CD2 y/o CD30 en los MC de la MO o cualquier otro órgano extracutáneo, cualquier mutación patogénica de *KIT*, más del 25 % de los mastocitos en MO con morfología anormal y triptasa sérica total > 20 ng/mL). Se debe tener en cuenta que los niveles séricos basales elevados de triptasa no son aplicables en caso de que coexista otra neoplasia hematológica asociada. Se diagnostica MS cuando se detecta la presencia de un criterio mayor junto con al menos un criterio menor; o bien, la presencia de al menos tres criterios menores en ausencia de criterio mayor. La gravedad de la enfermedad se puede caracterizar en base al nivel de infiltración (los denominados “hallazgos B”, afectación de órganos sin insuficiencia orgánica), y de daño orgánico (los denominados “hallazgos C” que se refieren a afectación de órganos con disfunción orgánica) <sup>(14)</sup>. Los hallazgos clínicos típicos (“hallazgos C”) son: malabsorción con pérdida de peso, hepatomegalia con ascitis, hipertensión portal o alteración de la función hepática, esplenomegalia

con hipersplenismo o fracturas patológicas secundarias a osteolisis (espontáneas) (Ver Tabla 1 del Anexo con los criterios de “hallazgos B y C”).

Las manifestaciones clínicas propias de la MS<sup>(15, 16, 17, 18)</sup> están causadas por la liberación aguda o crónica de mediadores vasoactivos y/o daño orgánico derivado de la infiltración de MC, incluyen generalmente fatiga, síntomas cutáneos (urticaria, angioedema), digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea), cardiovasculares (taquicardia, hipotensión, síncope), problemas óseos, cefaleas, problemas cognitivos, depresión, y en torno al 50 % de los casos la enfermedad debuta como una anafilaxis. Los casos de MSAv pueden presentar citopenias, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, hipoalbuminemia, malabsorción, ascitis, osteolisis, niveles elevados fosfatasa alcalina, exceso de blastos en MO, y otros síntomas propios de la infiltración tisular.

La mutación de *KIT* más frecuente (~ 95 %), es la mutación Asp816Val (D816V) que afecta al exón 17 de *KIT*<sup>(19, 20, 21, 22, 23, 24)</sup>. Este gen codifica una TK transmembrana de tipo III, receptor del factor de crecimiento de células madre (SCF, por sus siglas en inglés, *Stem Cell Factor*)<sup>(25)</sup>. Además, en la mayoría de MSAv (y en un pequeño porcentaje de MS no avanzadas), se producen otras mutaciones somáticas adicionales (*TET2, SRSF2, ASXL1, CBL, RUNX1, RAS*, entre otras) que contribuyen a la progresión de la enfermedad y resistencia a medicamentos<sup>(12, 26)</sup>.

Las terapias disponibles contribuyen a paliar la clínica secundaria a la degranulación de los mastocitos y la disfunción orgánica a partir de infiltración de tejido por los mastocitos. En las formas no avanzadas de MS se opta por una actitud de observación, pero en una gran mayoría se requiere el uso de tratamientos para intentar controlar la posible sintomatología inesperada, que es causada por la enfermedad<sup>(27)</sup>. En las formas sintomáticas el tratamiento va encaminado a controlar síntomas como el prurito, enrojecimiento, calor, cefalea, síntomas digestivos, trastornos cognitivos, anafilaxia, y malestar. Se emplean medidas de soporte, y medicamentos como epinefrina, anticuerpos anti-IgE, antihistamínicos, corticoesteroides, antagonistas del receptor del leucotrieno y medicamentos para el tratamiento de la osteopenia/osteoporosis asociada<sup>(21, 28)</sup>. Por último, en las MSAv se emplean tratamientos citorreductores<sup>(29)</sup>.

Las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés, *National Comprehensive Cancer Network*)<sup>(21)</sup> han categorizado los regímenes de tratamiento para la terapia citorreductora. Los regímenes preferidos incluyen midostaurina y el medicamento objeto de evaluación, avapritinib, si bien la indicación de este medicamento es para pacientes que ya han recibido un tratamiento sistémico previo, es decir en segunda línea. Otros tratamientos utilizados fuera de Ficha Técnica (FT), y que, en la actualidad, se encuentran en claro desuso tras la autorización de la midostaurina, incluyen cladribina y peginterferón alfa-2a; así como regímenes útiles en

excepcionales circunstancias, como imatinib e hidroxiurea. Ver Tabla 2 del Anexo 1 de las alternativas terapéuticas.

Midostaurina, un inhibidor multikinasa oral, es el único medicamento aprobado en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes adultos para todos los subtipos de MSAv<sup>(30)</sup>. Sin embargo, midostaurina es menos eficaz en pacientes con mayor carga alélica en células con la mutación D816V, lo que excluye a la mayoría de los pacientes con mastocitosis<sup>(31, 32)</sup>. Cladribina (2-clorodexydanosina) es un antimetabolito, que se emplea generalmente por su amplio espectro en todos los subtipos de MSAv, en especial en pacientes en los que es necesaria una eliminación rápida de mastocitos o que han demostrado toxicidad o intolerancia previa con midostaurina. Interferón alfa (INF- $\alpha$ ) (o las formas pegiladas) (con o sin prednisona) generalmente se reserva para pacientes que presentan una evolución lenta de la enfermedad (muchas veces pacientes ancianos con fracturas múltiples y/o enfermedad ósea grave) o casos de MSAv que no son candidatos a otras alternativas terapéuticas o que no necesitan una citorreducción rápida, siendo un tratamiento asociado a mucha toxicidad<sup>(33)</sup>. El tratamiento con INF- $\alpha$  o cladribina debe realizarse en Unidades de Cuidados Intensivos y con premedicación. Imatinib, está autorizado únicamente por la agencia reguladora americana (FDA, por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*) en una subpoblación de pacientes con MSAv sin la mutación D816V, excluyendo así a la mayoría de los pacientes<sup>(34)</sup>. Por último, el uso de hidroxiurea viene derivado de su actividad mielosupresora pero no presenta ningún beneficio en el control de la proliferación de mastocitos, así su uso es excepcional, en casos de pacientes con anafilaxia severa asociados a elevada carga mastocitaria, y en pacientes ancianos no candidatos a otras terapias disponibles o con MS-NHA<sup>(28)</sup>.

En casos excepcionales y fundamentalmente en población joven con MSAv, el Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) alogénico es una opción en los casos en los que existen donantes compatibles HLA (por sus siglas en inglés, *Human Leukocyte Antigen*). Pero no se considera un estándar de tratamiento específico de la MS, debido a la inconsistencia de resultados en función del subtipo de MSAv, el acondicionamiento recibido y los riesgos asociados al trasplante. Se ha observado mayor beneficio en términos de supervivencia en el subgrupo MS-NHA, y sólo se recomienda cuando el TPH está indicado por la neoplasia hematológica asociada<sup>(35, 36)</sup>.

### AVAPRITINIB (AYVAKYT<sup>®</sup>)

Avapritinib (Ayvakyt<sup>®</sup>) está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con Mastocitosis Sistémica Agresiva (MSA), Mastocitosis Sistémica con una Neoplasia Hematológica Asociada (MS-NHA) o Leucemia de Mastocitos (LM), después de, al menos, un tratamiento sistémico<sup>(37)</sup>.

Se trata de comprimidos recubiertos con película de 25, 50, 100, 200 y 300 mg. Para la MSAv, la dosis inicial recomendada y dosis máxima recomendada es de 200 mg por vía oral una vez al día, con el estómago vacío. El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable. No se recomienda el tratamiento con avapritinib en pacientes con recuento de plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$ . Debe evitarse el uso concomitante de avapritinib con inhibidores potentes o moderados del CYP3A. Si no puede evitarse el uso concomitante con un inhibidor moderado del CYP3A, la dosis inicial de avapritinib debe reducirse de 200 mg a 50 mg por vía oral una vez al día. Se puede considerar la interrupción del tratamiento o la reducción de las dosis para controlar los efectos adversos (EA) en función de la gravedad y presentación clínica, de acuerdo a lo indicado en la FT <sup>(32)</sup>.

Avapritinib también posee otra indicación que no es objeto de evaluación en este IPT, para su uso en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con Tumores del Estroma Gastrointestinal (TEGI) irsecables o metastásicos portadores de la mutación D842V del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA, por sus siglas en inglés, *Platelet-Derived Growth Factor Receptor A*) <sup>(32)</sup>.

Avapritinib fue designado medicamento huérfano para su nueva indicación en MS, objeto de evaluación en este IPT. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés, *European Medicines Agency*), ha eximido al Titular de Autorización de Comercialización (TAC) del medicamento de la obligación de presentar los resultados de los ensayos clínicos (EC) en población pediátrica.

### Farmacología

Avapritinib es un inhibidor TK de tipo 1 que ha demostrado actividad bioquímica *in vitro* en células de los pacientes con mutación D842V de *PDGFRA* y D816V de *KIT*, asociada con la resistencia al imatinib, el sunitinib y el regorafenib con concentración inhibitoria máxima del 50 % (IC<sub>50</sub>) de 0,24 nM y 0,27 nM, respectivamente. También ha demostrado una mayor potencia contra mutaciones en los exones 11, 11/17 y 17 de *KIT* que contra la enzima natural de *KIT* <sup>(32, 38)</sup>.

### Eficacia

Avapritinib fue evaluado para el tratamiento de pacientes adultos con MSAv, incluyendo MSA, MS-NHA y LM, tras el tratamiento con al menos una terapia sistémica. Esta indicación se basa en los resultados de eficacia del estudio principal *BLU-285-2202 (PATHFINDER)* <sup>(39)</sup> de fase II, abierto, de un solo brazo y de dos cohortes, no aleatorizado, sin estratificación o cegado, apoyado por el estudio *BLU-285-2101 (EXPLORER)* <sup>(40)</sup> de fase I, abierto, de escalada de dosis. Ambos estudios se realizaron con pacientes procedentes de Europa y Norteamérica. En ambos estudios

se incluyeron pacientes con tratamiento sistémico previo, así como pacientes no tratados. Además, se proporcionaron los resultados de un estudio de soporte de *Evidencia en el Mundo Real* (estudio *BLU-285-2405*) <sup>(41)</sup>, diseñado como un control externo, observacional, retrospectivo, que evaluó el efecto del avapritinib con la mejor terapia disponible en la práctica clínica.

En ambos estudios, para ser aptos, los pacientes debían presentar un Estado Funcional (EF) 0 o 3 del *Grupo Oncológico Cooperativo del Este* (ECOG, por sus siglas en inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*). En los pacientes con NHA, la MS debía de ser de origen mielóide, y en este caso, los pacientes debían haber recibido tratamiento previo para el tratamiento NHA. Se excluyó a los pacientes con NHA de alto o muy alto riesgo, como Síndrome Mielodisplásico (SMD) de alto riesgo o Leucemia Mielóide Aguda (LMA), y neoplasias malignas positivas para el cromosoma Filadelfia.

La variable principal de eficacia se evaluó según los criterios mIWG-MRT-ECNM (por sus siglas en inglés, *modified International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment and European Competence Network on Mastocytosis*). Son los criterios aceptados y adoptados actualmente por los clínicos y por las agencias reguladoras, y mucho más estrictos en evaluar la respuesta al tratamiento que los criterios previos <sup>(42)</sup>. La principal diferencia es la presencia de una población más amplia con respecto a la población que hubiera podido incluirse con los criterios originales. A efectos de evaluar la eficacia, los pacientes de la cohorte 1 del estudio principal *PATHFINDER* fueron los pacientes considerados. Los pacientes de la cohorte 1 de *PATHFINDER* debían de presentar al menos un *hallazgo C*. Además, la población evaluable incluyó a los pacientes con MSAv que hubieran recibido al menos 1 dosis de avapritinib, que tuvieran al menos 2 evaluaciones de la MO post-iniciales, que hubieran estado en estudio durante 6 ciclos, que llevaran al menos 24 semanas en el estudio, o que se hubieran sometido a una visita de fin del estudio.

La variable principal de eficacia fue la Tasa De Respuesta Global (TRG) definida como el porcentaje de sujetos que lograron RC+ RCh + RP + MC) (Remisión Completa + Remisión Completa con recuperación parcial en el recuento Hematológico + Remisión Parcial + Mejora Clínica), confirmado a las 12 semanas de respuesta inicial, y evaluado por un Comité de Revisión Central (CRC). Los criterios de valoración secundarios incluyen, entre otros: Tiempo de Tratamiento hasta la Respuesta (TTR), Duración de la Respuesta (DR), Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG), así como cambios en los mastocitos de la MO y de la triptasa sérica, que están relacionados con la actividad de la enfermedad. Otras variables secundarias incluyen la evaluación de la carga alélica de la mutación de *KIT* en MO y sangre periférica, del tamaño del hígado y bazo, cambios en índices de calidad de vida como PGIS ("Impresión global del paciente sobre la gravedad de los síntomas", PGIS, por sus siglas en inglés *Patient's Global Impression of*

*Symptom Severity*) y EORTC QLQ-C30 (“Cuestionario de Calidad de Vida en pacientes con Cáncer”, EORTC QLQ-C30, por sus siglas en inglés, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*) (que evalúan el estado global de salud, escalas funcionales y escalas sintomáticas), farmacocinética de avapritinib, y la seguridad de avapritinib en función de los EA. También se incluyeron por ejemplo cambios en los valores de anemia o trombocitopenia dependientes de transfusión, densidad ósea, cambios cutáneos, cambios en los valores de biomarcadores exploratorios en sangre periférica, y niveles de agregación plaquetaria.

Las características basales de la población del estudio principal fueron las siguientes: mediana de edad de 69 años (intervalo de 31 a 86 años), el 70 % eran varones, el 92 % de raza blanca, con un EF ECOG entre 0 y 3 (el 66 % EF ECOG de 0-1, y el 34 % EF ECOG 2-3, respectivamente), y el 89 % presentaba la mutación D816V *KIT*. Antes de comenzar el tratamiento con avapritinib, la mediana de infiltración mastocitaria en la MO era del 70 %, la mediana de la concentración de triptasa sérica era de 325 ng/ml, y la mediana de la carga alélica de la mutación D816V *KIT* era del 26,2 %.

El estudio *EXPLORE* (35) evaluó la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética, farmacodinamia y actividad antineoplásica. Se realizó en dos fases, una de escalado de dosis (de 30-400 mg) y otro de extensión, con una dosis más ajustada de 200-300 mg. La dosis máxima tolerada seleccionada para el estudio en fase II fue de 200 mg. En este estudio, la TRG según los criterios mIWG-MRT-ECNM fue del 73 % (IC 95 %: 39,0-94,0) en 11 pacientes con MSAv que habían recibido al menos un tratamiento sistémico previo y una dosis inicial de 200 mg de avapritinib una vez al día.

El estudio principal de fase II, *PATHFINDER* (34), inscribió a los pacientes en dos cohortes, la cohorte 1, con 85 pacientes que cumplían los criterios mIWG-MRT-ECNM, y la cohorte 2 (principalmente en lo que se refiere al cumplimiento de los *hallazgos C*, propios de MSA), con 22 pacientes que no cumplían los criterios. En la cohorte 1, 74 pacientes eran evaluables, algunos de los cuales se habían sometido al menos a un tratamiento sistémico previo y otros no. La variable principal de eficacia se evaluó en 47 de estos pacientes con MSAv según los criterios mIWG-MRT-ECNM que habían sido tratados con una terapia sistémica previa, y habían recibido una dosis inicial de 200 mg. Un 78,7 % de pacientes habían recibido midostaurina previa, un 17,0 % cladribina previa, un 14,9 % interferón alfa previo, un 10,6 % hidroxycarbamida previa y un 6,4 % azacitidina previa (el uso de este último tratamiento viene determinado por la presencia de un SMD candidato a la terapia, no por la MS por se). Treinta y siete (79 %) de los 47 pacientes con MSAv que recibieron al menos una terapia sistémica previa y una dosis inicial de 200 mg tuvieron una o más reducciones de dosis durante la terapia con una mediana de tiempo hasta la reducción de 6 semanas.

