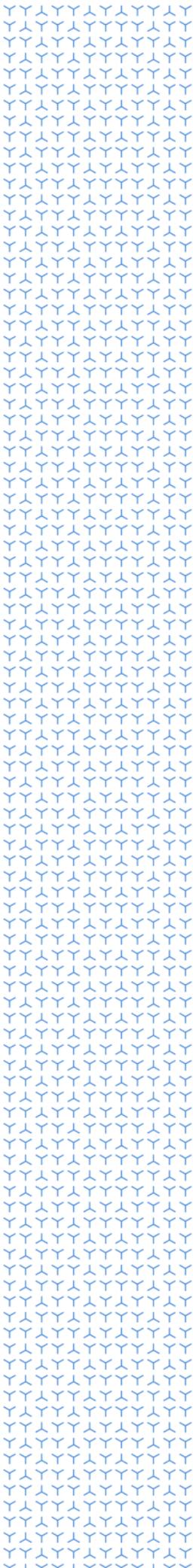




Novartis Oncology

**Rydapt® (midostaurina): para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda con mutación FLT3 y tres tipos de mastocitosis sistémica avanzada**

**Dossier de Prensa**



Abril 2019

# Índice

## La Leucemia Mieloide Aguda

El papel de las mutaciones genéticas

Una necesidad médica no cubierta

## La Mastocitosis Sistémica Avanzada

Los tipos de Mastocitosis Sistémica Avanzada

El papel de las mutaciones del gen KIT

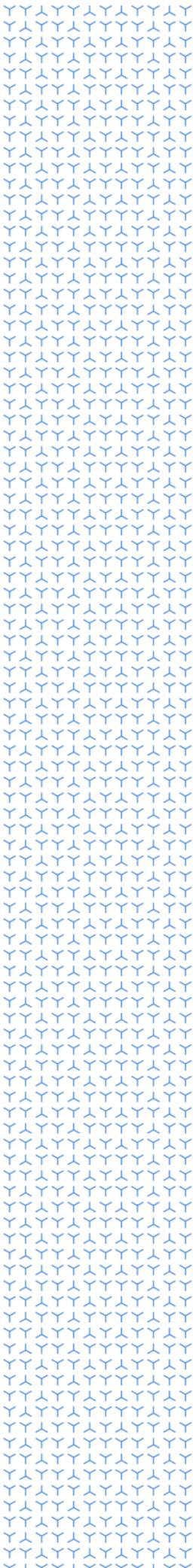
Una necesidad médica no cubierta

## Rydapt® (midostaurina): un importante avance para LMA y MS avanzada

¿Qué es Rydapt® (midostaurina)?

Rydapt® (midostaurina) en LMA: el primer fármaco dirigido aprobado para la LMA en pacientes con la mutación de FLT3 en más de 25 años

Rydapt® (midostaurina) en mastocitosis sistémica avanzada: primera y única terapia para MS avanzada en la UE



## La Leucemia Mieloide Aguda

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una enfermedad hematológica maligna caracterizada por la acumulación de células mieloides anormales en la sangre, médula y otros tejidos<sup>1</sup>.

La LMA impide la maduración de los glóbulos blancos causando una acumulación de blastos (células tumorales) que no permite la maduración de las células sanguíneas normales<sup>2</sup>.

Se trata de una enfermedad rara con 5-8 casos por cada 100.000 personas<sup>3</sup> y que representa el 25% de las leucemias en todo el mundo y alrededor de un tercio de todos los casos nuevos de leucemia<sup>4</sup>. Además, es la forma más común de leucemia aguda entre adultos, y causa el mayor número de muertes anuales por leucemia (40%).

La LMA es una enfermedad heterogénea difícil de tratar debido a factores del paciente (edad y enfermedades coexistentes) y factores biológicos intrínsecos<sup>5</sup>.

### El papel de las mutaciones genéticas

En muchos casos de LMA se encuentran mutaciones en determinados genes. Dichas mutaciones son la causa de que las células se multipliquen y sigan inmaduras, provocando el desarrollo de la enfermedad<sup>6</sup>.

