

Avapritinib y ripretinib en tumores del estroma gastrointestinal

▼AYVAKYT® (Blueprint Medicines)

▼QINLOCK® (Deciphera Pharm)

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org.

Resumen

Avapritinib es un nuevo inhibidor de tirosina cinasas (ITC) activo por vía oral con selectividad frente a las cinasas del receptor KIT con mutación *D816V* y del receptor PDGFRA con mutación *D842V*. Esa acción se traduce en efectos antiproliferativos. Ha sido aprobado en un medicamento huérfano para la monoterapia de adultos con tumores del estroma gastrointestinal (TEG) irreseccables o metastásicos portadores de la mutación *D842V* de *PDGFRA* y para tratar, en adultos, la mastocitosis sistémica tras al menos un tratamiento sistémico, y la mastocitosis sistémica indolente con síntomas moderados-graves inadecuadamente controlados.

Su aprobación en TEG avanzado e inoperable se basa en la limitada evidencia que deriva de un pequeño estudio fase 1, de escalada y expansión de dosis y abierto, sin grupo control. Los resultados en un subgrupo de 38 pacientes revelan que la terapia oral diaria con avapritinib se traduce en una tasa de respuesta (TRG) del 95 % (parciales en su mayoría: 82 %). A los 3 años de tratamiento siguen vivos más del 70 % de los pacientes. Estos resultados de eficacia se complementaron con los de un estudio de fase 3, comparativo con regorafenib, en el que avapritinib no aportó un beneficio superior a partir de una 3ª línea en la población global, pero sí en un subgrupo de 13 pacientes con mutación *D842V* de *PDGFRA*: tras 9 meses de tratamiento, la tasa de respuesta fue del 43 % (vs. 0 % con regorafenib).

Su aprobación en mastocitosis sistémica avanzada en 2ª línea o posteriores se fundamentó en los datos de un estudio de fase 2 de un solo grupo, abierto y sin comparador, en el que el tratamiento con avapritinib durante 1 año resultó en una TRG del 60 %, aunque menor (40 %) si se considera solo el subtipo de leucemia mastocítica.

Fernández Moriano C. Avapritinib (▼Ayktyt®) y ripretinib (▼Qinlock®) en tumores del estroma gastrointestinal. *Panorama Actual Med.* 2024; 48(474): 636-648

En el perfil de seguridad de avapritinib predominan los trastornos gastrointestinales (náuseas, diarrea, vómitos, reducción de apetito) y hematológicos (anemia, hiperbilirrubinemia), con una alta incidencia también de fatiga o edemas. Se han descrito también hemorragias intracra-neales y trastornos cognitivos.

Por su parte, ripretinib es otro nuevo ITC activo por vía oral con capacidad para inhibir potentemente el receptor KIT y la cinasa de PDGFRA, tanto en sus formas normales como mutadas, pero también inhibe otras cinasas como PDGFRB, TIE2, VEGFR2 y BRAF. Su indicación como medicamento huérfano se ha restringido al tratamiento diario de pacientes adultos con TEG avanzado que han recibido al menos 3 líneas previas de ITC.

Los datos conducentes a su autorización proceden de un estudio pivotal de fase 3 (N= 129) y diseño aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. El tratamiento continuado con el fármaco permitió alcanzar una mediana de SLP de 6,3 meses frente a solo 1 mes en el grupo control, con una reducción estadísticamente significativa del 84 % en el riesgo de progresión o muerte por la enfermedad.

El perfil toxicológico de ripretinib se caracteriza por la incidencia elevada de alopecia, fatiga, trastornos digestivos (náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, pérdida de apetito), mialgia y dolor abdominal y, de forma característica, síndrome de disestesia palmo-plantar.

En definitiva, se incorporan al arsenal terapéutico dos nuevos fármacos de molécula pequeña activos por vía oral que aportan una innovación moderada en sus indicaciones, con ciertas ventajas sobre la terapéutica estándar, pero que beneficiarán solo a una restringida población de pacientes sin representar opciones curativas.