Con una mediana de seguimiento de 12 meses, la TRG (RC+CRh+PR+MC) según los criterios del mIWG-MRT-ECNM fue del 59,6 % (IC 95 %: 44,3-73,6) en todos los pacientes con MSAv, en la población evaluable que habían recibido terapia sistémica previa y que fueron tratados con una dosis inicial de 200 mg. En 28 de los 47 pacientes evaluables que lograron una mejor respuesta confirmada de RC (1), RCh (4), RP (19) o MC (4), la TRG fue estadísticamente significativa ya que superó el valor de 28 %, que estaba pre-determinado en el estudio ( $p \leq 0,0001$ ), y que correspondía con el valor de TRG de referencia de midostaurina en su estudio principal (43). Se produjeron respuestas en todos los subtipos de MSAv. La TRG fue del 62,5 % y del 65,5 % en los pacientes con MSA (5 de 8 pacientes) y MS-NHA (19 de 29 pacientes), respectivamente. La TRG en el grupo de ML fue del 40 %, sobre la base de 3 de cada 10 pacientes de ML, que mostraron RP, y un paciente que alcanzó la mejor respuesta de MC. La tasa de RC + RCh + RP según los criterios del IWG-MRT-ECNM fue del 51,1 % (IC 95 %: 36,1-65,9) en los pacientes con MSAv tratados con todas las dosis en la población evaluable, con 24 de 47 pacientes que lograron una mejor respuesta confirmada de RC o RP ( $p \leq 0,0001$ ) (Ver resultados de eficacia del estudio principal en Tabla 3 del Anexo I).

En lo que se refiere a variables de tiempo hasta el evento, la TRR resultó ser de una mediana 1,94 meses. Una variable secundaria clave por tratarse de un EC de un único brazo, es la DR, en este caso la mediana de la DR no se alcanzó en la población evaluable en el corte de datos (ni en el análisis posterior actualizado). La mediana de SLP tampoco se alcanzó, alcanzándose una SLP estimada de 78,3 % a los 12 meses. La SG a los 12 meses fue del 87,3 % teniendo en cuenta los datos más actualizados.

Además, en lo que respecta a otras variables importantes como es la carga alélica de la mutación de, el 83,1 % de los pacientes presentaban un descenso  $\geq 50$  % de los mastocitos en la MO, y el 58,5 % de los pacientes mostraban una eliminación completa de agregados en la MO; el 88,1 % de los pacientes tuvieron una reducción  $\geq 50$  % en la triptasa sérica, y en el 49,3 % dicha reducción fue  $< 20$  ng/ml; el 68,7 % de los pacientes presentaban una disminución  $\geq 50$  % de la fracción alélica mutada de D816V de *KIT* en sangre, y en el 60 % de los pacientes se había producido una reducción del bazo  $\geq 35$  % con respecto al inicio.

Con respecto a los resultados informados por pacientes y la evaluación de parámetros de calidad de vida, el índice *PGIS*, disminuyó 2,6 sobre 4 puntos sobre el estado basal, donde 0 es nada de síntomas y 4 son síntomas graves. La puntuación media del estado de salud global-calidad de vida (índice *EORTC QLQ-C30*) en toda la población mejoró de 37,90 a 59,72 puntos, donde 0 representa baja calidad de vida y 100 alta calidad de vida. Para ambos parámetros se informaron mejoras durante todo el estudio; y los resultados fueron consistentes en los diferentes subtipos de MSAv. Esta mejora, fue superior en los pacientes con una puntuación inicial superior a la mediana

en el caso de *PGIS*, e inferior a la mediana en el caso de la calidad de vida.

Se realizaron análisis de subgrupos para la variable principal, en base a la terapia previa antineoplásica, tratamiento previo con midostaurina, genotipo mutado positivo en otras mutaciones somáticas como *SRSF2/ASXL1/RUNX1 (S/ A/ R)*, grupo de edad, sexo y regiones geográficas. Los datos presentados en este informe corresponden al conjunto de datos más inicial y la mayoría de subgrupos presenta un tamaño muestral limitado, con IC amplios y que solapan.

No se han realizado estudios específicos en poblaciones especiales: pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático. Sin embargo, aproximadamente el 64 % de los pacientes del estudio principal (*BLU285-2202*) tenían 65 años o más, y alrededor del 21 % tenía de 75 años en adelante. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes adultos más jóvenes.

El estudio retrospectivo de *Evidencia en el Mundo Real* comparó los datos de los 176 pacientes tratados en los estudios con avapritinib frente a los resultados de 141 pacientes tratados con la mejor terapia disponible<sup>(41)</sup>. En el grupo de avapritinib, la cohorte consistió en datos individuales integrados de los estudios fase 1 (*EXPLORER*) (n = 69) y fase 2 (*PATHFINDER*) (n = 107), de los cuales 110 habían sido tratados con al menos una terapia previa. En el grupo control, la cohorte fue creada a partir de un estudio multicéntrico retrospectivo de la historia clínica de 141 pacientes, de los cuales 104 pacientes fueron tratados con al menos una terapia previa (50,5 % midostaurina, y 25 % cladribina, y otros tratamientos incluían ripretinib, ibrutinib, dasatinib, imatinib, hidroxiurea, azacitidina, INF- $\alpha$ , INF pegilado, bretuximab vedotina y gemtuzumab ozogamicina). La variable principal fue la SG, y en el estudio de comparaciones indirectas ajustadas por covariables clave, la SG era mayor en el grupo de avapritinib en toda la población principal (que incluye pacientes *naïve*, en primera línea) (*Hazard Ratio*, HR: 0, 48, IC 95 %: 0,29-0,79; valor de p = 0,004). Los datos en el subgrupo 3 (pacientes que han recibido al menos una terapia previa sistémica y que iniciaron avapritinib a una dosis  $\leq$  200 mg) o los del subgrupo 4 (los que la recibieron a una dosis de 200 mg, que sería la población más relevante según indicación de dosis en FT), también demostraron ese beneficio en la mediana de la SG de forma estadísticamente significativa (subgrupo 3, HR = 0, 34, IC 95 %: 0,17; 0,69; y subgrupo 4, HR = 0,37, IC 95%: 0,18; 0,75, respectivamente).

### Seguridad

La evaluación de la seguridad se ha llevado a cabo en base a dos estudios en pacientes con MSAv (*EXPLORER*)<sup>(35)</sup> y *PATHFINDER*)<sup>(34)</sup> y datos de seguridad actualizados de pacientes con TEGI irreseccable o metastásico tratados con avapritinib<sup>(26, 27)</sup>. A efectos de la presente evaluación, el

subconjunto de pacientes con MSAv tratados con avapritinib 200 mg diarios, se considera la población principal de seguridad, mientras que los datos que agrupan todas las dosis de avapritinib utilizadas en pacientes con MSAv se consideran de apoyo.

De acuerdo a los datos aportados en el Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR, por su siglas en inglés, *European Public Assessment Report*)<sup>(33)</sup>, en los 126 pacientes tratados con 200 mg diarios, la mediana de la duración del tratamiento con avapritinib fue de 41 semanas (intervalo: 0,9-188,1); lo cual incluye a 81 pacientes tratados originalmente con 200 mg/24h, donde la mediana de la duración actualizada del tratamiento fue de 67,14 semanas (intervalo: 0,9-188,1), lo que equivale a aproximadamente 37 semanas adicionales de exposición. En esta población de seguridad, 74 eran hombres (58,7 %) y 52 eran mujeres (41,3 %). La edad media era de 68 años (intervalo: 31 a 88 años), con el 31,7 % de los pacientes < 65 años. La mayoría de los pacientes se auto-identificaban como caucásicos (86,5 %). La mayoría de los pacientes (96 %) presentó un recuento plaquetario basal  $\geq$  50.000 / $\mu$ L durante la evaluación. Las características demográficas eran similares a las de la población de eficacia.

En la fecha de corte más reciente, 20 de abril de 2021, un total de 38/126 (30,2 %) pacientes tratados con avapritinib 200 mg habían interrumpido el tratamiento, siendo el motivo principal de la interrupción del tratamiento los EA (23 pacientes, 18,3 %), seguido de retiro del consentimiento (6 pacientes, 4,8 %) y progresión de la enfermedad (5 pacientes, 4,0 %).

La dosis recomendada de avapritinib para esta indicación es de 200 mg una vez al día, con la posibilidad de realizar un ajuste para disminuir la dosis en función de la tolerabilidad. No se continuó con la dosis de 300 mg debido a la notificación de un mayor número de EA graves con esta dosis, por lo que la dosis de 200 mg fue la seleccionada en base a su eficacia y las mejores tolerancias observadas con este nivel de dosis.

Los EA más frecuentes (notificados en > 20 % de los pacientes con 200 mg/24h) de cualquier grado, producidos durante el tratamiento con avapritinib a una dosis inicial de 200 mg fueron edema periorbitario (38 %), trombocitopenia (37 %), edema periférico (33 %) y anemia (22 %).

Se produjeron EA graves en el 12 % de los pacientes que recibieron avapritinib. Los EA graves más frecuentes durante el tratamiento con avapritinib fueron hematoma subdural (2 %), anemia (2 %) y hemorragia gastrointestinal (2,1 %) e intracraneal (2,4 %).

En general, el 18,5 % de los pacientes (grupo ampliado de 200 mg) experimentaron un EA que condujo a la interrupción del tratamiento; los más frecuentes fueron la trombocitopenia y el hematoma subdural (3 pacientes, 2,4 % cada uno), mientras que la proporción de pacientes con algún EA que condujo a la interrupción de la dosis o a la reducción de la misma fue del 69,1 % y del 74,1 %, respectivamente.

respectivamente. Los EA más frecuentes que dieron lugar a interrupciones de la dosis fueron: trombocitopenia (17,5 %), neutropenia (11,1 %), anemia (6,3 %) y trastornos cognitivos (6,3 %). Los EA más frecuentes que dieron lugar a reducciones de dosis fueron: trombocitopenia (19,0 %), edema periorbital (7,9 %), neutropenia (9,5 %), edema periférico (7,1 %), trastorno cognitivo (6,3 %) y disminución del recuento de plaquetas (6,3 %).

EA de especial interés:

- **Trastornos gastrointestinales:** 161 de los pacientes con AdvSM tratados en todas las dosis (83,4 %) experimentaron EA gastrointestinales: diarrea (34,7 %), náuseas (31,1 %), vómitos (26,4 %), estreñimiento (17,6 %) y dolor abdominal (16,6 %). Los EA relacionados se experimentaron en 31 pacientes (16,1 %): ascitis (3,1 %), hemorragia gastrointestinal (2,1 %), dolor abdominal, hemorragia gástrica y vómitos (1,6 % cada uno) y hemorragia intraabdominal, perforación del intestino grueso, pancreatitis y hemorragia digestiva alta (1,0% cada uno). Tres pacientes fallecieron por un EA (hemorragia gástrica, gastritis erosiva y hemorragia intraabdominal), ninguno de ellos se consideró relacionado con el tratamiento. Hubo pacientes (n = 30; 15,5 %) que experimentaron EA que conllevaron a la interrupción de la dosis o reducción de la misma (n = 15; 7,8 %).

- **Trastornos hematológicos:** 144 (74,6 %) de los pacientes tratados con todas las dosis experimentaron EA de este tipo. Los EA más frecuentes fueron anemia (47,2 %), trombocitopenia (39,9 %) y neutropenia (18,7 %). El evento de grado 4 más frecuente ( $\geq 5$  %) fue la trombocitopenia (7,3 %) y la neutropenia (5,2 %). Ningún paciente falleció por este tipo de EA. Un total de 59 pacientes (30,6 %) experimentaron EA de este tipo que condujeron a la interrupción de la dosis y en 63 pacientes (32,6 %), EA que condujeron a la reducción de la dosis.

- **Hemorragia intracraneal:** se produjo hemorragia intracraneal en un total (con independencia de su causalidad) de 4 (3,2 %) de los 126 pacientes con MSAV que recibieron avapritinib a una dosis inicial de 200 mg una vez al día, con independencia del recuento plaquetario previo al inicio del tratamiento. En 3 de estos 4 pacientes, el acontecimiento se evaluó como relacionado con avapritinib (2,4 %). El riesgo de acontecimientos de hemorragia intracraneal es mayor en los pacientes con recuentos plaquetarios  $< 50 \times 10^9$  /L. En pacientes con el recuento  $\geq 50 \times 10^9$  /L antes del inicio del tratamiento, se produjeron hemorragias intracraneales en un total (con independencia de su causalidad) de 3 (2,5 %) de los 121 pacientes con MSAV. En 2 de los 3 pacientes, el EA se evaluó como relacionado con avapritinib (1,7 %). Cinco pacientes tenían recuentos plaquetarios  $< 50 \times 10^9$  /L antes del inicio del tratamiento, entre estos pacientes, 1 paciente experimentó una hemorragia intracraneal.

Estos acontecimientos tuvieron lugar entre 12-15 semanas después del tratamiento avapritinib, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 12,1 semanas. En los estudios clínicos con avapritinib, la incidencia de hemorragia

intracraneal fue mayor en los pacientes que recibieron una dosis inicial  $\geq 300$  mg una vez al día, y fue más frecuente en pacientes con recuentos  $< 50 \times 10^9$  /L.

Se han producido acontecimientos mortales de hemorragia intracraneal en menos del 1 % de los pacientes con MSAV (a todas las dosis). Se considera que los eventos de hemorragia intracraneal son causantes de una mortalidad y morbilidad severa. Se desconoce el mecanismo fisiológico por el cual se produce este EA con avapritinib.

- **Efectos en la función cognitiva:** en los pacientes en tratamiento puede darse una gran variedad de efectos en la función cognitiva generalmente reversibles (con intervención). Los efectos cognitivos se trataron mediante interrupciones y/o reducciones de la dosis, y el 2,7 % dieron lugar a la interrupción permanente del tratamiento con avapritinib. Se produjeron efectos en la función cognitiva en 23 (18 %) de los 126 pacientes con MSAV que recibieron avapritinib a una dosis inicial de 200 mg. En los pacientes tratados con 200 mg, la mediana del tiempo hasta la aparición fue de 12 semanas. La mayoría de los efectos en la función cognitiva fueron de grado 1. Se produjeron trastornos cognitivos en el 12 % de los pacientes, deterioro de la memoria en el 6 % de los pacientes, y estado confusional en el 2 % de los pacientes.

En total, 1,6 % de los pacientes tuvieron que interrumpir permanentemente el tratamiento por EA cognitivo, el 8 % necesitó interrumpir la dosis, y en el 9 % hubo que reducir la dosis. Se produjeron EA en la cognición en el 20 % de los pacientes  $>$  de 65 años, que recibieron una dosis inicial de 200 mg una vez al día.

- **Muertes:** en total se notificaron 15 muertes de pacientes tratados con avapritinib (7,8 %). La mayoría de las muertes estaban relacionadas con la enfermedad de base. De estas, 8 (6,3 %) muertes se produjeron en pacientes que habían sido tratados con 200 mg (y ninguna se consideró relacionada con el tratamiento) y 6 (12 %) muertes se produjeron en pacientes que habían sido tratados con una dosis  $\geq 300$  mg (se notificó una muerte relacionada con avapritinib en este grupo, muerte por hemorragia intracraneal).

**Pacientes de edad avanzada:** en los pacientes tratados con 200 mg en EXPLORER y PATHFINDER (n = 126), el 63 % de los pacientes tenían de 65 años en adelante y el 21 % tenían de 75 años en adelante. En comparación con pacientes más jóvenes ( $< 65$ ), hubo más pacientes  $\geq 65$  años que notificaron EA que provocaron reducciones de dosis (62 % frente 73 %). Los tipos de EA declarados fueron similares, así como la proporción de EA que llevaron a interrupción de dosis, independientemente de la edad. Los pacientes de más edad declararon más EA de grado 3 o superior (63,3 %) que los pacientes más jóvenes (53,2 %).

La incidencia global de EA y EA graves (100 %), en la población general de pacientes de MSAV fue elevada, sin embargo, las toxicidades a la dosis de 200 mg, en su mayor

parte, parecen ser toleradas aceptablemente y manejables con la modificación de la dosis.

El perfil de seguridad de avapritinib en los pacientes con MSAv parece ser mayormente consistente con el observado previamente en su indicación para TEGI irreseccable o metastásico (portadores de la mutación D812V del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas) y en línea con otros inhibidores TK (iTK), a excepción de las hemorragias intracraneales y los trastornos cognitivos. Las incidencias de estos acontecimientos son preocupantes, pero se han abordado mediante medidas de mitigación del riesgo (ajuste de dosis y control de la trombocitopenia), lo cual se ha considerado aceptable. Además, cabe destacar que no se recomienda el uso en pacientes con un número de plaquetas al estado basal (pre-tratamiento) < 50.000 / $\mu$ L.