Las mutaciones en el gen FLT3 están presentes en aproximadamente el 30% de los pacientes adultos con LMA de nuevo diagnóstico. Los pacientes con mutaciones en FLT3 presentan un peor pronóstico<sup>7</sup>, con tasas de recaída de hasta el 85% a los 5 años del diagnóstico y supervivencias a 5 años del 15%.

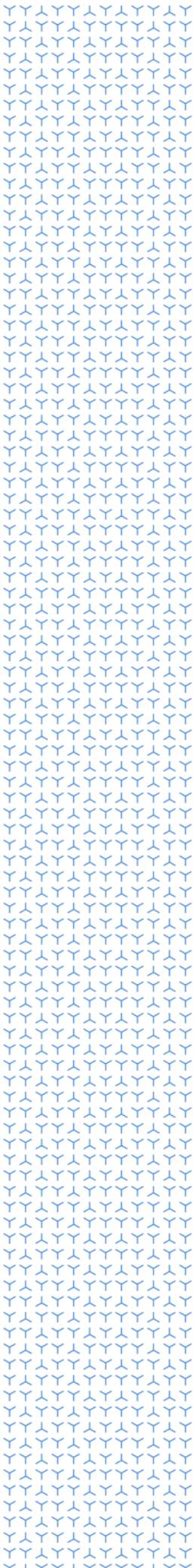
Aproximadamente tres cuartas partes de estos pacientes tienen una mutación tipo duplicación interna en tándem (ITD), dichas mutaciones están asociadas con una alta tasa de recaída<sup>8</sup>. Las mutaciones FLT3-ITD se detectan en el 20%-30% de los pacientes adultos con LMA<sup>9</sup>.

Las pruebas genéticas para detectar mutaciones en pacientes con LMA de recién diagnóstico pueden ayudar a determinar el pronóstico y las posibles estrategias de tratamiento<sup>10</sup>.

### Una necesidad médica no cubierta

La LMA puede presentarse rápidamente en el torrente sanguíneo con un bajo recuento de las células sanguíneas normales. Esto puede provocar infecciones, anemia o sangrado. Debido a la rápida progresión de la enfermedad, si la LMA no se trata de forma rápida puede provocar la muerte en un período corto de tiempo (semanas o meses).

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



## La Mastocitosis Sistémica

La mastocitosis sistémica (MS) es un grupo de enfermedades raras caracterizadas por el crecimiento no controlado y la acumulación de mastocitos (un tipo de leucocitos) anómalos en uno o más órganos<sup>11</sup>. Los mastocitos se pueden acumular en múltiples sistemas de organismos, incluyendo la piel, tracto gastro-intestinal, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea.

### Los tipos de Mastocitosis Sistémica Avanzada

La MS se puede clasificar en formas avanzadas, indolentes (MSI) y latentes o quiescentes (MSQ). La MSI es la forma benigna de la MS y generalmente se asocia con un buen pronóstico, mientras que la MS avanzada puede ser mortal en unos pocos años<sup>11</sup>.

En la MS avanzada, el desarrollo incontrolado de mastocitos neoplásicos provoca daños orgánicos (como disfunción hepática), alteración del hemograma o pérdida de peso<sup>12</sup>. Las personas con la enfermedad pueden sufrir síntomas sistémicos debilitantes como prurito (picor severo de la piel), causados por mastocitos que liberan mediadores inflamatorios, como histamina, en la sangre<sup>12</sup>.

Existen tres tipos de MS avanzada:

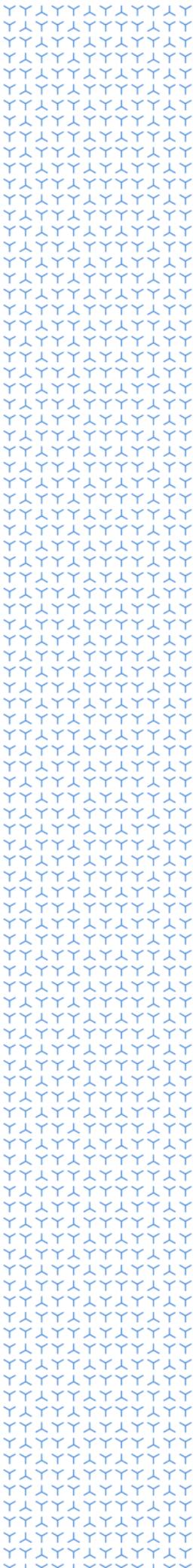
- **La MS con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA)** es una forma de MS con presencia de otro trastorno hematológico, a menudo trastornos mieloproliferativos o síndromes mielodisplásicos<sup>13</sup>.
- **MS Agresiva (MSA)** es una forma grave de MS asociada a una infiltración extendida de mastocitos en varios órganos que provoca daños o fallos orgánicos<sup>14</sup>.
- **Leucemia Mastocítica (LM)** es una forma rara y grave de MS que se caracteriza por una circulación mucho más alta de mastocitos en la médula ósea y la sangre periférica. El pronóstico suele ser desfavorable, con una baja supervivencia<sup>13</sup>.

### El papel de las mutaciones del gen KIT

La proliferación incontrolada de mastocitos en muchos pacientes se debe a una mutación del gen *KIT*. Dicha mutación provoca la activación descontrolada de la enzima KIT, y, en consecuencia, la proliferación y supervivencia anormal de los mastocitos<sup>15</sup>. La sustitución en el codón D816V es la mutación más común y se produce aproximadamente en el 90% de los pacientes<sup>16</sup> con MS.

### Una necesidad médica no cubierta

El tratamiento de la MS avanzada se ajusta a cada paciente y a su enfermedad. El objetivo principal es controlar el crecimiento y la expansión de mastocitos<sup>17</sup>. A pesar de los avances en el estudio de esta patología, los pacientes con mastocitosis sistémica avanzada tenían opciones de tratamiento muy limitadas.



## Rydapt® (midostaurina): un importante avance para LMA y MS avanzada

Rydapt® (midostaurina) está autorizado en España para dos indicaciones en cánceres raros y con alternativas terapéuticas limitadas: la leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada con mutación en FLT3 en pacientes candidatos a quimioterapia intensiva y tres tipos de mastocitosis sistémica (MS) avanzada.

Por un lado, Rydapt® (midostaurina) ha sido incluido en la financiación del Sistema Nacional de Salud de nuestro país para tratar a pacientes adultos con LMA con mutación FLT3 de nuevo diagnóstico, en combinación con quimioterapia de inducción estándar (daunorubicina y citarabina), y de consolidación (altas dosis de citarabina).

Asimismo, se ha aprobado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA), mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA) o leucemia de mastocitos (LM).

### ¿Qué es Rydapt® (midostaurina)? El mecanismo de acción<sup>18</sup>

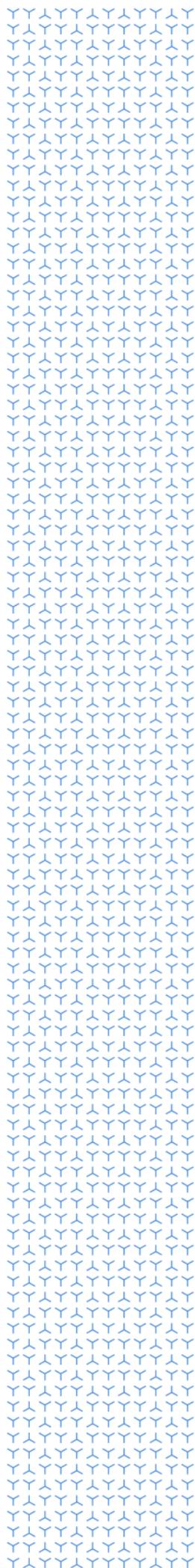
Rydapt® (midostaurina) es una terapia oral dirigida, un tipo de tratamiento que interfiere con ciertas vías que están implicadas en el crecimiento, la progresión y la diseminación del cáncer. La midostaurina es un inhibidor de múltiples quinasas, incluyendo FLT3 y KIT, que ayuda a regular muchos procesos celulares esenciales, interrumpiendo la capacidad de las células cancerosas de crecer y multiplicarse.