Aspectos fisiopatológicos

Los **tumores del estroma gastrointestinal** (en adelante, TEG) son un tipo de cáncer mesenquimal que afectan al tejido conectivo presente a lo largo de todo el tubo digestivo, desde el estómago hasta el ano, y en las estructuras contiguas. Este tipo de tumores forman parte de los sarcomas viscerales o de tejidos blandos, o sea, los que afectan al *tejido conectivo*, el cual tiene por función fisiológica la de ligar y rellenar (“conectar”) otros tejidos como el adiposo, el muscular, el nervioso o los vasos sanguíneos. Habida cuenta de que el tejido conectivo se encuentra diseminado por prácticamente todo el organismo, los sarcomas de tejidos blandos tienen una distribución muy amplia.

Los TEG representan aproximadamente el 2 % de todos los tumores malignos del tracto digestivo, siendo el más común de todos los de origen mesenquimatoso. A pesar de que pueden tener localización variable, la afectación del estómago es mayoritaria (50-70 % de todos los TEG), seguido de intestino delgado (20-30 %) y, en menor medida, de esófago (5 %), recto (5 %) y colon (2 %). En ocasiones, los TEG primarios pueden aparecer en la membrana de otros órganos abdominales, como el peritoneo, o en órganos como el hígado, el páncreas, los ovarios, el útero y la próstata. En conjunto, su incidencia en España es muy similar a la de otros países europeos: se estima que hay entre 500 y 600 nuevos casos al año, correspondientes a una tasa de 1,1-1,2 casos por cada 100 000 habitantes al año. Frecuentemente se diagnostican a partir de los 50 años de edad (mayoritariamente entre 60-65 años y casi nunca antes de los

40) y con algo más de frecuencia en hombres que en mujeres.

Desde el punto de vista clínico, los TEG suelen permanecer clínicamente silentes hasta que alcanzan un tamaño considerable, provocando obstrucciones, opresiones, hemorragias y roturas orgánicas. Ese crecimiento silente determina un diagnóstico tardío en muchos casos: actualmente se estima que en torno a la mitad de los casos se detectan en fase metastásica, con presencia mayoritaria de esas metástasis en hígado (65%) y peritoneo (21%).

Los TEG aparecen cuando se malignizan las células intersticiales de Cajal (CIC) del tejido conectivo, las cuales se encuentran en la pared del tubo digestivo formando parte del sistema nervioso autónomo y son responsables de trasladar las señales de éste al tracto gastrointestinal, para estimular su movimiento (peristaltismo) y facilitar el paso de los alimentos a su través.

La gran mayoría de los casos (> 70 %) están relacionados con una **mutación del protooncogén c-KIT**¹, que codifica la expresión del receptor KIT (también llamado CD117), una glucoproteína de membrana con actividad tirosina cinasa implicada en el control de la proliferación de las CIC y otras células (pigmentarias, hematopoyéticas, gonadales), que actúa como receptor específico del llamado factor de células precursoras (SCF, *stem cell factor*), el cual está implicado fisiológicamente en el desarrollo de las células precursoras hematopoyéticas, gonadales y pigmentarias. La mutación supone que el receptor

KIT, expresado en la práctica totalidad (95 %) de los TEG, permanece activado anómala y permanentemente, incluso en ausencia de cualquier estímulo, volviéndose insensible a los mecanismos de control fisiológicos celulares: todo ello determina una anormal proliferación celular y la inhibición de los mecanismos apoptóticos. Todavía hoy se desconocen las posibles causas ambientales que provocan la mutación del receptor KIT, pues solo una mínima parte de los casos de TEG parecen ser debidos a factores hereditarios.

Otra gran proporción de tumores TEG (10-20 % del total) se relacionan con mutaciones en el gen PDGFRA, que codifica para el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA); más concretamente, un 5 % de TEG tienen la alteración D842V en ese gen como mutación primaria.

El **tratamiento** de los TEG depende del grado de progresión y del pronóstico de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Fundamentalmente, los factores que se consideran en el pronóstico son: la localización (mejor pronóstico los gástricos que los de intestino), el tamaño del tumor (un diámetro inferior a los 2 cm en los tumores intestinales o 5 cm en los gástricos se relaciona con un buen pronóstico), la velocidad a la que crece (un hallazgo de < 10 % de las células en fase proliferativa es de buen pronóstico) y el tipo de mutación.