#### Limitaciones, validez y utilidad práctica

Los estudios clínicos realizados presentan un beneficio clínico en la población incluida y evaluada de pacientes con MSAv, incluyendo tres subtipos, MSA, MS-NHA, y LM después de, al menos, un tratamiento sistémico previo. Los EC están en consonancia con las recomendaciones de la directriz general de la EMA de “Evaluación clínica de medicamentos para el cáncer” (44).

Los resultados de la eficacia y seguridad de avapritinib han sido evaluados principalmente en el ensayo principal de fase II, abierto, de un solo brazo, no aleatorizado, sin estratificación. Este estudio principal es un ensayo multicéntrico y multinacional, donde tanto la población europea como la española están bien representadas, lo cual permite extrapolar los resultados a las características demográficas de la población española.

La variable de eficacia elegida como variable principal (TRG) resulta apropiada para demostrar la eficacia de actividad del medicamento, y lo mismo ocurre para las variables secundarias (RC, RCh, RP, DoR, TRR, SG, variable de carga alélica de la mutación y variables que miden la impresión global del paciente y la calidad de vida). Los criterios modificados de la escala IWG-MRT-ECNM fueron revisados por un CRC, lo cual da validez a los resultados, evitando así el sesgo a favor del avapritinib.

No obstante, los resultados presentan cierta incertidumbre debido principalmente a:

- El tamaño muestral de la base de datos de pacientes tratados (aun habiéndose incluido más pacientes durante el estudio) resulta insuficiente para valorar la eficacia y seguridad del tratamiento, especialmente porque se trata de una enfermedad donde existen pacientes de diferentes subtipos y pronósticos. En este sentido, aunque la TRG en los subtipos MS-NHA y LM fue incluso mayor que la TRG del estudio, y en el subtipo LM superó el umbral establecido, existe cierta incertidumbre sobre los resultados en los subtipos MS-NHA y LM debido al limitado tamaño muestra en estas poblaciones.

- Los datos no son aún definitivos (no se ha alcanzado aún la mediana de la DR, lo cual puede

interpretarse como positivo, pero refuerza la necesidad de que se necesitan más datos a largo plazo). Se espera que se obtengan los datos finales en diciembre 2026. En consecuencia, como los datos son inmaduros, y el estudio es de un solo brazo, los datos de tiempo hasta el evento, en particular la SLP y la SG deben de interpretarse con cautela.

- Según la directriz europea de la EMA (36), en los estudios en fase II, se recomienda la inclusión de un brazo de control aleatorizado, particularmente cuando el ensayo de fase II se prevé que sea un ensayo principal confirmatorio. En este caso, se ha realizado un estudio de un solo brazo, lo cual implica posibles sesgos de selección y de sobrestimación del efecto, aunque se reconoce la dificultad de realizar un ensayo con dos brazos al tratarse de una enfermedad de baja prevalencia debido al escaso volumen de pacientes a tratar. Así, en este caso, no hay evidencia comparativa directa frente a otras alternativas de tratamiento. Es cierto que el TAC ha presentado una evaluación indirecta de soporte, con datos de eficacia del estudio con midostaurina (CPKC412D2201), en la que el efecto parece favorable a avapritinib. Sin embargo, las cohortes de pacientes, así como las variables utilizadas son diferentes en ambos estudios, y aunque estos datos externos brindan una contextualización de los resultados del estudio, no se pueden utilizar para extraer conclusiones definitivas. El estudio retrospectivo de *Evidencia en el Mundo Real* también demuestra el beneficio en la mediana de la SG en los pacientes tratados con avapritinib, no obstante, la interpretación de los resultados presenta los mismos inconvenientes.

- Se llevó a cabo un análisis intermedio sin pre-especificar, de manera posterior a la fase de reclutamiento, en el cual no se controló el error de tipo I, lo cual significa que la hipótesis nula (no diferencia entre los tratamientos) podría ser cierta, así, los resultados deben interpretarse con cautela.

- En la FT se recomienda realizar un esquema de reducción de dosis 200-100-50-25 mg, pero no se ha llevado a cabo un estudio de reducción de dosis junto con un análisis de respuesta-exposición. Además, no existen muchos datos de eficacia a dosis bajas.

#### Evaluaciones por otros organismos

La evaluación de la financiación ha finalizado en Alemania, (llevada a cabo por el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG, y el Gemeinsamer Bundesausschuss, GB-A, por sus siglas en alemán) (45). El beneficio clínico añadido no se ha podido determinar debido a que no existen datos cuantificables. En Francia, la *Haute Autorité de Santé* (HAS, por sus siglas en francés) (46), ha generado un dictamen favorable de reembolso, habiendo establecido el tratamiento con avapritinib como medicamento de segunda línea o más, en pacientes con MSAv. En este caso, han establecido que el tratamiento con avapritinib, en base a los datos presentados y disponibles, ofrece un beneficio real comparativo pequeño.

### Valoración del beneficio clínico

Avapritinib ha demostrado ser eficaz en pacientes con MSAV que habían sido tratados previamente con una terapia sistémica. Aporta un beneficio clínicamente relevante en pacientes con MSAV, una enfermedad rara y agresiva para la cual, las opciones terapéuticas son muy escasas, en particular para los pacientes con escasas opciones de tratamiento en segunda línea.

El 59,6 % de los pacientes tratados con 200 mg de avapritinib diariamente alcanzaron la TRG medida mediante el índice modificado IWG-MRT-ECNM. El beneficio medido a través de esta variable es más reducido en los pacientes del subtipo LM (40 %), si bien se reconoce el número limitado de estos pacientes incluidos en la muestra, y las características de la enfermedad de base, teniendo peor pronóstico. En cualquier caso, se considera prometedor el efecto de avapritinib en pacientes con MSAV, en particular en lo que se refiere a la duración de las respuestas. La mediana de la DR no se alcanzó, lo cual podría interpretarse como alentador, pero también refuerza la necesidad de datos de seguimiento adicionales para confirmar la eficacia a largo plazo. Los datos de reducción de la carga alélica de la mutación, así como de mejoría en la sintomatología y control de los síntomas, y calidad de vida, apoyan el resultado de beneficio clínico observado con la variable principal, y se consideran relevantes debido a la reducida calidad de vida en esta población.

La base de datos de seguridad es reducida y se basa en datos de estudios que aún están en curso, sin comparador, lo cual hace que no se pueda establecer una relación de causalidad directa con el tratamiento. El perfil de seguridad es parecido al observado con avapritinib para su indicación de TEGI. Se ha observado un número elevado de EA y EA graves, que se incrementan con el aumento de la dosis (300 mg, pero está no es la dosis recomendada debido al elevado número de interrupciones y reducciones de dosis con este nivel de dosis). Los trastornos gastrointestinales graves, como la hemorragia intrainestinal, la hemorragia intracraneal y los efectos en la función cognitiva son EA que deben monitorizarse y reducirse a través de la implementación de distintas medidas de mitigación del riesgo.

### Evaluación económica

En fecha 07/10/2022 se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline-PubMed, EMBASE, CINAHL, TUFTS y NHS-EED. También se revisaron NICE, HAS, ICER y CADTH, no encontrándose ninguna evaluación económica publicada para avapritinib.

Para realizar la evaluación económica, se ha tenido en cuenta que avapritinib se ha evaluado en un estudio fase II, abierto, de un solo brazo, y cuya variable principal es la TRG, una variable subrogada (*PATHFINDER*). Por ello, no se ha podido utilizar el ensayo *PATHFINDER* debido a sus

limitaciones inherentes: primero, la falta de un grupo de control, segundo, los datos de SG provienen de una cohorte pequeña con un seguimiento corto y, por último, que un 28 % de los pacientes en el estudio no recibieron ningún tratamiento antineoplásico previo. Por ello, se ha realizado la evaluación utilizando una comparación indirecta como fuente de datos <sup>(41)</sup>.

#### Estudio de coste-efectividad

#### Metodología utilizada

La evaluación económica pretende estimar el coste medio incremental y los años de vida medios incrementales de avapritinib frente a pacientes tratados con la mejor terapia disponible. Sin embargo, ante la incertidumbre inherente en el estudio principal, y la falta de un comparador óptimo, cualquier evaluación, tanto terapéutica como económica, será provisional hasta disponer de nuevos datos. Para afrontar la falta de un grupo de control y la muestra pequeña en el estudio principal, se ha decidido realizar un análisis con datos individuales procedente de una comparación indirecta no anclada ajustada (*propensity score matching*) <sup>(47)</sup>. Para afrontar el seguimiento a corto plazo de los datos clínicos, se realizó una extrapolación de las curvas de supervivencia <sup>(48)</sup>.

En la muestra ajustada, se estimó que, en pacientes tratados con avapritinib, la HR de SG fue 0,48 (IC 95 %: 0,29-0,79; valor de  $p = 0,004$ ) y la HR de la duración de tratamiento fue 0,36 (IC 95 %: 0,26-0,51;  $p < 0,001$ ). Se tomaron los datos del subgrupo 4 (los que la recibieron a una dosis de 200 mg, y avapritinib en segunda línea), con una HR de SG de 0,37 (IC 95 %: 0,18-0,75).

Se transformaron las curvas de SG publicadas en el estudio de *Reiter et al.* en datos digitales <sup>(49)</sup> y se replicaron los datos individuales de supervivencia <sup>(50)</sup>. En el caso base (el escenario principal), se modelizó la SG con la función paramétrica exponencial, ya que fue la función con mejor ajuste a los datos (*Akaike Information Criteria*), y se aplicó a esta función, el cociente de riesgo de la SG estimada (HR 0,37) para estimar la SG en el grupo de avapritinib. Asimismo, se aplicó el mismo método para estimar la duración de tratamiento en el grupo de control y el grupo de avapritinib (HR = 0,36). Se asumió que las HR fueron constantes a lo largo del horizonte temporal. El test de Grambsch & Therneau (1994) confirmó la hipótesis de HR constante para la variable SG (valor de  $p = 0,72$ ) pero la rechazó para la variable duración de tratamiento (valor de  $p = 0,03$ ) <sup>(51)</sup>.

Uso de recursos y costes: Se han incluido en la evaluación económica los costes del medicamento avapritinib, así como los de las alternativas terapéuticas mayoritariamente utilizadas en segunda línea y posteriores, del estudio de *Reiter et al.* <sup>(41)</sup>: (49 % midostaurina, 35 % cladribina y 16 % peg-*INF- $\alpha$*  (el porcentaje de peg-*INF- $\alpha$*  incluye el reportado en la comparación indirecta y se le han sumado los porcentajes de otras alternativas citadas en el artículo que no están disponibles en España). Los precios de los medicamentos que constan en cálculos han tenido en



cuenta los precios netos, es decir, aplicando la deducción del RDL 8/2010 cuando proceda para facilitar su comparabilidad (Ver Tabla 4 del Anexo). El precio de cladribina es el que constan en la Orden de Precios de Referencia 2021, mientras que para Peg-IFN $\alpha$  y midostaurina son los precios notificados. El precio de hidroxurea es el precio financiado en España. No se asumen diferencias en EA ya que, como se detalla en el IPT, con respecto a la seguridad comparada, por el momento no existe ningún estudio de comparación directa o indirecta ni frente a midostaurina, ni frente al resto de tratamientos utilizados. No se ha incluido ningún coste adicional de seguimiento ya que la monitorización y las visitas médicas son las mismas para todas las alternativas, asimismo se han obviado los costes de dispensación y de administración de medicamentos. No se ha incluido costes de tratamientos después de la segunda línea ya que los tratamientos utilizados a partir de tercera línea no están autorizados ni financiados y tienen un coste residual comparado con los costes de los medicamentos que son objetos de este estudio.

Tal y como consta en la FT de avapritinib, la dosis inicial (y máxima) de avapritinib en MSAv es de 200 mg al día. La dosis puede reducirse si aparecen EA a los escalones de dosis 100 mg/día, 50 mg/día y 25 mg/día. En este estudio no se ha tenido en cuenta los reajustes de dosis, porque el coste de todas las presentaciones es similar. Todas las presentaciones contienen 30 comprimidos recubiertos con película y tienen el mismo coste 18.339,04 euros.

Análisis de coste-efectividad: El análisis se ha realizado desde la perspectiva del sistema sanitario español con un horizonte temporal para el caso base de 144 meses. El modelo es de supervivencia partida (*partitioned survival model*) realizado en la aplicación INES<sup>(52)</sup> con el paquete HEEMOD de R<sup>(53)</sup>. El análisis de coste-efectividad se ha elegido porque se desconocen si existen diferencias de calidad de vida incrementales entre avapritinib y las alternativas actualmente empleadas. La variable de salud en el modelo, es el año de vida.

Se ha realizado una serie de análisis de sensibilidad univariantes. Las HR se oscilan dentro los valores inferiores y superiores del IC. En los precios de avapritinib y midostaurina se han aplicado descuentos hasta un -75 % del caso base. También se ha realizado un análisis de sensibilidad con una extrapolación con la función Weibull y la función log-logística.

Resultados del análisis de coste-efectividad: El modelo sugiere que la SG podría ser mayor en pacientes con avapritinib, con una diferencia estimada de 2,7 años (aplicando una tasa de descuento de 3 %) (Tabla 5 y Figuras 1 y 2 del Anexo). Sin embargo, debido a la mayor duración de tratamiento con avapritinib, el coste incremental medio por paciente durante 144 meses es 385.640 €, y por lo tanto la ratio de coste-efectividad es 142.827 € por AV ganado, asumiendo todas las incertidumbres del modelo.

Para tener en cuenta la alta incertidumbre en las variables del modelo se realizó análisis de sensibilidad (Figura 3 del

Anexo). Las variables con mayor influencia en la RCEI son la HR de SG y el precio de avapritinib.

#### Estimación de impacto presupuestario

Para el cálculo de la población candidata, se partiría de la proyección de población mayor de 18 años residente en España en 2.023 estimada por el Instituto Nacional de Estadística a partir de la cual se aplican una serie de parámetros epidemiológicos. Según consta en el IPT, para MSAv, se estima una incidencia de 0,8 /1.000.000 habitantes/año y una prevalencia de 5,2 /1.000.000 personas<sup>(13)</sup>. La proporción de pacientes prevalentes que reciben avapritinib (en cualquier momento desde el diagnóstico) con líneas de tratamiento anteriores según datos proporcionados por el TAC, derivados de los ensayos agrupados de avapritinib, es de un 63,4 %, al que se le aplica adicionalmente un 65,9 % correspondiente los pacientes con disponibilidad para empezar un tratamiento (datos compañía validados por experto clínico) Se estiman 32 nuevos pacientes incidentes cada año. Además, se estiman que hay 86 pacientes prevalentes en el 2.023, actualmente tratados con terapias alternativas que también serán candidatos para tratamiento con avapritinib (Ver Tabla 6 del Anexo).

La población diana es la resultante de aplicar los datos epidemiológicos y la tasa de retirada, asumiendo que todos estos pacientes son candidatos a tratamiento. Avapritinib no es un tratamiento con una duración finita. Por lo tanto, para calcular la prevalencia de pacientes en tratamiento en los años futuros se aplica la metodología de GENESIS para tratamientos con una duración prolongada<sup>(54)</sup>. Se estimó que la probabilidad de que un paciente se mantuviese en tratamiento a un año fue un 71,1 % con avapritinib, y un 38,8 % en el grupo de tratamiento actual. Por lo tanto, se supone que la tasa anual de retirada por cualquier causa es 100-71,1 % = 28,9 % en la cohorte con avapritinib y 100-38,8 % = 61,2 % en la cohorte con tratamientos actuales de duración prolongada. Para pacientes con cladribina, el número de ciclos es 6 (criterio de experto clínico). La distribución de los medicamentos alternativos a avapritinib en los pacientes que son tratados en segunda línea de MSAv en el escenario actual se ha tomado de los datos del mercado español actual, facilitados por el CSUR de mastocitosis, así como los datos del estudio principal de avapritinib, donde un 21,3% de los pacientes evaluables no habían recibido midostaurina previa. El flujo de los pacientes teniendo en cuenta estas consideraciones es 22% midostaurina, 23% cladribina, 40 % elenestatinib/bezuclastinib (a través de EC o uso compasivo), 11 % gemtuzumab (a través de EC o uso fuera de indicación), y 2 % hidroxurea o PegINF- $\alpha$  aparecen en la Tabla 7 del Anexo.