- Rydapt® (midostaurina) induce la muerte celular en células leucémicas que expresan receptores con mutaciones FLT3 ITD o TKD, o en las células que sobreexpresan receptores FLT3 sin mutación.
- Rydapt® (midostaurina) también inhibe la actividad de la quinasa KIT (no mutada y con mutación D816V), inhibiendo la proliferación, supervivencia y liberación de histamina de los mastocitos.
- Además, Rydapt® (midostaurina) inhibe otros receptores de la tirosina quinasa como PDGFR alfa/ $\beta$ , VEGFR2, y miembros de la familia PKC quinasa serina/treonina, inhibiendo la señalización de los respectivos factores de crecimiento en las células, provocando la detención del crecimiento.

### Rydapt® (midostaurina) en LMA: el primer tratamiento dirigido para LMA en pacientes con la mutación de FLT3 en más de 25 años<sup>19, 20</sup>

Para la LMA con mutación en FLT3 recién diagnosticada en pacientes candidatos a quimioterapia intensiva, la autorización de Rydapt® (midostaurina) se ha basado en los datos del **ensayo RATIFY** que se llevó a cabo en colaboración con la *Alliance for Clinical Trials in Oncology* y 13 grupos colaborativos internacionales.

El ensayo clínico de fase III RATIFY evaluó la eficacia y seguridad de midostaurina en combinación con quimioterapia estándar frente a placebo más quimioterapia estándar y como monoterapia de mantenimiento. Se trata de un ensayo aleatorizado doble ciego que incluyó a 717 pacientes de 18 a 60 años<sup>21</sup>.



RATIFY es el mayor ensayo hasta la fecha en personas con este tipo específico de LMA cuyos resultados se publicaron en el *New England Journal of Medicine* (NEJM)<sup>21</sup>.

La variable principal del ensayo clínico fue la supervivencia global y el análisis se realizó tras un seguimiento mínimo de aproximadamente 3,5 años. En este sentido, el estudio mostró **una reducción del 23% en el riesgo de muerte** con Rydapt® (midostaurina) más quimioterapia estándar en comparación con placebo más quimioterapia estándar. La mediana de la supervivencia global fue de 74,7 meses y 25,6 meses, respectivamente (HR = 0,77, [IC 95%, 0,63, 0,95] p = 0,0078)<sup>18</sup>.

En cuanto a la variable secundaria, la supervivencia libre de evento, se observó una **mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia libre de evento en midostaurina más quimioterapia estándar** en comparación con placebo más quimioterapia estándar (HR: 0,78 [IC 95%, 0,66 a 0,93] p = 0,0024), y una mediana de supervivencia libre de evento de 8,2 meses y 3,0 meses, respectivamente<sup>18</sup>.

En el ensayo RATIFY, las reacciones adversas más frecuentes (incidencia igual o superior al 30%) en el grupo de Rydapt® (midostaurina) más quimioterapia estándar fueron neutropenia febril, náuseas, dermatitis exfoliativa, vómitos, cefalea, petequias (pequeñas manchas rojas en la piel) y pirexia<sup>18</sup>. La reacción adversa de grado 3/4 más frecuente (mayor o igual al 5%) fue neutropenia febril, linfopenia, infección relacionada con el dispositivo, dermatitis exfoliativa, hiperglucemia y náuseas<sup>18</sup>.

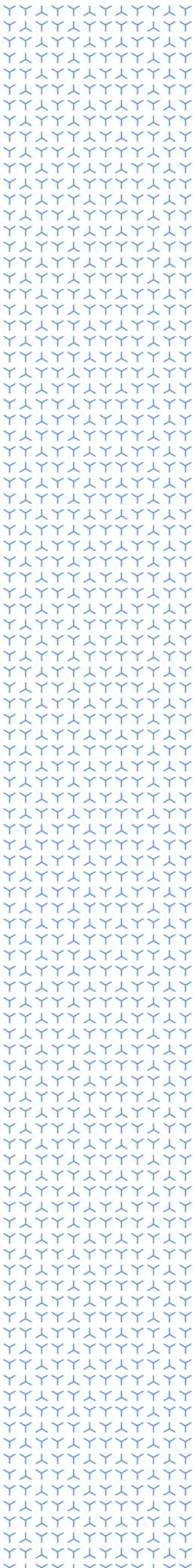
### **Rydapt® (midostaurina) en mastocitosis sistémica avanzada: primera y única terapia para MS avanzada en la UE**