En los primeros estadios de la enfermedad, cuando el tumor es pequeño y no es evidenciable ni previsible la

1 El gen *KIT* se localiza en el cromosoma 4q12 y codifica para una tirosina cinasa transmembrana tipo III que actúa como receptor para el factor de células madre (SCF) y se activa de forma normal cuando se une a dicho ligando. La proteína KIT (CD117) consiste en 5 dominios de tipo inmunoglobulina, un segmento transmembrana, un dominio yuxtamembrana y un dominio tirosina cinasa citoplasmático de 70-100 aminoácidos; se expresa en células mastocitoides, células madre hematopoyéticas, células germinales, melanocitos y células de Cajal del tracto gastrointestinal. Es, pues, funcionalmente relevante para el desarrollo de la mastocitosis, la hematopoyesis, la gametogénesis y la melanogénesis.

formación de metástasis, se suele recurrir como primera elección a la **cirugía** (resección total o parcial). No obstante, solo una minoría de casos se diagnostican en esta fase precoz. Cuando se puede recurrir a la resección completa, como única opción potencialmente curativa, se tienen cifras de supervivencia a 5 años del 50-65 %, si bien una parte sustancial de ellos experimentan recurrencias (≈ 50 %), frecuentemente durante el segundo o tercer año tras la intervención y de localización usualmente hepática o de otras estructuras abdominales (es rara la afectación de nódulos linfáticos). Esos pacientes progresarán a enfermedad metastásica. Tal capacidad de recaer y metastatizar de los TEG, incluso años después de una aparente curación, hace necesario individualizar la estimación del riesgo de recurrencia o de metástasis, para lo cual en los últimos años se han incluido los biomarcadores moleculares.

Los cuadros más evolucionados de TEG no responden adecuadamente a la cirugía y ésta se complica por el riesgo de rotura del tumor (factor de mal pronóstico), que conduciría prácticamente de forma inexorable a la recaída tumoral. Así pues, los casos de **TEG no operables** o **con** presencia de **metástasis** requieren de farmacoterapia anti-neoplásica, que a día de hoy se acepta que deberá estar basada en las dianas moleculares que exprese el tumor. Su finalidad, en cualquier caso, es paliativa: busca aumentar la supervivencia² y la calidad de vida del paciente.

Las opciones disponibles para la farmacoterapia se enmarcan todas en el grupo de **inhibidores de la tirosina cinasa** (ITC), cuya cabeza de serie fue el imatinib. Los ITC son capaces de actuar y bloquear al menos en parte la actividad de dichas enzimas, que se encuentran acopladas a multitud de receptores celulares y para las cuales existen múltiples isoformas, algunas

implicadas en procesos de proliferación, angiogénesis y metástasis tumoral en diferentes formas de cáncer (por ejemplo, los receptores del EGFR, del VEGFR o del RET).

Los fármacos aprobados para el tratamiento de los TEG avanzados o metastásicos se basan en la inhibición específica de KIT y PDGFRA. A día de hoy son 3 los ITC que tienen indicación aprobada en la UE en el abordaje de TEG irresecables o metastásicos, o en pacientes en recaída: **imatinib**³ (a altas dosis), **sunitinib** y **regorafenib**, que son de elección en 1ª, 2ª y 3ª línea, respectivamente. Estos tienen un espectro bastante amplio de dianas biológicas (tirosinas cinasas) y pueden ser especialmente útiles como tratamiento de apoyo -adyuvante- tras la intervención quirúrgica para completar la destrucción de las células tumorales que no se hayan podido eliminar por cirugía y evitar su diseminación por el organismo. Otros fármacos similares, como sorafenib, nilotinib, dasatinib, pazopanib o cabozantinib podrían ser opciones terapéuticas *off-label* tras recaída a varias líneas de tratamiento.

La especificidad por la diana terapéutica de los ITC aprobados en TEG es relativa:

- Imatinib inhibe de forma potente la actividad de la tirosina cinasa de Bcr-Abl (cromosoma Filadelfia), así como de los receptores KIT, los receptores del dominio discoidin (DDR1 y DDR2), el receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R) y PDGFRA y PDGFRB.
- Sunitinib inhibe múltiples receptores de tirosina cinasa, tales como PDGFRA y PDGFR β , los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), KIT, FLT3, CSF-1R y el receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET).