Se calcularon los costes anuales para el primer, segundo y tercer año para los pacientes incidentes. Asimismo, se tuvieron en cuenta los 86 pacientes prevalentes candidatos a tratamiento a fecha de elaboración del IPT asumiendo las mismas tasas de retirada. Dado que la duración de tratamiento y la supervivencia con avapritinib es mayor que

las alternativas, el uso de avapritinib cambiará a largo plazo la prevalencia de pacientes en tratamiento. Para tener en cuenta esta consideración, se calculó el número de pacientes y el coste de tratamiento en el año en el que la población alcanzara su máxima prevalencia. Si la incidencia anual (A) y la duración media de tratamiento (r) se mantienen constantes, la prevalencia (P) eventualmente llegará a una cifra máxima, según la fórmula epidemiológica  $P = A * r$  (55). En el caso de avapritinib, la prevalencia máxima  $P = 32 * 2,768 \text{ años} = 89$  pacientes. En el escenario de tratamiento actual, un 23 % (n = 7 pacientes por año) reciben cladribina durante 6 ciclos, mientras que los demás tratamientos (midostaurina, elenestib/bezuclastinib, hidroxiurea, gemtuzumab, IFN- $\alpha$ , n = 25 pacientes nuevos por año) se administran hasta la progresión. La prevalencia máxima de pacientes con estos 4 tratamientos es  $P = 25 * 1,011 = 25$ .

A su vez, para evaluar la incertidumbre acerca de diversos parámetros que pueden alterar los resultados del caso base, se han realizado dos análisis de sensibilidad más en el impacto presupuestario:

- Análisis de sensibilidad 1: análisis de sensibilidad con carácter mínimo, donde se ha reducido el precio de avapritinib hasta un 75 %, asumiendo que este coste pudiera estar más cercano al coste de adquisición real teniendo en cuenta que el coste de las dosis 25, 50, 100, 200 mg son iguales.
- Análisis de sensibilidad 2: análisis de sensibilidad con carácter máximo, donde se elimina (de acuerdo a criterio clínico) de las intervenciones actuales en recaída la midostaurina, y siendo los porcentajes actuales de uso alternativas de: 48% elenestib/bezuclastinib (ensayo clínico o uso compasivo), 28% cladribina, 14% gemtuzumab y 5 % hidroxiurea y Peg-IFN $\alpha$ .

#### Resultados del análisis de impacto presupuestario:

La Tabla 8 del Anexo contiene los principales resultados del análisis para el caso base, donde se puede ver el coste de avapritinib de 25 M € para el primer año (sumando los costes del tratamiento de los pacientes prevalentes en 2.023 e incidentes) y 24 M € en el tercer año. Para los mismos pacientes si avapritinib no fuese incluida en la prestación farmacéutica, el coste anual del primer año es 7,6 M € (sumando los costes del tratamiento de los pacientes prevalentes en 2.023 e incidentes) y 4,59 M € en el tercer año. Por lo tanto, el impacto presupuestario incremental es 17,4M € en el primer año, subiendo hasta 19,5 M €.

En el escenario donde no quedaran pacientes prevalentes en el primer año por tratar, y el impacto derivara solo de la máxima acumulación de pacientes incidentes en tratamiento, el impacto presupuestario anual sería de 16,4M€.

Si el precio de avapritinib se reduce un 75 %, el impacto presupuestario en los tres primeros años se reduce de 56M

€ a - 0,6 M €. En el escenario de máximos donde no se contempla uso de midostaurina en recaída el impacto en los tres primeros años se incrementa de 56M € a 72 M €. En este escenario, si el impacto derivara solo de la máxima acumulación de pacientes incidentes en tratamiento, el impacto presupuestario anual sería de 18,73 M. Ver Tabla 9 del Anexo.

#### *Asunciones y limitaciones*

La comparación indirecta procede un estudio publicado en una revista *peer-review* aunque financiado por el TAC. La metodología de ajuste no ha logrado equilibrar entre los grupos de tratamiento todas las variables que pueden influir en los resultados. En el grupo de control se han utilizado medicamentos no autorizados en España, ni usados actualmente en la práctica clínica, lo cual limita la aplicabilidad externa de los mismos.

El análisis de coste-efectividad se ha elegido porque se desconocen si existen diferencias de calidad de vida incrementales entre avapritinib y las alternativas actualmente empleadas. Además, se desconocen las diferencias en EA, que no se han computado directamente. Por lo tanto, también se obvian ventajas, en particular, las relativas a la administración oral vs. parenteral. Esta asunción genera incertidumbre y podría suponer un sesgo en los resultados a favor del tratamiento, con EA más graves.

La inclusión de pacientes en la cohorte mejor terapia disponible se realizó desde enero 2009 (la publicación no especifica el cierre del período de reclutamiento). Esto se traduce en una menor exposición a tratamiento previo con iTK en la de mejor terapia disponible. Esta diferencia podría ser causa de sesgo en los resultados y genera una mayor incertidumbre en los resultados de la evaluación económica.

La inclusión de precios notificados para unos medicamentos (que son superiores a los pagados por el SNS) y precios financiados y de referencia (precio pagado por el SNS) produce incertidumbre en los resultados que estarán sesgados, en contra de la alternativa de tratamiento que incorpora los medicamentos en precio notificado.

La no inclusión de los costes y efectos de tratamientos tras la segunda línea por no estar autorizados y tener un coste marginal podría suponer un sesgo si en una alternativa de tratamiento se utilizan fármacos más efectivos que en la otra.

Respecto a la aplicación, el paquete de software utilizado no permite la realización análisis de sensibilidad probabilístico.

Asimismo, la medida de efectividad utilizada son los Años de Vida Ganados (AVG) y no los ajustados a calidad (AVAC) por lo tanto, cualquier comparación con umbrales de eficiencia debería tener en cuenta que los resultados de la ratio serían superiores si se mide en AVAC.

Por último, este estudio no tiene en cuenta ajustes de dosis, ya que además el coste de las dosis 50, 100 y 200 mg es

similar, al igual que no se han contemplado posibles interrupciones en el tratamiento.

## 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 MSAv tienen opciones de tratamiento muy limitadas. Aunque existen varias terapias disponibles, a día de hoy, la única terapia disponible y autorizada es la midostaurina y en menor medida, cladribina (que no tiene la indicación según FT). Ninguno de estos tratamientos es considerado curativo, ya que se asocian a respuestas parciales, poco sostenidas en el tiempo, y una importante toxicidad.

Avapritinib ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva, mastocitosis sistémica con una neoplasia hematológica asociada o leucemia de mastocitos, después de, al menos, un tratamiento sistémico.

Para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento, el TAC ha presentado los datos de dos estudios abiertos de un solo brazo, uno en fase I de búsqueda y escalado de dosis (*EXPLORER* <sup>(35)</sup>), y otro de fase II, principal (*PATHFINDER* <sup>(34)</sup>).

En el estudio principal, con una mediana de seguimiento de 12 meses, la TRG (RC + CRh + RP + MC) según los criterios modificados del IWG-MRT-ECNM fue del 59,6 % en la población evaluable con MSAv. Esta TRG era estadísticamente significativa y estaba por encima del valor del 28 % pre-especificado. La TRG fue variable en función del subtipo de enfermedad (62,5 % en MSA, 65,5 % en MS-NHA y 40 % en LM). Se reconoce el moderado beneficio en el subtipo LM debido al bajo número de pacientes incluidos en el EC, y el pronóstico tan desfavorable de estos pacientes, ya que, en la mayoría de los casos, tienen un tiempo de supervivencia de pocos meses o que evoluciona de forma no consistente <sup>(56)</sup>.

Las variables de tiempo hasta el evento (SLP y SG) no pueden tenerse en consideración ya que, por un lado, los datos aún no son los definitivos (los estudios aún están en curso), y aún más importante, no existe un comparador directo para su evaluación al ser estudios de un solo brazo. Sin embargo, globalmente, los resultados sugieren que el tratamiento con avapritinib puede representar un beneficio clínico, ya que la mediana de la DR no se alcanzó en la población evaluable en el momento del corte de datos (ni en el análisis posterior actualizado), y se podría estimar que tiempos de duración de tratamiento más prolongados están asociados a una mejora en el índice TRG. De especial interés es el hecho que los parámetros relacionados con la carga alélica de la mutación, en particular, el porcentaje y eliminación de mastocitos en MO, así como el porcentaje de triptasa sérica en sangre, y la reducción del volumen del

bazo mejoraron en un gran porcentaje de los pacientes tratados con avapritinib.

Las personas con MSAv suelen presentar una sintomatología, que varía desde síntomas más leves de urticaria, y enrojecimiento de la piel, hasta síntomas más graves como úlceras pépticas, hepato-esplenomegalia, y dolor óseo. Además, puede haber reacciones generalizadas anafilácticas. Toda esta sintomatología conlleva a problemas psicológicos de depresión, irritación y mal humor, problemas que también es necesario abordar. Es por ello, que se considera relevante, en los pacientes con MSAv tratados con avapritinib, la mejoría notificada en los síntomas y la calidad de vida.

La base de datos de seguridad es pequeña, y aún no se dispone de datos definitivos como para realizar asunciones de causalidad y estimaciones sobre los EA conocidos y los potenciales a largo plazo. Los EA descritos durante los EC, son similares a los ya conocidos con avapritinib en TEGI irreseccable o metastásico. La incidencia general de EA, incluyendo los serios (38,1 %) y los graves (de grado  $\geq 3$ ) fue elevada a la dosis de 200 mg y muy elevada a la dosis de 300 mg. En este sentido, cabe mencionar que, en la población incluida en la base de datos de seguridad, aunque parece ser representativa de la población objetivo, se observaron algunas diferencias iniciales en el historial médico entre las poblaciones de  $\geq 300$  mg y 200 mg de MSAv, lo que podría interpretarse como un mejor estado inicial en la población de 200 mg de MSAv y podría contribuir a la aparente mayor tolerabilidad de 200 mg en comparación con  $\geq 300$  mg. No obstante, se observaron los mismos tipos de EA en ambos grupos de dosis.

En general avapritinib se toleró de manera aceptable a la dosis de 200 mg una vez al día (dosis recomendada e indicada). En los estudios, se observó una elevada frecuencia de EA que llevo a reducciones de dosis (72,5 %) o interrupciones del tratamiento (66,7 %). Como una medida de minimización de riesgo se ha recomienda en FT realizar ajuste y reducción de dosis, sin embargo, no se ha proporcionado un estudio adecuado de disminución de dosis, ni se conoce la relación dosis-respuesta, en particular a bajas dosis (50-100 mg) para mantener un beneficio clínico. Los EA notificados más frecuentemente fueron de carácter hematológico e inflamatorio, tales como edema periorbitario y periférico, trombocitopenia y anemia. Además, algunos pacientes notificaron EA graves como hematoma subdural, y hemorragia gastrointestinal e intracraneal.

La anemia, la leucopenia y otras citopenias son características de MSAv que resultan de infiltrados densos de mastocitos dentro de la MO, y es de esperar, además, que avapritinib presente algo de toxicidad al ser su mecanismo de acción la inhibición de quinasas *KIT* <sup>(57)</sup>; y la fatiga es un síntoma común en estos pacientes, consecuencia entre otras cosas de estos problemas hematológicos <sup>(16)</sup>. Por otro lado, el edema periférico, y el edema periorbital, son resultantes de la inhibición de *KIT/PDGFR* $\alpha$ , demostrados por primera vez con el

tratamiento con imatinib<sup>(50)</sup>. En la MSAV, los mastocitos se acumulan en el tracto gastrointestinal, y provocan síntomas gastrointestinales (que incluyen, náuseas, diarreas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, e incluso hemorragias gastrointestinales) y se consideran debidos al propio curso de la enfermedad, y no tanto al tratamiento<sup>(58)</sup>, pero representan los principales motivos de morbi-mortalidad<sup>(59, 60)</sup>. Con avapritinib se notificaron tres muertes debidas a problemas gastrointestinales (hemorragia gástrica, gastritis erosiva y hemorragia intra-abdominal), y aunque, en todos los casos no se consideran relacionadas con el tratamiento, debido a la elevada incidencia de efectos gastrointestinales, y la gravedad de los mismos en algunos casos, se considera que es un tipo de EA que debe vigilarse y monitorizarse estrechamente. En cuanto a la hemorragia intracraneal, EA de especial interés, que ya se ha reportado con otros iTK en distintas indicaciones<sup>(61, 62, 63)</sup>, con el establecimiento de la dosis máxima a 200 mg y una monitorización de los niveles de plaquetas por encima de  $\geq 50 \times 10^9 /L$  antes del inicio del tratamiento, se puede el riesgo asociado de hemorragia intracraneal. Los efectos cognitivos (también reportados con avapritinib en su indicación en TEGI)<sup>(64)</sup> son un riesgo identificado importante, la incidencia fue de aproximadamente el 18,0 %. Los principales EA fueron trastorno cognitivo, deterioro de la memoria y estado confusional. Una gran proporción de los pacientes presentaba factores de confusión, como antecedentes neuropsiquiátricos o medicamentos con efecto depresor del SNC. Se desconoce exactamente el efecto causante de los efectos cognitivos, aunque parece que aumentan con la dosis y exposición, y el empeoramiento del estado cognitivo, es también una característica de la enfermedad que se ha reportado en estos pacientes. Recientemente se realizó un estudio donde se evaluaba el estado cognitivo de pacientes con AvMS, y se demostró que no había relación entre la variable que medía el estado mental y la concentración de triptasa sérica, la afectación de la piel y los síntomas generales evaluados de estado funcional<sup>(65)</sup>. En este estudio se concluía que puede ser posible que las disfunciones cognitivas estén relacionadas con la agresividad de la mastocitosis más que con la activación de mastocitos clonales. La evaluación del estado cognitivo en la primera visita y la revisión continuada de los clínicos (incluidos los oncólogos) para la detección temprana de los efectos cognitivos podrá fomentar las intervenciones tempranas, incluidas las modificaciones o interrupciones de dosis que pueden acelerar la mejora de los EA cognitivos. Se puede animar a los familiares, amigos y/o cuidadores a asistir a las visitas médicas para ayudar a identificar efectos cognitivos no informados o no reconocidos por el paciente, o cambios sutiles en el estado cognitivo del paciente.

Los pacientes con MSAV tienen opciones de tratamiento limitadas. Las terapias recomendadas actualmente incluyen midostaurina y de forma muy ocasional cladribina (esta última no tiene la indicación y se usa fuera de FT). Interferón alfa se ha utilizado, pero actualmente se encuentra en claro desuso. Imatinib (autorizado solo por la FDA para un pequeño subconjunto de pacientes adultos

con MSA sin mutaciones en D816V *KIT* o con mutación *KIT* desconocida) se utiliza de forma excepcional en esta subpoblación de pacientes. El único medicamento con indicación para MSAV es la midostaurina. En casos excepcionales, y fundamentalmente en población joven, el TPH alogénico ha logrado inducir RC de la enfermedad, especialmente en el subtipo MS-NHA<sup>(30, 31)</sup>. Para los pacientes que recaen, después de una primera línea de tratamiento, existen escasas opciones, y en particular, en el caso de la MS-NHA y la LM, el pronóstico después del fallo es muy malo y, en la actualidad, muchos pacientes no reciben una terapia de segunda línea.

A pesar de que midostaurina fue autorizada en 2017 en esta indicación, cladribina se sigue utilizando en pacientes que necesitan una reducción rápida del volumen de MC o tienen que interrumpir la midostaurina debido a problemas de toxicidad. Con cladribina, un antimetabolito, análogo sintético de la desoxiadenosina, la TRG alcanzada variaba de 40-72 %<sup>(66, 67, 68)</sup>. No obstante, hay que considerar que se trata de datos retrospectivos de respuesta, fuera de ensayos clínicos, e incluyen pacientes tratados con formas de MS no avanzada y los criterios de respuesta son heterogéneos y, en cualquier caso, mucho más laxos que los usados en los EC con avapritinib. En consecuencia, las tasas de respuesta global con cladribina pueden estar sobreestimadas. Por otro lado, cladribina produce una elevada mielosupresión y las infecciones oportunistas son comunes. En pacientes con MSAV refractario, podría combinarse la cladribina con iTK mediante un esquema de tratamiento combinado con dosis más bajas de ambos medicamentos<sup>(69)</sup>.