Para la MS avanzada, la aprobación de Rydapt® (midostaurina) se basa en dos ensayos multicéntricos abiertos de un solo brazo, incluyendo el estudio de Fase II CPKC412D2201, el mayor ensayo prospectivo realizado en este raro trastorno, cuyos resultados también se publicaron en NEJM<sup>22</sup>.

La eficacia de Rydapt® (midostaurina) se estableció utilizando los criterios de respuesta de Valent modificados, **demostrando una tasa de respuesta global, definida como una respuesta mayor o parcial, del 59,6%** ([IC] 95%, 48,6, 69,8%)<sup>18</sup>.

La eficacia también se evaluó en un análisis post-hoc usando los criterios de consenso del *International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment-European Competence Network on Mastocytosis* y estimó una **tasa de respuesta global del 28,3%** (IC95%, 20,2, 37,6)<sup>18</sup>.

En MS avanzada, las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, vómitos, diarrea, edema periférico y cansancio. Las reacciones adversas de grado 3/4 más frecuentes fueron fatiga, sepsis, neumonía, neutropenia febril y diarrea<sup>18</sup>.



## Referencias:

1. NCCN Guidelines 2014; 2. EMSO Clinical Practice Guidelines 2013; 3.
2. National Institute of Health (NIH) National Cancer Institute (NCI). Adult Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®) <http://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/adult-aml-treatment-pdq>. Accessed February 20, 2017.
3. SEER; 4. Chiu y Orazi, 2012; 5. Visser O, et al. 2012.
4. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9):2009-2107.
5. Döhner et al., 2015.
6. American Cancer Society. Do we know what causes acute myeloid leukemia? <http://www.cancer.org/cancer/leukemiaacutemyeloidaml/detailedguide/leukemia-acute-myeloid-myelogenous-what-causes>. Accessed February 20, 2017.
7. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012; 22;366(12):1079-1089.
8. Kottaridis et al., 2001.
9. Kayser et al., 2009, Thiede et al., 2002.
10. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447.
11. Lim KH, Tefferi A, Lasho T, et al. *Blood*. 2009 ;113 :5727-5736.
12. Arock M, Akin C, Hermine O, et al. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives. *Eur J Haematology*. 2015;94(6):474-494.
13. Bundra K, et al. Mastocytosis. *NORD*. 2018.
14. Systemic mastocytosis. *GARD*. 2018.
15. Verstovsek S. Advanced systemic mastocytosis: the impact of KIT mutations in diagnosis, treatment, and progression. *Eur J Haematology*. 2013;90(2):89-98.
16. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosi C, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood*. 2006;108(7):2366-2372.
17. Valent P. *Am J of Cancer Res*. 2013;3(2):159.
18. Rydapt® (midostaurin) Summary of Product Characteristics.
19. Schiller GJ. High-risk acute myelogenous leukemia: treatment today ... and tomorrow. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 2013:201-208.
20. Lin TL, Levy MY. Acute myeloid leukemia: focus on novel therapeutic strategies. *Clin Med Insights Oncol*. 2012; 6:205-217.
21. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454-464.
22. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016; 374(26):2530-2541.