- Regorafenib bloquea los receptores 1-3 de VEGF, KIT (también en sus formas mutantes), RET, RAF-1, BRAF (incluido el receptor con la mutación BRAFV600E), PDGFR y FGFR.

Es preciso recordar que imatinib está autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con TEG malignos no resecables y/o metastásicos KIT positivos, y en el tratamiento adyuvante de pacientes adultos que presentan un riesgo significativo de recaída tras la resección de tumores KIT+ (no así en quienes tienen riesgo bajo de recaída). Además, la mayoría de las mutaciones de PDGFRA se asocian con una respuesta al imatinib, con la excepción de D842V, de modo que los tumores con esa mutación suelen ser resistentes a imatinib y a la mayoría de los otros fármacos ITC, contexto que constituye una necesidad médica no cubierta. Por su parte, sunitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con TEG malignos no resecables y/o metastásicos después del fracaso al tratamiento con imatinib. De igual modo, regorafenib se indica en el tratamiento de TEG irresecables o metastásicos que progresaron durante el tratamiento previo con imatinib y sunitinib o son intolerantes al mismo.

MASTOCITOSIS

En condiciones normales, los mastocitos (un tipo de leucocitos) son generados en la médula ósea, se hallan en los tejidos conectivos de todo el cuerpo y liberan múltiples mediadores químicos con efecto proinflamatorio (histamina, triptasa, heparina, etc.), especialmente durante las reacciones alérgicas y los procesos de inflamación. Así, en personas sanas contribuyen a la protección del organismo frente a infecciones y otras sustancias nocivas.

2 En los casos no resecables o metastásicos de TEG, antes de la introducción de los ITC la supervivencia media tras el diagnóstico era de 9 a 20 meses.

3 En su desarrollo clínico se reportó que el tratamiento con imatinib en pacientes con TEG induce niveles de respuesta completa del 5 % y de respuesta parcial del casi el 50 %, y permite la estabilización de la enfermedad en otro tercio de los pacientes tras periodos de seguimiento medios de 2 años. No obstante, un 5 % de los pacientes no toleran y otro 15 % adicional exhiben una resistencia natural al fármaco.

La **mastocitosis** comprende un grupo heterogéneo de enfermedades mieloproliferativas raras caracterizadas por el crecimiento no controlado, expansión y acumulación de clones de mastocitos morfológica e inmunofenotípicamente anormales (células mastocitoides) en uno o más órganos. El evento molecular que impulsa principalmente la difusión de ese clon celular es la aparición de una mutación con ganancia de función en el gen KIT, que resulta en la activación constitutiva e independiente del receptor tirosina cinasa.

En líneas generales, la enfermedad puede limitarse a la piel (mastocitosis cutánea) –como ocurre especialmente en las poblaciones más jóvenes, en que suelen predominar las formas de la enfermedad con curso indolente– o involucrar tejidos extracutáneos, tales como el tracto gastrointestinal, el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos (mastocitosis sistémica), con infiltración de mastocitos neoplásicos de forma focal o difusa. La médula ósea se ve afectada de forma prácticamente invariable en todos los casos de MS, cuya prevalencia anualizada no se conoce con exactitud, y se estima inferior a 1 caso/100 000 habitantes (concretamente, 0,9/100 000), pero se presupone infraestimada por la dificultad diagnóstica de la patología.

Según su evolución, la OMS clasifica la **mastocitosis sistémica** (en adelante, **MS**) en formas **avanzadas, indolentes y latentes o quiescentes** (Valent, 2017). La forma indolente supone hasta el 60-70 % de los casos de MS, es la presentación más benigna y generalmente se asocia con un buen pronóstico, con una expectativa de vida prácticamente normal; por su parte, la mastocitosis avanzada puede llevar a la muerte en pocos años, puesto que el desarrollo incontrolado de mastocitos neoplásicos puede inducir daño orgánico –principalmente insuficiencia hepática–, alteración del hemograma y/o pérdida de peso. En conjunto, las personas con mastocitosis suelen sufrir síntomas sistémicos debilitantes, especialmente **prurito intenso**, moti-

vados por la liberación a sangre desde los mastocitos anómalos de niveles excesivos de mediadores inflamatorios vasoactivos como la histamina; también son comunes síntomas como cefalea, dolor óseo, cansancio y problemas digestivos.