El INF- $\alpha$  o sus formas pegiladas, aunque actualmente muy en desuso, se ha utilizado en pacientes con una enfermedad de progresión lenta (en general pacientes mayores), donde no era necesaria la eliminación de la carga alélica de forma rápida, y en pacientes que cursaban con una enfermedad progresiva con fracturas múltiples y/o enfermedad ósea grave<sup>(70)</sup>. El INF- $\alpha$  consigue mejorar tanto los síntomas de la degranulación de los mastocitos como el componente infiltrativo y tisular, y puede mejorar la hepatoesplenomegalia y la densidad ósea. La tasa de respuesta está en torno al 20 %, pero no hay una dosis fija ni se ha establecido la duración del tratamiento<sup>(71, 72)</sup>. El tratamiento con IFN- $\alpha$  puede complicarse hasta en el 50 % de los pacientes debido a toxicidades, incluidos síntomas similares a los de la gripe, dolor óseo, fiebre, citopenias, depresión e hipotiroidismo, con una alta tasa de abandono. La administración concomitante de corticosteroides como prednisona (observaciones retrospectivas) podría mejorar su eficacia llegando a una mediana de hasta el 53 % de tasa de respuesta, con buena tolerabilidad<sup>(53)</sup>.

Las mutaciones activadoras de *KIT* se detectan en la mayoría de los casos de MS, siendo la más común D816V en *KIT*. Desde la aparición de iTK, la inhibición de *KIT* ha sido un enfoque atractivo a la hora de afrontar el tratamiento de la mastocitosis. Los estudios iniciales mostraron que sólo los raros casos D816V *KIT* negativos respondían a los iTK de primera generación como imatinib

o nilotinib. El desarrollo de nuevos iTK, como midostaurina o avapritinib, con actividad contra los mastocitos portadores de la mutación D816V de *KIT*, han mejorado el arsenal terapéutico para los pacientes con esta enfermedad tan grave.

Con imatinib se han realizado distintos estudios tanto de carácter prospectivo como retrospectivo<sup>(73, 74, 75, 76)</sup>, donde la TRG variaba de 18-29 %, con ausencia de eficacia en los pacientes con la mutación D816V *KIT*<sup>(47, 49)</sup>. Sin embargo, en otros estudios de casos aislados, la eficacia de imatinib se ha demostrado de manera independiente a la mutación utilizando criterios de respuesta no estandarizados<sup>(50, 77)</sup>. De manera generalizada, las RC en los estudios con imatinib, no han sido muy frecuentes. Imatinib se tolera bien, en un 20 % de los pacientes se han notificado toxicidades hematológicas de grado 3-4 que se han resuelto al interrumpir el tratamiento<sup>(48, 49, 50, 51, 78, 79)</sup>. Por lo que en base a todos estos estudios, se podría decir que, en pacientes sin la mutación D816V *KIT* (pacientes con mutaciones *KIT* sensibles, exones 8-11), mutaciones que son muy raras en MSAv el beneficio de imatinib parece ser favorable, aunque parece que el beneficio no solo depende de la presencia o no de la mutación D816V *KIT*, sino del perfil citogenético y reordenamiento de receptor *PDGFRα* (receptor del factor de crecimiento de plaquetas) (también poco frecuente en pacientes de MSAv) de los MC<sup>(48, 49, 50, 51, 80, 81, 82)</sup>.

Midostaurina es un inhibidor multikinasa de varios receptores TK (FLT3, *KIT* PDGFR, VEGFR-2 (receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular), las serinas de la familia proteína quinasa C (PKC) y los receptores *KIT* con mutación D816V. Midostaurina ha demostrado su eficacia en MSAv a través del EC de fase II, no aleatorizado, abierto, de un solo brazo y multicéntrico<sup>(83, 43)</sup>. Los pacientes recibieron midostaurina oral a dosis de 100 mg dos veces al día en 6 ciclos continuados de 4 semanas. Las tasas de respuesta se evaluaron según los criterios de Valent y Cheson modificados, y un comité de expertos del estudio validó las respuestas. En el ensayo principal D2201<sup>(84)</sup>, en los pacientes evaluables, con una mediana de seguimiento de 26 meses, la TRG fue del 60 % (IC 95 %: 43-75), con un 45 % de respuestas mayores y 15 % de respuesta parcial. La TRG en pacientes con MSA fue del 75 %, con MS-NHA fue del 58 % y en LM del 50 %. La mediana de la DR fue de 12,7 meses en pacientes con MS-NHA, no alcanzándose en el resto de subtipos de MSAv. La mediana de la SLP fue de 14,1 meses y la mediana de la SG fue de 28,7 meses. Se observó reversión de daño orgánico en todos los hallazgos C. En lo que se refiere a parámetros relacionados con la carga alélica de la mutación, se observó un 57 % disminución de la infiltración medular  $\geq 50$  %, y alrededor del 60 % de los pacientes demostraron un descenso  $\geq 50$  % en los niveles de triptasa sérica. Con respecto a las variables relacionadas con la calidad de vida, las puntuaciones totales y las sub-puntuaciones de angustia física, psicológica y global en la *Escala de Evaluación de Síntomas del Memorial (Memorial Symptom Assessment Scale)* y las puntuaciones compuestas físicas y mentales en el índice *SF-12* mostraron

una mejora significativa con midostaurina. Este medicamento también presentó una elevada toxicidad, las modificaciones de dosis (interrupción y ajuste) debido a EA graves ocurrieron en el 31 % de los pacientes. Los EA graves que conllevaron más frecuentemente ( $\geq 5$  %) a la modificación de dosis fueron náuseas y vómitos y los que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron del 9,2 % (los más frecuentes, neutropenia febril, náuseas, vómitos y derrame pleural). Los EA más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, edema periférico, fatiga, pirexia y epistaxis. Los EA graves más frecuentes son neutropenia febril, y otros efectos hematológicos como anemia, trombocitopenia, que normalmente se han manifestado en los pacientes que ya presentaban citopenias basales<sup>(85, 86)</sup>. Así con todo, midostaurina, según los resultados del estudio principal, parece que podría presentar una buena actividad antitumoral, pero no están claros sus beneficios en las tasas de respuesta (ya que a diferencia de lo observado con avapritinib, no se asoció con RC), y supervivencia, dadas las limitaciones de los EC presentados sin comparador. Otros EC posteriores confirmaron estos resultados a nivel de eficacia, incluyendo la DR y SG, así como los EA más frecuentes<sup>(87, 88)</sup>. Se ha estudiado también el impacto de posibles mutaciones adicionales en los MC (como S/A/R), y midostaurina demostró también la eficacia en estos subgrupos genéticos, aunque la eficacia era más baja<sup>(89)</sup>.

La experiencia del TPH alogénico sigue siendo muy limitada en esta enfermedad. En un estudio retrospectivo publicado en el año 2014, los donantes eran HLA idénticos (n = 34), no relacionados (n = 17), de sangre de cordón umbilical (n = 2), HLA-haploidénticos (n = 1) o desconocidos (n = 3). En este estudio con 57 pacientes con una mediana de edad de 46 años, se observaron respuestas en 40 pacientes, con RC en 16 pacientes (28 %). La SG a los 3 años fue del 57 %, del 74 % para los pacientes con MS-AHN, del 43 % para aquellos con MSA y del 17 % para aquellos con LM. El factor de riesgo más importante para una SG deficiente fue presentar LM<sup>(30, 31)</sup>. Así, el trasplante alogénico se recomienda principalmente en los casos en los que el TPH está indicado por la neoplasia hematológica asociada a la MS.

Para finalizar, existen nuevos inhibidores multikinasa/*KIT* de segunda generación con resultados prometedores *in vitro*, como ripretinib<sup>(90)</sup>, BLU-263 o elenestínib<sup>(91)</sup>, o bezucastinib<sup>(92)</sup>, y su efectividad a largo plazo se valorará en EC apropiados que se encuentran en curso (*NCT02571036* para ripretinib, *NCT05609942* para BLU-263, *NCT04996875* para bezucastinib). Otros tratamientos con un mecanismo de acción diferente a los iTK, como anticuerpos de antígenos de superficie (CD25, CD30, CD33, CD52, CD123, singlec-8) o inhibidores de vías de señalización intracelular (JAK-STAT, PI-3-KINASA, BCL-2) están en desarrollo<sup>(93)</sup>.

En la actualidad, con las terapias disponibles, lo más difícil ha sido proporcionar evidencia de reducción de carga alélica de la mutación de MC, y como consecuencia, la mejora en los síntomas de daño orgánico ha sido el punto

final utilizado como variable principal. Las terapias actuales mejoran el daño orgánico aproximadamente de un 35 % a 70 % (según los nuevos criterios actualizados de consenso para el diagnóstico y clasificación de las enfermedades mastocitarias) <sup>(94)</sup>, pero estas respuestas a menudo no son duraderas y la RC es rara. Midostaurina es el principal tratamiento sistémico inicial, y cladribina, INF- $\alpha$ , e imatinib podrían ser efectivos en algunos pacientes, pero rara vez se logran RC y el alivio de los síntomas que proporcionan suele ser transitorio, con respuestas no sostenidas en el tiempo.

Avapritinib es un medicamento con un mecanismo de acción parecido al de su alternativa directa, midostaurina (que está autorizado en pacientes con MSA, MS-NHA, o LM), pero avapritinib está indicado para el tratamiento de estos pacientes, después de, al menos, una línea de tratamiento sistémico (es decir, en pacientes, que ya han recibido otro tratamiento en primera línea). En lo que respecta a otras opciones de tratamiento, avapritinib es muy diferente al resto de las mismas. Se considera que es un inhibidor más potente de D816V *KIT* frente a otras enzimas TK, y más selectivo en comparación con otros iTK <sup>(95, 96)</sup>. En general, en ausencia de un ECA con comparador apropiado, una comparación indirecta de las TRG entre el estudio principal de midostaurina, y el principal de avapritinib, aunque no está exento de muchas limitaciones, proporciona información sobre la eficacia de avapritinib, sin embargo, no hay que olvidar que, avapritinib es un medicamento que, por el momento, solo está autorizado en segunda línea. Además, la validez de comparar los TRG teniendo en cuenta que en el ensayo para avapritinib se han utilizado los criterios modificados mIWG-MRT-ECNM, que son diferentes de los utilizados en el EC de la midostaurina, más estrictos para el caso de avapritinib, es bastante cuestionable. Por ello, durante la evaluación de autorización de avapritinib se solicitó al TAC que proporcionara un análisis donde la respuesta en los pacientes tratados con avapritinib se evaluase de acuerdo con criterios IWG-MRT-ECNM sin modificar. El TAC proporcionó los análisis solicitados de la TRG para avapritinib en comparación con la TRG observada para midostaurina. Se encontró que la TRG para avapritinib era estadísticamente significativa y superior al límite del 28 % (los datos crudos no están publicados en el EPAR). Sin embargo, no se dispone de datos comparados de otros parámetros importantes tales como la DR, la carga tumoral, *hallazgos C* de fallo orgánico, o efectos sobre la calidad de vida.

En cuanto al estudio retrospectivo presentado por el TAC de <sup>(40)</sup>, en este estudio se realizaron comparaciones ajustadas por covariables y factores de confusión (utilizando datos individuales de pacientes), del tratamiento con avapritinib frente al tratamiento con la mejor terapia disponible (principalmente con midostaurina y cladribina, en segunda línea los porcentajes fueron del 49,2 % y 30,5 % respectivamente). Esta comparación indirecta de *Reiter et al.*, en lo que se refiere al abordaje estadístico de la misma, se puede considerar adecuada, porque está basado en el método IPTW (*Inverse-Probability of Treatment-*

*Weights*) que considera el peso de cada co-variable a la hora de ajustar y no se pierden datos en el ajuste, y además en este caso, los pesos se han truncado en el caso de datos *outliers*. Sin embargo, solo se debería de tener en cuenta los datos de las variables primarias, no del resto ya que no fueron ajustadas frente a multiplicidad, por lo que habría que considerarlas de forma descriptiva muy exploratoria. Además, en este caso la variable principal del análisis de comparaciones indirectas fue la SG, variable que no es la que se utilizó en el estudio principal con avapritinib, la TRG, lo cual no es lo ideal, a pesar de ser clínicamente relevante. Por otro lado, la cohorte de la mejor terapia disponible no se corresponde exactamente con la indicación evaluada en este IPT ya que hay ciertas diferencias basales en las poblaciones. Entre las cuales, hay que mencionar que, entre los 176 pacientes que reciben avapritinib, sólo el 62,5 % había recibido tratamiento previo. Y en el caso de la cohorte mejor terapia disponible sólo el 46,8 % de los 141 pacientes había recibido tratamiento previo; así existe un porcentaje mayor de la población de la cohorte de mejor terapia disponible que no ha recibido terapias previas (53,2 %) frente a la cohorte de avapritinib (37,5%). Por otro lado, la inclusión de pacientes en la cohorte mejor terapia disponible se realizó desde enero 2009, lo cual incluye pacientes diagnosticados desde hace mucho tiempo, y esto se traduce en porcentajes de pacientes que han sido tratados en menor manera con iTK, y en mayor porcentaje con terapia citoreductiva (en los estudios con avapritinib la terapia con iTK era la más utilizada en primera línea, 52,3 % frente a un 18,8 % con terapia citoreductiva; en la cohorte de pacientes con la mejor terapia disponible, estos porcentajes fueron del 22,5 % y del 27,5 %, respectivamente). Teniendo todo esto en cuenta, se observó un beneficio significativo de avapritinib en la mediana de SG (variable principal ajustada frente a multiplicidad) en los pacientes que recibieron avapritinib, lo cual incluye a pacientes naïve, en primera línea (HR = 0,48; IC 95 %: 0,29; 0,79). Los datos en el subgrupo 3 (pacientes que han recibido al menos una terapia previa sistémica y que iniciaron avapritinib a una dosis  $\leq$  200 mg) o los del subgrupo 4 (los que recibieron avapritinib a una dosis de 200 mg, que sería la población más relevante según indicación de dosis en FT), también demostraron ese beneficio en la mediana de la SG de forma estadísticamente significativa (subgrupo 3, HR = 0,34, IC 95 %: 0,17; 0,69; y subgrupo 4, HR = 0,37, IC 95%: 0,18; 0,75, respectivamente). En otras subpoblaciones no se observó un beneficio significativo de avapritinib frente a la mejor terapia disponible (subpoblaciones de seguridad, y los pacientes con respuestas evaluables). Para finalizar, aunque la mediana de SG parece mejor para avapritinib frente a la mejor terapia disponible, no puede inferirse, de estas comparaciones, que avapritinib proporcione una mejor mediana en la SG frente a midostaurina. Los datos de otras variables secundarias, en particular la DR y la reducción máxima de los niveles de triptasa sérica se consideran de soporte, ya que no están ajustados por multiplicidad. Los resultados en estas variables secundarias indicaron un beneficio a favor de avapritinib, aunque no se dispone de

los datos de subgrupos, en pacientes que hubieran recibido al menos una terapia sistémica previa.