# Leucemia Mieloide Aguda

## ¿Qué es la leucemia mieloide aguda?

La LMA es una leucemia poco común y de mal pronóstico.<sup>1</sup>

Impide la maduración de los glóbulos blancos, causando una acumulación de blastos (células tumorales) que no deja espacio para las células sanguíneas normales.<sup>1</sup>



...DE TODAS LAS LEUCEMIAS DE PACIENTES ADULTOS EN TODO EL MUNDO SE ATRIBUYEN A LA LMA, produciéndose las mayores tasas de incidencia en Estados Unidos, Europa y Australia.<sup>2</sup>

## Pronóstico de la LMA

El pronóstico varía en cada paciente y depende de numerosos factores que incluyen:<sup>1</sup>

- Edad
- Historia médica
- Estadio de la enfermedad
- Subtipo y mutaciones genéticas



## Síntomas de la LMA

Los signos y síntomas de la LMA pueden ser difusos y confundirse con los de otras enfermedades frecuentes. Los síntomas incluyen:<sup>1</sup>

DEBILIDAD O SENTIRSE CANSADO

PETEQUIAS  
Pequeñas manchas bajo la piel causadas por hemorragias

APARICIÓN DE HEMATOMAS O SANGRADO

FIEBRE

DIFICULTAD PARA RESPIRAR

PÉRDIDA DE PESO O PéRDIDA DE APETITO



## Diagnóstico de la LMA

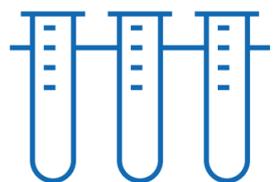
Un diagnóstico de LMA se basa en:<sup>1</sup>

- Examen físico e historia médica
- Hemograma completo (CBC)  
Para determinar la proporción presente de cada tipo de célula sanguínea
- Frotis sanguíneo  
Para examinar el número y la forma de las diferentes células sanguíneas
- Aspirado de médula ósea  
Muestras de células tomadas de la médula ósea
- Inmunofenotipo  
Identificar diferentes tipos de células presentes y subtipo de la LMA
- Análisis genético  
Identificar cualquier mutación presente y determinar el subtipo de la LMA



## Papel de las mutaciones genéticas en la LMA

- En muchos casos de LMA se encuentran mutaciones en determinados genes.<sup>3</sup> Estas mutaciones son la causa de que las células se multipliquen y sigan inmaduras, lo que provoca el desarrollo de la enfermedad.<sup>3</sup>
- Se recomienda el análisis mutacional para pacientes diagnosticados *de novo* para ayudar a identificar factores que puedan determinar el pronóstico.<sup>4</sup>
- Según un estudio, las mutaciones genéticas más frecuentes en la LMA incluyen FLT3 (30%), NPM1 (29%), DNMT3A (23%) y NRAS (10%).<sup>5</sup>



## Demografía de los pacientes

Los factores de riesgo incluyen:<sup>1</sup>

- Sexo masculino
- Tratamiento previo para el cáncer
- Ser fumador
- Exposición a radiación

67 años

MEDIANA DE EDAD en el diagnóstico<sup>6</sup>

**Novartis está comprometida con la comunidad de la LMA y las necesidades no cubiertas de estos pacientes**

### Referencias

- 1 National Institute of Health (NIH) National Cancer Institute (NCI). Adult Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®) <http://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/adult-aml-treatment-pdq>. Accessed February 20, 2017.
- 2 Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9):2009-2107.
- 3 American Cancer Society. Do we know what causes acute myeloid leukemia? <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-acute/myeloidaml/detailedguide/leukemia-acute-myeloid-myelogenous-what-causes>. Accessed February 20, 2017.
- 4 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 2.2016 Acute Myeloid Leukemia. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf). Accessed February 20, 2017.
- 5 Patel JP, Gönen M, Figueroa ME et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1079-1089.
- 6 NIH NCI. Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia (AML). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aml1.html>. Accessed February 20, 2017.