Dentro de la **MS avanzada** existen tres subtipos, según clasificación de la OMS:

- **MS agresiva:** forma grave de MS asociada a una infiltración intensa y extendida de mastocitos en varios órganos, lo cual provoca daño y fallo (multi)orgánico. Se caracteriza por un recuento de mastocitos en la médula ósea por debajo del 20 %. Su incidencia anual oscila entre 0,01 y 0,03 casos por cada 100 000 habitantes y su prevalencia se sitúa entre 0,1 y 0,3 casos/100 000 habitantes.
- **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. Su diagnóstico y presentación clínica dependerán del tipo de neoplasia hematológica presente.
- **Leucemia mastocítica:** forma rara y grave de MS caracterizada por una circulación mucho más alta de mastocitos en la médula ósea (superior al 20 %) y sangre periférica (superior al 10 %); la piel raramente se ve afectada. Su tasa anualizada de incidencia es de 0,01 nuevos casos/100 000 habitantes y su pronóstico es especialmente desfavorable, con una pobre supervivencia.

Sea como fuere, ningún tipo de MS avanzada presenta un pronóstico favorable. La mediana de la supervivencia global en los pacientes con MS agresiva se sitúa en torno a los 3,5 años, la de los pacientes con MS-NHA en 2 años, y desciende hasta menos de 6 meses en pacientes con leucemia mastocítica. Además del subtipo de MS, como factores de peor pronóstico se han identificado: una edad avanzada, un historial de pérdida de peso, anemia,

trombocitopenia, hipoalbumemia y un exceso de blastos en la médula ósea.

El **diagnóstico** de MS está dificultado por la escasa familiaridad de los profesionales sanitarios con esta patología y la inespecificidad de los síntomas y signos clínicos. A grandes rasgos, involucra análisis de sangre, sobre todo para la medición de los niveles séricos de triptasa (enzima liberada por los mastocitos), y exploración por técnicas de imagen, como la tomografía axial computarizada, a fin de identificar la presencia de infiltrados de mastocitos en órganos abdominales y ganglios linfáticos. El diagnóstico definitivo requiere de la evaluación de una biopsia de médula ósea. Se cree que existe cierto infradiagnóstico porque los pacientes muchas veces son diagnosticados de síndrome de colon irritable o de malabsorción, o incluso de leucemia.

Según se ha sugerido, la gran mayoría de casos de MS (70-90 % de los casos de MS agresiva de inicio adulto y en torno al 50 % de casos de leucemia mastocítica) se asocian con la existencia de una mutación somática de sobrefuncionalidad en el gen KIT y específicamente, una mutación puntual que supone el cambio de asparagina en posición 816 por valina (D816V) en el exón 17. Dicha mutación provoca una activación descontrolada de la actividad de la enzima KIT (independiente de la unión a su ligando) y, en consecuencia, la supervivencia y proliferación anormal de mastocitos, y es considerado como un criterio diagnóstico clave de MS. Más recientemente se han identificado otros defectos genéticos adicionales y diferentes en pacientes con MS avanzada (por ejemplo, mutaciones que afectan a genes como TET2, SRSF2, ASXL1, RUNX1, JAK2 y/o RAS u otras moléculas de señalización involucradas en la proliferación de mastocitos), cuya detección confiere un pronóstico más adverso si cabe. La presencia exclusiva de la mutación KIT D816V no se ha asociado con la aparición de manifestaciones clínicas en MS avanzada, lo cual sugiere que la combinación de diversos genes mutados es posiblemente el factor más relevante en términos de sintomatología.

El **tratamiento** de los pacientes con mastocitosis debe ser **individualizado**, según sus características y las de su enfermedad. Actualmente, en ausencia de opciones curativas, el objetivo principal será controlar el crecimiento y la expansión de los clones de mastocitos a fin de paliar la clínica secundaria a su degranulación o de disfunción orgánica por infiltración tisular. En los casos más indolentes se puede optar por la observación expectante y en las variantes agresivas se valoran tratamientos citorreductores, pero, en términos generales, las opciones farmacoterapéuticas para los casos de MS avanzada son muy limitadas (hasta hace poco ninguna con autorización específica en la UE para el tratamiento de la MS agresiva o la leucemia mastocítica) y no han demostrado mejoras significativas en la supervivencia.