Por otro lado, existe un estudio que compara la eficacia relativa de avapritinib frente a midostaurina en pacientes con MSAV<sup>(97)</sup>. *Pilkington et al.* es una comparación indirecta que solo presenta los datos de pacientes individuales para avapritinib, y agrupados para midostaurina. Ambos medicamentos no tienen un comparador común, ni tan siquiera un brazo placebo. En este caso se realiza un ajuste por MAIC (*Matching-Adjusted Indirect Comparison*), para poder trabajar con los datos individuales de avapritinib y los agrupados de midostaurina. A nivel metodológico, esta comparación no tiene en cuenta los factores pronósticos u otros factores de confusión que puedan estar afectando a la cohorte de midostaurina. Además, en este tipo de ajuste, existen datos faltantes, que no se han ajustado, no se trabaja con la base de datos completa. Otra limitación de la comparación indirecta, es que se compara la SG como variable principal, y a pesar de ser la más relevante a nivel clínico, no es la variable principal de los estudios principales. Se llevaron a cabo comparaciones indirectas ajustadas para la SG, la TRG y la remisión completa. La revisión sistemática de la literatura identificó los EC *EXPLORER* y *PATHFINDER* (que investigan avapritinib, con datos aislados de pacientes) y los estudios, D2201 y A2213 (que investigan midostaurina, con datos agrupados de pacientes, el estudio principal solo es D2201, A2213 es un estudio de soporte, aunque las dosis utilizadas son las mismas). El cociente de riesgos (HR) ajustado del tratamiento con avapritinib frente al tratamiento con midostaurina para la SG (variable principal), variaba de 0,37 a 0,67 en función del método y la población utilizada en el análisis. Los análisis de sensibilidad que solo usaron datos de *PATHFINDER* (ensayo principal) fueron consistentes con los análisis primarios (HR = 0,51), lo que demuestra que la agrupación de poblaciones probablemente no tuvo un impacto considerable en los resultados. Pero, no se dispone de los datos del estudio *PATHFINDER* en la población que había recibido terapia previa. A pesar de la evaluación de los resultados en el subgrupo de pacientes en tratamiento con avapritinib que había recibido terapia previa (análisis agrupado de ambos ensayos, no en la población *PATHFINDER*), una de las principales limitaciones de este estudio es que no se dispone de los datos individuales de pacientes que habían recibido un tratamiento previo en los estudios con midostaurina, por lo que se consideró los datos agrupados de los dos estudios, y se ha asumido que el efecto del tratamiento con midostaurina es igual en los pacientes que habían recibido terapia previa como en los que no. En lo que se refiere a las variables secundarias evaluadas, el cociente de probabilidades ajustado (*Odds Ratio*, OR) para la TRG variaba de 2,37 a 5,67. Para la tasa de remisión completa, es difícil extraer conclusiones debido al limitado número de pacientes que alcanzaron la misma a lo largo de los diferentes estudios, el OR variaba de 9,56 a 18,53 con IC muy amplios. Los resultados sugieren que avapritinib tiene el potencial de mejorar la TRG y, en consecuencia, la SG en comparación con midostaurina, pero este estudio presenta múltiples limitaciones, la principal, tal y como se

ha comentado es que los pacientes tratados tras una primera línea con midostaurina, no están disponibles, por lo que solo se tiene el dato de la comparación en los pacientes en primera línea, lo cual no sería de interés en este borrador de IPT, cuya indicación es para segunda línea. Por lo que el uso de esta comparación indirecta, en la parte clínica, carece de interés, ya que no tenemos los datos para segunda línea de tratamiento<sup>(97)</sup>.

Así con todo, las dos comparaciones indirectas, no están exentas de sesgos, heterogeneidad de poblaciones, diferencias metodológicas y de efectos entre subgrupos, por lo que, deben de interpretarse con cautela.

Con respecto a la seguridad comparada, por el momento no existe ningún estudio de comparación directa o indirecta ni frente a midostaurina, ni frente al resto de tratamientos utilizados. En los EC con midostaurina o avapritinib se refirieron interrupciones del tratamiento o reducciones de dosis debido a EA (parece algo más elevado en el caso del avapritinib). En ambos casos hubo EA del tipo hematológico con algunos EA diferenciales en cada caso (midostaurina con EA gastrointestinales y neutropenia; y avapritinib con EA como hematoma subdural, hemorragia, hemorragia intracraneal y efectos en la función cognitiva). Así, en lo que se refiere a seguridad, la decisión terapéutica final deberá de tomarse tras llevar a cabo una evaluación individualizada y personalizada de cada paciente, y tras tener en cuenta el perfil de seguridad y EA específicos de cada tratamiento.

Como característica diferencial, la posología en forma de comprimidos orales diarios con avapritinib puede resultar una ventaja a nivel de adherencia terapéutica, y además avapritinib solo requiere una toma al día (un comprimido).

Para finalizar, cabe mencionar que la eficacia y seguridad de avapritinib a largo plazo, se determinará a través de la experiencia post-comercialización. En la actualidad, en la indicación solicitada, los datos de seguimiento se limitan a una mediana de seguimiento de 9,9-20,7 meses, y para los pacientes que fueron incorporados más tardíamente a los estudios, aún existe incertidumbre y es necesaria una evaluación más prolongada. Así con todo, incluso si el seguimiento es corto en muchos pacientes, y la mediana de la DR no se ha alcanzado, los datos de eficacia actualmente disponibles muestran que el tratamiento con avapritinib en MSAV después de una terapia sistémica, ha resultado clínicamente relevante, ya que se ha observado una mejoría en los síntomas y el control de la enfermedad.

Aunque, avapritinib presenta una elevada toxicidad, el perfil de seguridad es manejable desde el punto de vista clínico, a la dosis de 200 mg y supone una alternativa de tratamiento autorizada con un beneficio clínico demostrado en pacientes con MSAV previamente tratados con una terapia sistémica.

En base a toda la documentación e información disponible, y tras haber consultado a clínicos especialistas en el manejo de la MSAV en nuestro país, midostaurina es el medicamento más utilizado en primera línea, al ser el único tratamiento autorizado (y comercializado en España) en

esta indicación. En segunda línea, después de midostaurina, a día de hoy, hasta que avapritinib esté a disposición de los pacientes, cladribina podría ser otra opción a considerar debido a la experiencia en su uso. Avapritinib, en los EC, no ha demostrado diferencias entre los subgrupos de pacientes con un tratamiento previo de midostaurina frente a los que no, si bien estos resultados deben interpretarse con cautela debido al bajo número de pacientes incluido en el subgrupo sin tratamiento previo con midostaurina. Por otro lado, el uso de cladribina en segunda línea, no siempre es lo más utilizado, pudiendo considerarse en el mismo nivel otros medicamentos en EC o mediante uso compasivo. Así, avapritinib sería la opción preferida de tratamiento frente a cladribina, en pacientes que han presentado fallo de respuesta al tratamiento sistémico con midostaurina, o intolerancia al mismo. Si cladribina es el medicamento utilizado en primera línea, la opción de tratamiento en principio sería avapritinib, en base a los resultados previamente mencionados en los párrafos anteriores, y porque este medicamento dispone de la autorización después de un primer tratamiento sistémico.

Globalmente los porcentajes de uso de estos tratamientos en segunda línea en nuestro país, y de acuerdo a las recomendaciones del CSUR de Mastocitosis serían aproximadamente 80 % avapritinib, 10 % elenestinin/bezuclastinin (a través de EC o uso compasivo), 6 % cladribina, 3 % gemtuzumab (a través de EC o uso compasivo), 1 % hidroxurea o INF- $\alpha$ .

Los resultados de la comparación indirecta <sup>(41)</sup> sugieren que avapritinib tiene el potencial de mejorar la SG en comparación con la mejor terapia disponible (HR 0,37; IC 95%: 0,18-0,75). Asimismo, la comparación indirecta sugiere que la duración de tratamiento con avapritinib es mayor que el tratamiento actual (HR 0,36; 0,26 a 0,51), y, por lo tanto, se traduce a un mayor coste medio por paciente, si bien estos últimos resultados han de entenderse como descriptivos. A partir de estos datos, el modelo de “supervivencia partida” de 144 meses, estima una diferencia en SG media de 2,7 años, una diferencia en coste medio de 385.640 € por paciente, y una RCEI superior a 142.827 €/AV ganado. El impacto presupuestario ascenderá hasta 16,4M € anuales cuando no existan pacientes prevalentes por tratar y los pacientes incidentes alcancen su máxima prevalencia. Sin embargo, al tratarse de estudios de fase I y II de un seguimiento corto, una muestra pequeña, la falta de un comparador, y la falta de transferibilidad del estudio clínico a nuestro entorno clínico, estas estimaciones deben interpretarse con cautela.

## CONCLUSIÓN

Avapritinib está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con Mastocitosis Sistémica Agresiva (MSA), Mastocitosis Sistémica con una Neoplasia Hematológica Asociada (MS-NHA) o Leucemia Mastocítica (LM), después de, al menos, un tratamiento sistémico.

Los pacientes evaluables del estudio principal *PATHFINDER* debían de cumplir los criterios mIWG-MRT-ECNM. En el estudio principal (fase II, abierto, de

un solo brazo, no aleatorizado, sin estratificación y en curso), con una mediana de seguimiento de 12 meses, la variable principal TRG fue del 59,6 % en todos los pacientes del MSAv; y esta TRG fue más elevada en los subgrupos MSA, MS-NHA y más baja en el subgrupo LM, que presenta un peor pronóstico y supervivencia a largo plazo. La variable secundaria, DR no se alcanzó en la población evaluable, lo cual puede ser un indicativo positivo de duración del tratamiento a largo plazo. El efecto en otras variables secundarias como la SLP o la SG, es difícil de interpretar por ser datos inmaduros, y tratarse de un estudio sin control. De especial interés son los parámetros relacionados con la carga alélica, así como la sintomatología y la calidad de vida donde se demostró el beneficio de avapritinib. A pesar de la relevancia clínica y magnitud de los resultados, este estudio está asociado a ciertas limitaciones, específicamente el diseño de un solo brazo y la falta de un control, lo cual contribuye a cierta incertidumbre en los resultados.

En cuanto al perfil de seguridad, avapritinib presenta una tolerabilidad aceptable a la dosis recomendada de 200 mg diarios. La mayoría de los pacientes requieren interrupciones temporales de dosis o reducciones de dosis, pero los abandonos del tratamiento por toxicidad se han reportado en torno al 18,5 % en los pacientes que recibieron la dosis recomendada de 200 mg. La dosis recomendada, junto con las reducciones de dosis e interrupciones temporales permiten un manejo aceptable de las toxicidades previstas y descritas en la FT. Los principales EA notificados fueron hematológicos (que obligan a la monitorización de plaquetas en sangre), y de forma diferencial (con respecto a la otra indicación de avapritinib en TEGI irreseccable o metastásico) se han notificado la hemorragia intracraneal y los efectos en la función cognitiva, EA que deberán ser convenientemente evaluados.

Las comparaciones indirectas llevadas a cabo sugieren que la respuesta con avapritinib es mayor y más duradera que las otras opciones terapéuticas disponibles, y esto podría traducirse en un mayor beneficio en términos de SG. No obstante, la mediana de seguimiento es muy reducida para algunos pacientes en el caso del avapritinib, y las comparaciones indirectas tienen muchas limitaciones metodológicas, por ello no pueden servir como base única para el posicionamiento terapéutico de las distintas alternativas.

Los pacientes con mastocitosis sistémica avanzada sufren una enfermedad poco prevalente, muy agresiva, y tienen limitadas opciones de tratamiento. Requieren de tratamientos efectivos que permitan una respuesta prolongada, con control de los síntomas que conducen a fallo orgánico, contribuyendo así a mejorar su calidad de vida a expensas de pocos efectos secundarios. Hasta que existan más datos disponibles de su eficacia y seguridad a largo plazo, y comparada con otras alternativas terapéuticas, avapritinib se presenta como la principal opción de tratamiento autorizada, en monoterapia para una



población adulta con mastocitosis sistémica avanzada después de un tratamiento sistémico previo.

Teniendo en cuenta los resultados del análisis farmacoeconómico, avapritinib muestra una ratio coste efectividad incremental de 142.827€ por año de vida ganado y un impacto presupuestario de 16,4 M € anuales. Al utilizarse como fuente de datos los estudios de fase I y II, que tienen un seguimiento corto, una muestra pequeña, ausencia de un comparador, y la falta de transferibilidad del estudio clínico a nuestro entorno clínico, estas estimaciones deben interpretarse con cautela hasta la obtención de nuevos datos clínicos.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia**

**Nodos de la red REvalMed: Nodo de Hematología Oncológica**

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

Los Laboratorios Titulares cuyos principios activos estén citados en el IPT, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Asociación de Economía de la Salud, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Federación Española de Enfermedades Raras y la Asociación Española de Mastocitosis han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

## ANEXO I

**Tabla 1. “Hallazgos B y C” en la Mastocitosis Sistémica (Fuente: <sup>98</sup>).**

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

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

**Tabla 2. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.**

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES	
Nombre	Avapritinib
Presentación	Comprimidos recubiertos con película
Posología	La dosis inicial recomendada es de 200 mg por vía oral una vez al día (un único comprimido), con el estómago vacío. Esta dosis de 200 mg una vez al día es también la dosis máxima recomendada que no debe superarse. El tratamiento debe continuar hasta que se produzcan progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. 4 No se recomienda el tratamiento con avapritinib en pacientes con un recuento plaquetario $<50 \times 10^9/L$ . Si no puede evitarse el uso concomitante de un inhibidor moderado de CYP3A, la dosis inicial de avapritinib debe reducirse de 200 mg a 50 mg por vía oral una vez al día. Seguir la FT <sup>(32)</sup> sobre recomendaciones para la interrupción, reducción y suspensión de la dosis en función de EA.
Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA), mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA) o leucemia mastocítica (LM) después de, al menos, un tratamiento sistémico.
Efectos adversos	Los EA más frecuentes fueron: edema periorbitario (38 %), trombocitopenia (37 %), edema periférico (33 %) y anemia (22 %). Los EA graves más frecuentes fueron: hematoma subdural (2 %), anemia (2 %) y hemorragia gastrointestinal (2,4 %) e intracraneal (2,4 %).
Conveniencia	No se recomienda el ajuste de la dosis para pacientes de 65 años o más, insuficiencia hepática leve o moderada, e insuficiencia renal leve o moderada. Se debe informar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. No hay datos relativos al uso de avapritinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Las mujeres en edad fértil y los varones con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 1 mes después de la última dosis. Como no puede descartarse que cause EA graves en los lactantes, se debe suspender la lactancia durante el tratamiento y al menos durante 2 semanas después de la dosis final. Puede causar reacciones adversas, como efectos en la función cognitiva, que afectan a la capacidad de concentrarse y reaccionar, que pueden influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los comprimidos deben tomarse enteros con un vaso de agua, con el estómago vacío al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida. Debe evitarse el uso concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Avapritinib es un inhibidor de gp-P, BCRP, MATE1, MATE2-K y BSEP in vitro. Por lo tanto, avapritinib tiene el potencial de alterar las concentraciones de sustratos de estos transportadores administrados de forma concomitante.
Otras características diferenciales	Un estudio de fototoxicidad <i>in vitro</i> en fibroblastos de ratón 3T3, así como un estudio de fototoxicidad en ratas pigmentadas, demostraron que avapritinib tiene un ligero potencial de fototoxicidad.

**Tabla 3. Resumen de eficacia de los pacientes con MSAv que recibieron al menos un tratamiento sistémico previo en el estudio principal *PATHFINDER* (datos de corte procedentes del análisis del 20 de abril de 2021). Tratamiento con 200 mg de avapritinib.**

	Total	Distintos subtipos de MSAv		
		MSA	MS-AHN	LM
Número de sujetos evaluables según criterios CRC	47	8	29	10
<b>Variable principal</b>				
TRG <sup>a</sup> según criterios mIWG-MRT-ECNM, n (%)	28 (59,6)	5 (62,5)	19 (65,5)	4 (40,0)
IC 95 %	(44,3-73,6)	(24,5-91,5)	(45,7-82,1)	(12,2-73,8)
<b>Variables secundarias según criterios mIWG-MRT-ECNM</b>				
RC+RCh+RP, (%)	51,1	62,5	55,2	30,0
IC 95 %	(36,1-65,9)	(24,5-91,5)	(24,5-91,5)	(6,7-65,2)
Criterios mIWG-MRT-ECNM desglosados, n (%)				
RC	1 (2,1)	0	1 (3,4)	0
RCh	4 (8,5)	2 (25,0)	2 (69,0)	0
RP	4 (40,4)	3 (37,5)	13 (44,8)	3 (30,0)
MC	4 (8,5)	0	3 (10,3)	1 (10,0)
DR <sup>b</sup> , n (mediana en meses)	28 (NA)	5 (NA)	19 (NA)	4 (NA)
IC 95 %	(NE-NE)	(NE-NE)	(NE-NE)	(NE-NE)
Tasa de DR a los 12 meses, %	100,0	100,0	100,0	100,0
Tasa de DR a los 24 meses, %	85,6	NE	83,3	NE
TRR n (mediana en meses)	28 (1,94)	5 (2,30)	19 (1,94)	4 (3,60)
(Mín., máx.)	(0,5-12,2)	(1,8-5,5)	(0,5-5,5)	(1,7-12,2)
TRR RC/RCh, n (mediana en meses)	28 (3,71)	5 (2,76)	19 (5,59)	4 (NE)
(Mín., máx.)	(1,8-14,8)	(1,8-3,7)	(1,8-14,8)	(NE-NE)

IC = Intervalo De Confianza; TRG = Tasa de Respuesta Global; RC = Remisión Completa; RCh = Remisión Completa con recuperación parcial de los recuentos en sangre periférica; RP = Remisión Parcial; MC= Mejoría Clínica; DR = Duración de la Respuesta; TRR = Tiempo de Tratamiento hasta la Respuesta; NA = No Alcanzado; NE = No Estimable.

**a** La TRG según los criterios modificados IWG-MRT-ECNM se define como aquellos pacientes que hayan alcanzado RC, RCh, RP o MC (RC + RCh+ RP + MC).  
**b** La mediana y el IC 95 % se basan en el método de Kaplan-Meier.