# Hoja informativa sobre la mastocitosis sistémica

## ¿Qué es la mastocitosis sistémica?

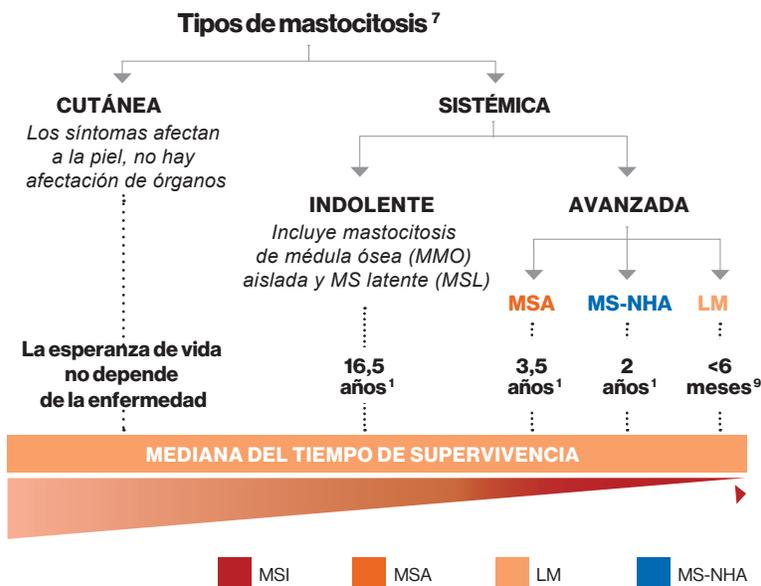
- La mastocitosis sistémica (MS) es un grupo de enfermedades raras caracterizadas por el crecimiento no controlado y la acumulación de mastocitos (un tipo de leucocitos) en uno o más órganos<sup>1</sup>
- En pacientes con MS, los mastocitos se pueden acumular en múltiples sistemas de organismos, incluyendo la piel, tracto GI, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea<sup>2</sup>
  - » La MS se puede clasificar en formas avanzadas e indolentes (MSI). La MSI es la forma benigna de la MS y generalmente se asocia con un buen pronóstico, mientras que la MS avanzada puede ser mortal en unos pocos años<sup>1</sup>
  - » Los mastocitos liberan sustancias como la histamina, que puede provocar síntomas como picor, fiebre, dolor abdominal, náuseas y vómitos<sup>2</sup>

## Una mirada más cercana a la MS avanzada

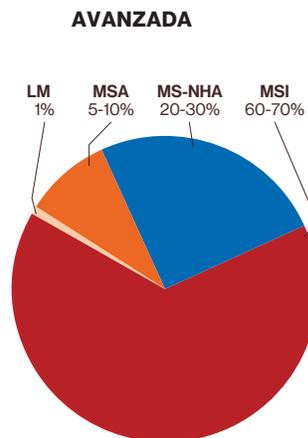
- En la MS avanzada, los mastocitos se acumulan en cantidades tan altas que provocan daño y disfunción de los órganos, fracturas óseas y anemia.<sup>3</sup> Los subtipos de MS avanzada incluyen mastocitosis sistémica agresiva (MSA), leucemia mastocítica (LM) y MS con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA)<sup>2</sup>
- El tratamiento se ajusta a cada paciente y a su enfermedad<sup>4</sup>
- El objetivo principal del tratamiento es controlar el crecimiento y la expansión de mastocitos<sup>4</sup>

La MS afecta a entre 1 de cada 20.000 y 1 de cada 40.000 personas **en todo el mundo**<sup>5</sup>

La proliferación incontrolada de mastocitos en muchas personas está causada por una mutación de KIT. **D816V es la mutación más frecuente** en MS, produciéndose en un **~90%** de pacientes con MS<sup>6</sup>



## Porcentaje de casos de MS por subtipo<sup>8</sup>



### Referencias:

1. Lim KH, Tefferi A, Lasho T, et al. *Blood*. 2009;113:5727-5736.
2. Arock M, Akin C, Hermine O, et al. *Eur J Haematology*. 2015;94(6):474-494.
3. Verstovsek S. *Eur J Haematology*. 2013;90(2):89-98.
4. Valent P. *Am J of Cancer Res*. 2013;3(2):159.
5. Orpha.net. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=2467](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=2467). Accessed February 1, 2017.
6. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosi C, et al. *Blood*. 2006;108(7):2366-2372.
7. Pardanani A. *Am J Hematol*. 2015;90:251-262.
8. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, et al. Supplement to: Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374:2530-2541.
9. Georgin-Lavalie S, Lhermitte L, Dubreuil P, et al. *Blood*. 2013;121:1285-1295.