Con frecuencia, en la práctica clínica solían emplearse algunas opciones farmacológicas entre las que destacaban: a) **interferón alfa** (2a), considerado mucho tiempo como la terapia citorreductora de primera línea en casos sintomáticos, pues mejora síntomas derivados tanto de la degranulación como de la infiltración; b) **cladribina**, que presenta actividad en todos los subtipos de MS, y se considera fármaco de segunda línea para una citorreducción rápida en casos de

refractoriedad o intolerancia a interferón; c) **hidroxiurea**, por su actividad mielosupresora, pero sin eficacia en el control de la enfermedad proliferativa; e d) **imatinib**, inhibidor de tirosina cinasas que sí está autorizado en Estados Unidos para el tratamiento de casos de MS con mutaciones distintas a D816V o con estado mutacional desconocido, por lo que su potencial uso excluye a la mayoría de pacientes con mastocitosis. La 2ª generación de inhibidores de tirosina cinasas ha demostrado beneficios clínicos muy modestos en mastocitosis, probablemente debido a la complejidad en su patogénesis molecular, las redundancias en vías de señalización celular y/o a la ineficacia de estos inhibidores sobre KITD816V *in vivo*. La experiencia con el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es muy escasa y limitada, reservándose únicamente a pacientes jóvenes.

El arsenal terapéutico se amplió con la comercialización en 2019 de **midostaurina**, un nuevo inhibidor de múltiples tirosina cinasas, entre las que se incluyen los receptores FLT3 y KIT, a cuyo dominio catalítico se une con mayor afinidad. Es capaz, pues, de inhibir la transducción de señales mediada por ellas, lo que resulta en la detención del ciclo celular, la inducción de la apoptosis de células leu-

cémicas y una menor proliferación y supervivencia de mastocitos, atenuando la liberación de histamina y otros mediadores vasoactivos.

El medicamento (Rydapt®), designado huérfano, fue el primero en obtener indicación en el tratamiento en monoterapia de adultos con MS agresiva, MS-NHA o leucemia mastocítica. Tal autorización se sustentó en los resultados de dos estudios de fase 2 con 142 pacientes adultos con MS avanzada, en los que la administración de midostaurina permitió alcanzar una tasa de respuesta global del 60 % en la población evaluable, con un 45 % de respuestas mayores y 15 % parciales. Una eficacia que es independiente del estado mutacional de KIT y del subtipo de mastocitosis, si bien parece aportar una mayor y más duradera respuesta en pacientes con MS agresiva y en aquellos con mutación KIT D816V; también disminuye significativamente la infiltración medular por mastocitos y la esplenomegalia. A pesar de que no se ha comparado su eficacia con la de las terapias habitualmente empleadas en clínica, se estima que el beneficio clínico será superior con midostaurina, con un perfil de seguridad aceptable y manejable: las reacciones adversas más comunes derivan de la toxicidad gastrointestinal, manifestada como náuseas, vómitos y diarrea (Fernández-Moriano, 2019).

Acción y mecanismo

Avapritinib es un nuevo inhibidor de cinasas de tipo 1 que, en estudios *in vitro* con muestras de pacientes, ha probado su capacidad para inhibir selectivamente las cinasas KIT con mutación D816V y la PDGFRA con mutación D842V asociadas con la resistencia a imatinib, sunitinib y regorafenib. Ejerce una actividad in-

hibitoria potente, con valores de CI50 en el rango nanomolar⁴ (0,27 y 0,24 nM, respectivamente); tiene mayor potencia frente a la proteína KIT con mutaciones –clínicamente relevantes– en los exones 11, 11/17 y 17 que contra la enzima en su forma salvaje (*wild type*).