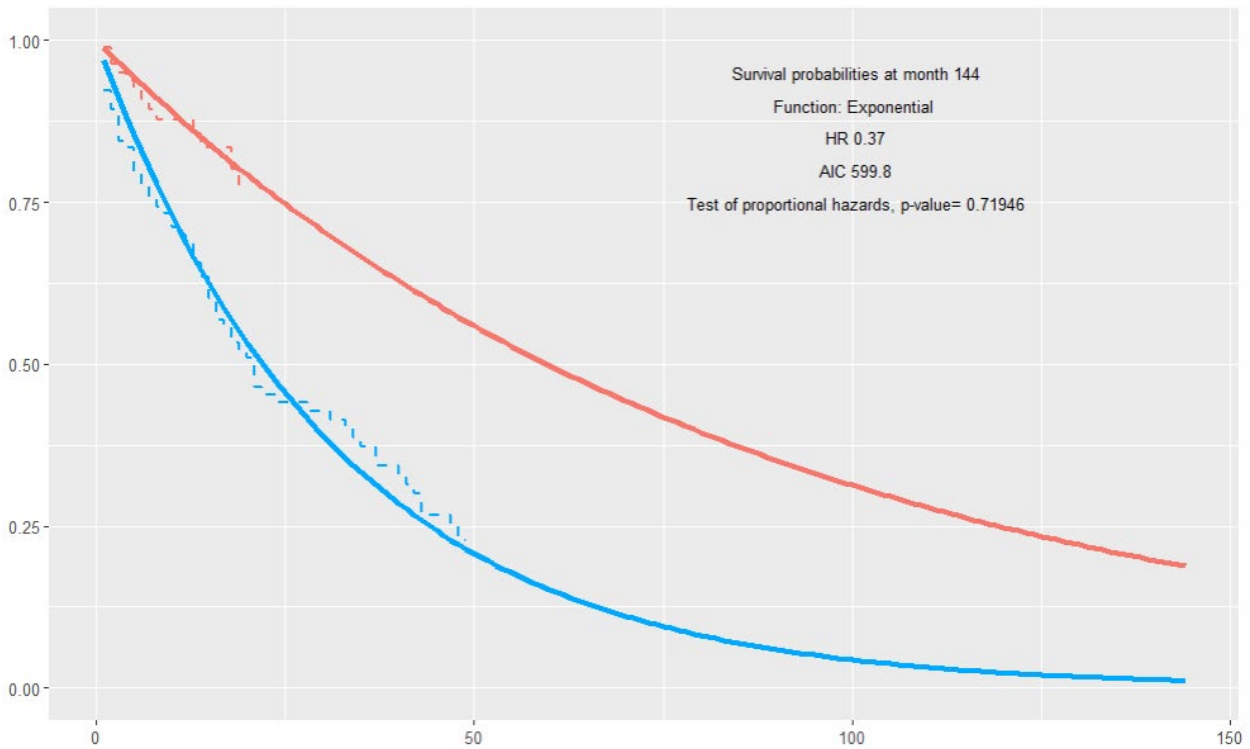
**Tabla 4. Análisis de costes de avapritinib y tratamientos utilizados en la Mastocitosis Avanzada.**

<b>COSTES* ALTERNATIVAS UTILIZADAS EN LA MASTOCITOSIS AVANZADA</b>						
Principio activo	Cladribina: Litak 2 mg/ml	Gemtuzumab: Mylotarg 5 mg, 1 vial	Hidroxiurea: Hydrea	Interferón alfa 2a PEG: Pegasys 180 mcg	Midostaurina: Rydapt 25 mg c/56	<b>Avapritinib: Ayvakit</b>
Posología	0,14 mg/kg días 1-5 hasta 9 ciclos	6mg/m2 día 1 3mg/m2 día 21	30 mg/kg en síndrome mieloproliferativos	26 mcg (DDD) (180 mcg/semana)	100 mg por vía oral dos veces al día	<b>200 mg por vía oral una vez al día</b>
Dosis diaria estimada	9,8 mg días 1-5	NA	2 gramos/día	26 mg	200 mg/día	<b>200mg/día</b>
Coste (€) día**	52,86	NA	0,77	27,35	953,39	<b>611,30</b>
Coste neto día***	52,86	NA	0,66	23,24	915,25	<b>586,85</b>
Coste tto 30 días	1.585,85	NA	19,67	697,34	27.457,5	<b>17.605,48</b>
Coste año****(€)	9.515,1(6 ciclos)	34.560	239,68	8.490,15	334.295	<b>214.346,7</b>
<b>Coste diferencial vs. avapritinib/año (€)</b>	<b>-204.831,6</b>	<b>-179.786,7</b>	<b>-214.107,02</b>	<b>-205.855,85</b>	<b>+119.948,36</b>	
<p>*paciente de 70kg y 1,70 m<sup>2</sup>  **coste derivado del precio notificado.  *** coste derivado del precio notificado + deducción, si aplica.  ****1 año = 52 semanas  El coste de cladribina está estimado a través de los precios de referencia de la OPR 2021: Orden SND/1308/2021, de 26 de noviembre, por la que se procede a la actualización en 2021 del sistema de precios de referencia de medicamentos en el SNS de Salud. La posología de gemtuzumab está confirmada con experto clínico</p>						

**Tabla 5. Resultados del análisis de coste-efectividad, caso base.**

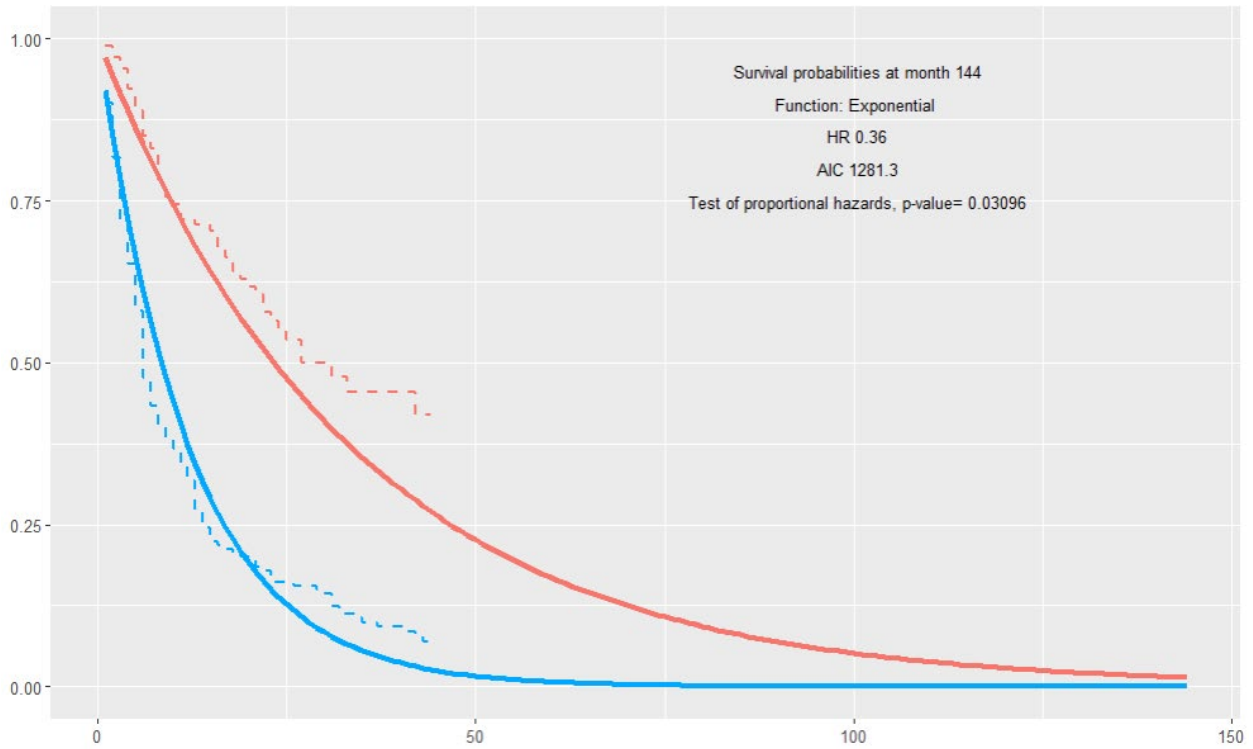
	<u>Avapritinib</u>	<u>Terapias actuales</u>	<u>Incremental</u>
<b><i>Resultados sin tasa de descuento</i></b>			
Duración de tratamiento, años medios	2,768	1,011	1,757
Tiempo post-progresión, años medios	3,058	1,614	1,444
Supervivencia global, años medios	5,827	2,625	3,201
<b><i>Resultados con tasa de dto. (3 % al año)</i></b>			
Costes medios por paciente (€)	550307	164.667	385.640
Supervivencia global, años medios	5,145	2,445	2,7
Ratio de coste-efectividad incremental			142.827 / AV

Figura 1. Supervivencia global en los estudios clínicos y estimado por el modelo.



Clave. Curvas interrumpidas: datos Kaplan-Meier de los estudios clínicos (Reiter et al). Curvas continuas: modelo con la extrapolación exponencial. Curvas azules: tratamiento actual. Curvas rojas: avapritinib. HR hazard ratio AIC *Akaike Information Criterion*.

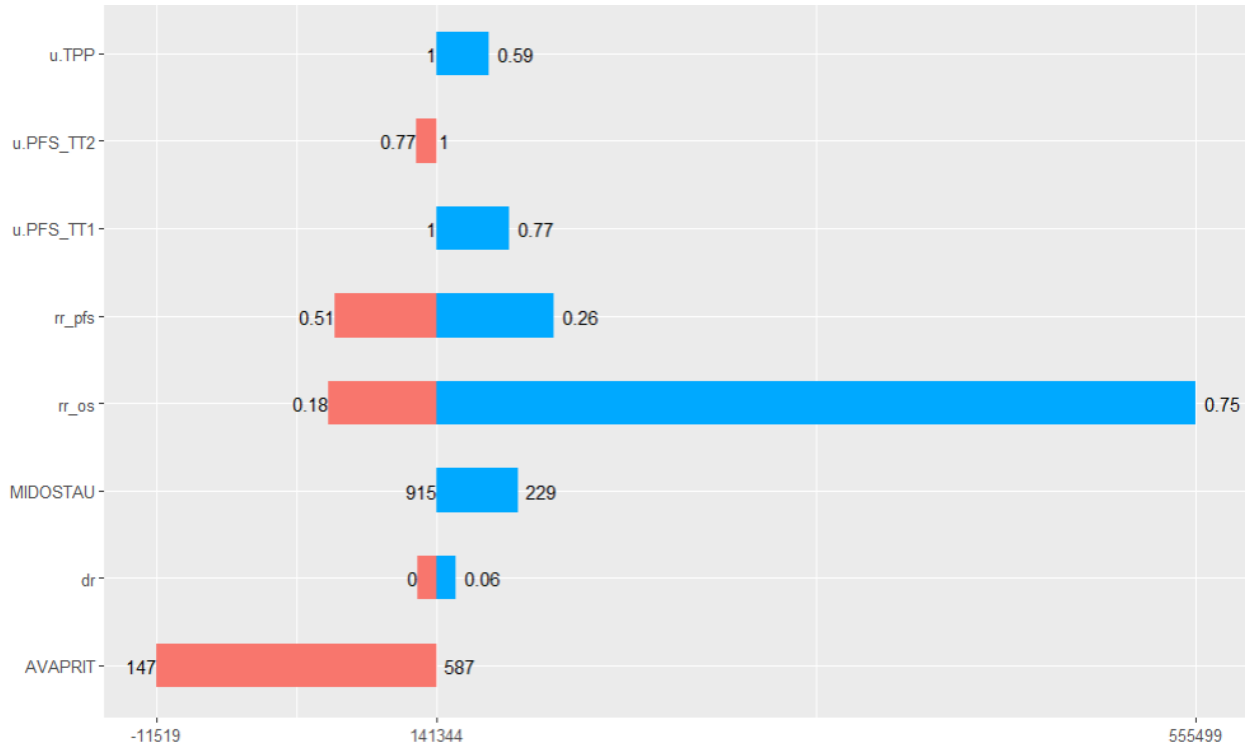
Figura 2. Duración de tratamiento en los estudios clínicos y estimado por el modelo.



Clave. Curvas interrumpidas: datos Kaplan-Meier de los estudios clínicos. Curvas continuas: modelo con la extrapolación exponencial. Curvas azules: tratamiento actual. Curvas rojas: avapritinib. HR:Hazard Ratio; AIC: *Akaike Information Criterion*.



**Figura 3. Resultados del análisis de sensibilidad**



Abreviaturas: rr\_pfs: Hazard ratio, duración de tratamiento; rr\_os: Hazard ratio, supervivencia global; dr: tasa de descuento.

**Tabla 6. Población diana del caso base.**

Caso base		Fuente bibliográfica
Número de habitantes $\geq$ 18 España	39.389.926	INE
Incidencia MSAv	0,08/100.000	<i>Schwaab J et al. 2020</i> <sup>(12)</sup>
Número pacientes MSAv incidentes por año candidatos a avapritinib	32	Todos los pacientes incidentes pasarían a 2L en el mismo año con el tratamiento actual
Prevalencia MSAv	0,00052%	<i>Schwaab J et al. 2020</i> <sup>(12)</sup>
Número pacientes prevalentes	205	
Proporción pacientes prevalentes en 2ª o más líneas de tratamiento (desde diagnóstico)	63,4%	Datos compañía. Proporción inicial de pacientes con líneas (en cualquier momento desde el diagnóstico) de tratamiento anteriores.
Número pacientes prevalentes en 2ª o más líneas de tratamiento (desde diagnóstico)	130	
Disponibilidad para iniciar el tratamiento	65,9%	Datos compañía (validación por un experto clínico)
Número de pacientes prevalentes candidatos a avapritinib	86	

**Tabla 7. Flujo de pacientes**

	Inicio tratamiento	Mes 12	Mes 24	Mes 36
<i>Escenario actual</i>				
<b>Cladribina (6 ciclos)</b>				
Nº pacientes año incidentes	7	7	7	7
Nº pacientes prevalentes fecha elaboración IPT	20	0	0	0
<b>Tratamientos potencial duración &gt; 1 año (*)</b>				
Incidentes año 1	25	10	4	1
Incidentes año 2		25	10	4
Incidentes año 3			25	10
Incidentes año 4				25
Suma de pacientes en tratamiento	25	35	39	40
Nº pacientes prevalentes fecha elaboración IPT	66	26	10	4
<b>TOTAL</b>	<b>118</b>	<b>68</b>	<b>56</b>	<b>51</b>
<i>Escenario potencial</i>				
<b>Avapritinib (*)</b>				
Incidentes año 1	32	23	16	11
Incidentes año 2		32	23	16
Incidentes año 3			32	23
Incidentes año 4				32
Suma de pacientes en tratamiento	32	55	71	82
Nº pacientes prevalentes fecha	86	61	43	30

elaboración IPT				
<b>TOTAL</b>	<b>118</b>	<b>116</b>	<b>114</b>	<b>112</b>

(\*) Probabilidad anual de retirada de un 28,9% con avapritinib y un 61,2 % con tratamientos actuales.

**Tabla 8. Resultados del caso base del impacto presupuestario.**

	<b>Año 1</b>	<b>Año 2</b>	<b>Año 3</b>
<b>Escenario actual</b>			
Avapritinib	25.067.667,3	24.587.101,3	24.155.406,5
<b>Escenario actual</b>			
BAT (*)	7.658.726,32	5.465.189,37	4.597.418,22
<b>Impacto presupuestario</b>	<b>17.408.941</b>	<b>19.121.912</b>	<b>19.557.988</b>

Notas: Población diana: Ver tabla 7. (\*) “Best alternative therapy” El coste medio anual ponderado de Midostaurina, Gemtuzumab, EECC, hidroxiurea y Peg-IFN es 100.677 € por paciente por año a precios netos estimados según Tabla 4.

**Tabla 9. Resultados del análisis de sensibilidad del impacto presupuestario.**

<b>Análisis de sensibilidad 1: descuento precio de avapritinib</b>	<b>Coste anual por paciente (€)</b>	<b>Impacto presupuestario tres primeros años(€)</b>
0 % (caso base)	214.347	56.088.841
25 %	160.760	37.636.211
50 %	107.173	19.183.581
75 %	53.587	-631.933
<b>Análisis de sensibilidad 2: sin uso de midostaurina en recaída</b>	<b>Coste ponderado por paciente (€)</b>	<b>Impacto presupuestario(€)</b>
	7.938,9	72.362.863,97

## REFERENCIAS

- Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol*. 2019. 11: 77-92.
- Valent P, Akin C, Escribano L, Födinger M, Hartmann K, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: Consensus Statements on Diagnostics, Treatment Recommendations and Response Criteria. *Eur J Clin Invest*. 2007. 37(6): 435–53.
- Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001. 25: 603-625.
- Horny HP, Akin C, Metcalfe DD, et al. Mastocytosis (mast cell disease). In: World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, eds. Lyon, France: international Agency for Research on Cancer Press: Lyon, France. 2008:54-63.
- Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res*. 2001.25(7):519–28.
- Valent P. Diagnosis and management of mastocytosis: an emerging challenge in applied hematology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015. 1: 98–105.
- Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022. 36(7):1703-1719.
- Hoz B de la, González de Olano D, Álvarez I, Sánchez L, Núñez R, Sánchez I, et al. Guías clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las mastocitosis. *An Sist Sanit Navar*. 2008.31(1).
- Zanotti R, Bonifacio M, Tanasi I, Schena D, Orsolini G, Tebaldi M, et al. Systemic mastocytosis: multidisciplinary approach. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2021. Oct 29;13(1):e2021068.
- Muñoz-González JI, García-Montero AC, Orfao A, Álvarez-Twose I. Pathogenic and diagnostic relevance of KIT in primary mast cell activation disorders. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2021. Oct;127(4):427–34.
- Prevalence of rare diseases: Bibliographic data, Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. 2022. January.
- Orphan Maintenance Assessment Report, Ayvakyt (avapritinib) for the treatment of mastocytosis. EMA/OD/0000071880. EMADOC-1700519818-764229. 24 March 2022 Committee for Orphan Medicinal Products.
- Schwaab J, Cabral do O Hartmann N, Naumann N, Jawhar M, Weiß C, Metzgeroth G, et al. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. 8(9):3121-3127.e1.
- Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol*. 2019. 11:77-92.
- Brockow K. Epidemiology, Prognosis, and Risk Factors in Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014.34(2):283–95.
- Akin C, Scott LM, Kocabas CN, Kushnir-Sukhov N, Brittain E, Noel P, et al. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with “idiopathic” anaphylaxis. *Blood*. 2007. 110(7):2331–3.
- Jennings SV, Slee VM, Zack RM, Verstovsek S, George TI, Shi H, et al. Patient Perceptions in Mast Cell Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018. 38(3):505-525.
- Jendoubi F, Severino-Freire M, Negretto M, Arbus C, Paul C, et Bulai Livideanu C. Neuropsychiatric, cognitive and sexual impairment in mastocytosis patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2021. 16(1):118.
- Orfao A, Garcia-Montero AC, Sanchez L, Escribano L, et al. Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations. *Br J Haematol*. 2007. 138(1):12–30.
- Arock M, Sotlar K, Akin C, Broesby-Olsen S, Hoermann G, Escribano L, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia*. 2015. 29(6):1223-32.
- Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Grattan C, Brockow K, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy*. 2014. 69(10):1267-74.
- Nagata H, Worobec AS, Oh CK, Chowdhury BA, Tannenbaum S, Suzuki Y, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995. 92(23):10560-4.
- Fritsche-Polanz R, Jordan JH, Feix A, Sperr WR, Sunder-Plassmann G, Valent P, et al. Mutation analysis of C-KIT in patients with myelodysplastic syndromes without mastocytosis and cases of systemic mastocytosis. *Br J Haematol*. 2001.113(2):357-64.
- Kristensen T, Vestergaard H, et Møller MB. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay. *J Mol Diagn*. 2011. 13(2):180-8.

- 25 Lim K-H, Pardanani A, Tefferi A. KIT and mastocytosis. *Acta Haematol.* 2008. 119(4):194–8.
- 26 Arock M, Hoermann G, Sotlar K, Hermine O, Sperr WR, Hartmann K, et al. Clinical impact and proposed application of molecular markers, genetic variants, and cytogenetic analysis in mast cell neoplasms: Status 2022. *American Academy of Allergy, Asthma&Immunology.* 2022. 149, 6: 1855-1865.
- 27 Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2021. 96(4):508-525.
- 28 De la Hoz B, González de Olano D, Alvarez I, Sánchez L, Núñez R, Sánchez I, et al. Guías clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las mastocitosis. *An Sist Sanit Navar.* 2008. 31(1):11-32.
- 29 Gotlib J, Gerds AT, Bose P, Castells MC, Deininger MW, Gojo I et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Mastocytosis, Version 2. 2019. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw.* 2018. 16, 12.
- 30 Ficha técnica de Rydapt® (midostaurina). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_es.pdf).
- 31 Hoermann G, Gleixner KV, Dinu GE, Kundi M, Greiner G, Wimazal F, et al. The KIT D816V allele burden predicts survival in patients with mastocytosis and correlates with the WHO type of the disease. *Allergy.* 2014. 69(6):810-3.
- 32 Jawhar M, Schwaab J, Naumann N, Horny HP, Sotlar K, Haferlach T, et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: *KIT* D816V and other molecular markers. *Blood.* 2017. 130 (2): 137–145.
- 33 Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, Li CY, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol.* 2009. 84(12):790-4.
- 34 Alvarez-Twose I, Matito A, Morgado JM, Sánchez-Muñoz L, Jara-Acevedo M, García-Montero A, et al. Imatinib in systemic mastocytosis: a phase IV clinical trial in patients lacking exon 17 *KIT* mutations and review of the literature. *Oncotarget.* 2016. 8(40):68950-68963.
- 35 Ustun C, Reiter A, Scott BL, Nakamura R, Damaj G, Kreil S, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol.* 2014. 32(29):3264-74.
- 36 Ustun C, Gotlib J, Popat U, Artz A, Litzow M, Reiter A, et al. Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016. 22(8):1348–56.
- 37 Ficha técnica de Ayvakyt® (avapritinib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_es.pdf).
- 38 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. Ayvakyt®. International non-proprietary name: avapritinib. Procedure No. EMEA/H/C/005208/X/0004/G.
- 39 Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med.* 2021. Dec 6;27(12):2192–9.
- 40 DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Robinson WA, Query AT, Drummond MW, et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med.* 2021. 27(12):2183–91.
- 41 Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, Radia D, Lübke J et al. Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis Leukemia.2022. 36:2108–2120.
- 42 Shomali W, Gotlib J. Response Criteria in Advanced Systemic Mastocytosis: Evolution in the Era of KIT Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2021. 22(6):2983.
- 43 DeAngelo DJ, George TI, Linder A, Langford C, Perkins C, Ma J, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia.* 2018. 32(2):470-478.
- 44 Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6.
- 45 Informe del IQWiG-G-BA (Alemania). Disponible en: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/817/#englis>.
- 46 Informe del HAS (Francia). Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3376534/fr/ayvakyt-avapritinib](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3376534/fr/ayvakyt-avapritinib).
- 47 EUNETHTA. Final deliverable D4.3.2 Methodological Guideline on direct and indirect comparisons. <https://www.eunetha.eu/d4-3/>.
- 48 Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011. <http://www.nicedsu.org.uk>
- 49 Rohatgi, Ankit. WebPlotDigitizer. Pacifica, CA; 2021. Disponible en: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer> Acceso: 28/11/2022.
- 50 Liu N, Zhou Y, Lee JJ. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2021. 21(1):1-21.

- 51 Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*. 1994;81(3):515-26.
- 52 Gimeno-Ballester V, Olry de Labry Lima A, Perez-Troncoso D, Epstein DM. INteractive Model for Extrapolation of Survival and Cost (INES). 2022. Disponible en: <https://github.com/danielpereztr/INESapp/releases/tag/healthecon> (consultado 01/12/2022).
- 53 Filipovic-Pierucci A, Zarca K, Durand-Zaleski I. Markov models for health economic evaluation modelling in r with the heemod package. *Value Health*. 2016. 19(7): A369-A369.
- 54 Guía de Evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE 4.0. 2016. Tabla 7.4.1.4, página 93
- 55 Tenny S, Hoffman MR. Prevalence. 2022. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
- 56 Arredondo AR, Gotlib J, Shier L, Medeiros B, Wong K, Cherry A, et al. Myelomastocytic leukemia versus mast cell leukemia versus systemic mastocytosis associated with acute myeloid leukemia: A diagnostic challenge. *Am. J. Hematol*. 2010. 85:600–606.
- 57 Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002. 347(7):472-80.
- 58 Jensen RT. Gastrointestinal abnormalities and involvement in systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000. 14(3):579-623.
- 59 Zanelli M, Pizzi M, Sanguedolce F, Zizzo M, Palicelli A, Soriano A, et al. Gastrointestinal Manifestations in Systemic Mastocytosis: The Need of a Multidisciplinary Approach. *Cancers (Basel)*. 2021. 13(13):3316.
- 60 Ramsay DB, Stephen S, Borum M, Voltaggio L, et Doman DB. Mast cells in gastrointestinal disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010. 6(12):772-7.
- 61 DeLoughery TG. Bleeding complications with Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2021. 19(9):559-561.
- 62 Pouessel D, et Culine S. High frequency of intracerebral hemorrhage in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases treated with tyrosine kinase inhibitors targeting the vascular endothelial growth factor receptor. *Eur Urol*. 2008. 53(2):376-81.
- 63 Jao K, Tomasini P, Labbe C, Doherty M, et Shepherd FA. Diffuse Hemorrhagic Brain Metastases in an ALK Fusion Positive Patient on Crizotinib. *J Thorac Oncol*. 2015. 10(6):965-6
- 64 Joseph CP, Abaricia SN, Angelis MA, Polson K, Jones RL, Kang YK, et al. Optimal Avapritinib Treatment Strategies for Patients with Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors. *Oncologist*. 2021. 26(4):e622-e631.
- 65 Spolak-Bobryk N, Romantowski J, Kujawska-Danecka H, et Niedoszytko M. Mastocytosis patients' cognitive dysfunctions correlate with the presence of spindle-shaped mast cells in bone marrow. *Clin Transl Allergy*. 2022. 12(1):e12093.
- 66 Pardanani A, Hoffbrand AV, Butterfield JH, Tefferi A. Treatment of systemic mast cell disease with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leuk. Res*. 2004. 28, 127–131.
- 67 Barete S, Lortholary O, Damaj G, Hirsch I, Chandesris MO, Elie C, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood*. 2015. 126, 1009–1016.
- 68 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, 5727–57366.
- 69 Reiter A, George TI, Gotlib J. New developments in diagnosis, prognostication, and treatment of advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2020. 135(16):1365-1376.
- 70 Pardanani, A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2019. 94: 363– 377.
- 71 Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, Simon J, Gallais V, Beaudry P, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon- $\alpha$ : Results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br. J. Haematol*. 2002. 119, 1090–1097.
- 72 Simon J, Lortholary O, Caillat-Vigneron N, Raphaël M, Martin A, Brière J, et al. Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathol. Biol*. 2004. 52, 294–299.
- 73 Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, Li C, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am. J. Hematol*. 2009. 84, 790–794.
- 74 Droogendijk HJ, Kluin-Nelemans HJ, van Doormaal JJ, Oranje AP, van de Loosdrecht AA, van Daele PL. Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis: A phase II trial. *Cancer*. 2006. 107, 345–351.
- 75 Pagano L, Valentini CG, Caira M, Rondoni M, Van Lint MT, Candoni A, et al. Advanced mast cell disease: An Italian Hematological Multicenter experience. *Int. J. Hematol*. 2009. 88, 483–488.
- 76 Alvarez-Twose I, Matito A, Morgado JM, Sánchez-Muñoz L, Jara-Acevedo M, García-Montero A, et al. Imatinib in systemic mastocytosis: A phase IV clinical trial in patients lacking exon 17 KIT mutations and

- review of the literature. *Oncotarget*. 2016. 8, 68950–68963.
- 77 Vega-Ruiz A, Cortes JE, Sever M, Manshoury T, Quintás-Cardama A, Luthra R. Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis. *Leuk. Res.* 2009. 33, 1481–1484.
  - 78 Pardanani A, Elliott M, Reeder T, Li CY, Baxter EJ, Cross NC, et al. Imatinib for systemic mast-cell disease. *Lancet*. 2003. 362, 535–537.
  - 79 Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD, Akin C, Dimitrijevic S, Butterfield JH, et al. The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymatic site mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations. *Blood*. 2002. 99, 1741–1744.
  - 80 Pardanani A, Elliott M, Reeder T, Li CY, Baxter EJ, Cross NC, et al. Imatinib for systemic mast-cell disease. *Lancet*. 2003. 362, 535–537.
  - 81 Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD, Akin C, Dimitrijevic S, Butterfield JH, et al. The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymatic site mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations. *Blood*. 2002. 99, 1741–1744.
  - 82 Frost MJ, Ferrao PT, Hughes TP, Ashman LK. Juxtamembrane mutant V560GKit is more sensitive to Imatinib (STI571) compared with wild-type c-Kit whereas the kinase domain mutant D816VKit is resistant. *Mol. Cancer Ther.* 2002. 1, 1115–1124.
  - 83 Chandesris MO, Damaj G, Lortholary O, Hermine O. Clinical potential of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *Blood Lymphat Cancer*. 2017. 7:25-35.
  - 84 Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016. 374 (26):2530-41.
  - 85 CHMP Assessment report of marketing authorisation. Rydapt®. International non-proprietary name: midostaurin. Procedure No. EMEA/H/C/004095/0000.
  - 86 Informe de Posicionamiento Terapéutico de midostaurina (Rydap®) en mastocitosis. 21 de marzo de 2019. RevalMed. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad.
  - 87 Chandesris MO, Damaj G, Canioni D, Brouzes C, Lhermite L, Hanssens K, et al. Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N. Engl. J. Med*. 2016. 374, 2605-2606.
  - 88 Reiter A, Kluin-Nelemans HC, George T, Akin C, DeAngelo DJ, Hermine O, et al. Pooled Survival Analysis of Midostaurin Clinical Study Data (D2201+ A2213) In Patients With Advanced SYSTEMIC Mastocytosis (Advsm) Compared with Historical Controls. *Haematologica*. 2017. 102, 321-323.
  - 89 Jawhar M, Schwaab J, Naumann N, Horny HP, Sotlar K, Haferlach T, et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. *Blood*. 2017. 130, 137-145.
  - 90 Schneeweiss M, Peter B, Bibi S, Eisenwort G, Smiljkovic D, Blatt K, et al. The KIT and PDGFRA switch-control inhibitor DCC-2618 blocks growth and survival of multiple neoplastic cell types in advanced mastocytosis. *Haematologica*. 2018. 103(5):799-809.
  - 91 Dave N, Devlin M, Rodstrom J, Yu B, Foley M, He K, et al. Safety and pharmacokinetics of BLU-263, a next-generation KIT inhibitor, in healthy volunteers. *AACR*. 2021. 81 (Suppl. 13).
  - 92 Guarnieri A, Chicarelli M, Cable L, Bouhana K, Sullivan F, Ball H, et al. Preclinical Data with KIT D816V Inhibitor Bezuclastinib (CGT9486) Demonstrates High Selectivity and Minimal Brain Penetration. *Blood*. 2021. 138 (Suppl. S1), 4595.
  - 93 Sciumè M, De Magistris C, Galli N, Ferretti E, Milesi G, De Roberto P, et al. Target Therapies for Systemic Mastocytosis: An Update. *Pharmaceuticals*. 2022. 15, 738.
  - 94 Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere*. 2021. 5(11): e646.
  - 95 Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol*. 2019. 11:77-92.
  - 96 Evans EK, Gardino AK, Kim JL, Hodous BL, Shutes A, Davis A, et al. A precision therapy against cancers driven by *KIT/PDGFR*A mutations. *Sci Transl Med*. 2017. 9 (414): eaao1690.
  - 97 Pilkington H, Smith S, Roskell N, Lannazzo S. Indirect treatment comparisons of avapritinib versus midostaurin for patients with advanced systemic mastocytosis. *Future Oncology*. 2022. 18:13, 1583-1594.
  - 98 Molina-Garrido MJ, Mora A, Guillén-Ponce C, Guirado-Risueño M, Molina MJ, Molina MA, et al. Mastocitosis sistémica: Revisión sistemática. *Anales de Medicina Interna*. 2008. 25(3), 134-140.