Con base en ese mecanismo, el medicamento ha sido designado como huérfano y ha recibido la *autorización condicional* para su uso diario por vía oral con las siguientes indicaciones: i) monoterapia (25-300 mg/día) en adultos con tumores del estroma gastrointestinal (TEG) irreseccables o metastásicos portadores de la muta-

4 En los ensayos celulares, inhibió la autofosforilación de la proteína KIT con mutación D816V y de la proteína PDGFRA con la mutación D842V con valores de CI50 de 4 nM y 30 nM, respectivamente, consiguiendo bloquear/atenuar la proliferación de estirpes celulares mutantes de KIT (por ejemplo, líneas celulares de mastocitoma murino de leucemia mastocítica humana). También probó una interesante capacidad de inhibir la proliferación tumoral en un modelo de xenoinjerto de mastocitoma murino con mutación en el exón 17 de KIT.

ción D842V del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA); ii) monoterapia (200 mg/día) en 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; y iii) tratamiento de adultos con mastocitosis sistémica indolente (MSI) y síntomas moderados-graves inadecuadamente controlados con la terapia sintomática.

Por su parte, **ripretinib** es otro nuevo fármaco inhibidor de tirosina cinasas

con capacidad para inhibir de forma potente el receptor KIT y la cinasa de PDGFRA, tanto en su forma normal como con mutaciones primarias y secundarias. No obstante, no es exclusivamente selectivo, sino que también inhibe otras cinasas como PDGFRB, TIE2, VEGFR2 y BRAF, según se ha probado en estudios *in vitro*. Fue diseñado específicamente para inhibir las dos regiones que regulan la transición entre la conformación inactiva y activa de las cinasas y el interruptor de activación en el bucle de activación (exones 17 y 18 del gen KIT y exones 18 y 19 del PDGFRA), de

modo que antagoniza el estado activo de la cinasa y la estabiliza en su conformación inactiva, permitiendo que pueda inhibir proteínas KIT y PDGFRA con heterogéneas mutaciones primarias y secundarias.

De forma similar a avapritinib, el medicamento, también huérfano, ha recibido aprobación para el tratamiento diario por vía oral (150 mg/día) de pacientes adultos con tumor avanzado del estroma gastrointestinal (TEG) que han recibido tratamiento previo con tres o más inhibidores de quinasa, como imatinib.

Aspectos moleculares

Ambos fármacos se enmarcan en el amplio grupo de inhibidores de tirosina cinasas, con características estructurales comunes como la presencia de heterociclos nitrogenados y la presencia de átomos de halógenos (Figura 1).

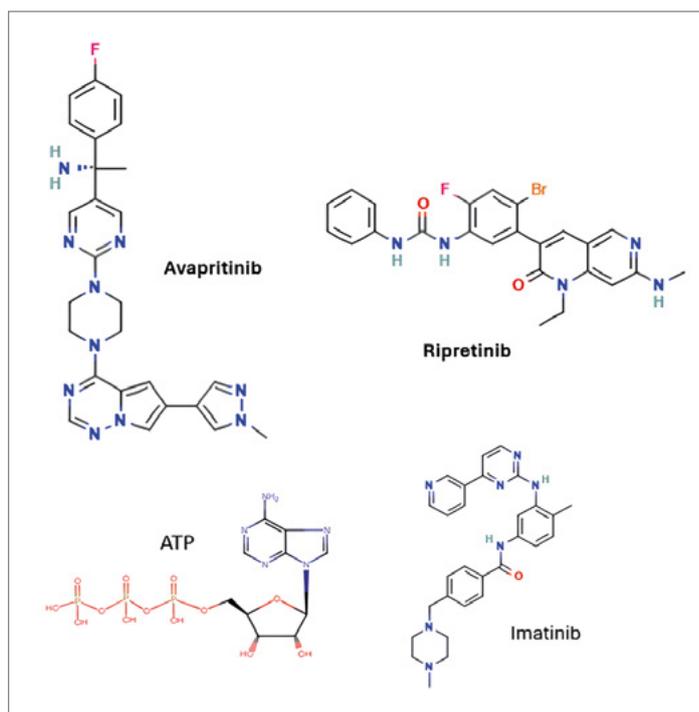
Avapritinib tiene por nombre químico el (S)-1-(4-fluorofenil)-1-(2-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)etan-1-amina, que se corresponde con la fórmula $C_{26}H_{27}FN_{10}$ y un peso molecular de 498,6 g/mol. El principio activo se presenta como un sólido no higroscópico de color blanquecino o amarillo pálido, prácticamente insoluble en agua y ligeramente o muy ligeramente soluble en soluciones tampón a pH ácidos (1-5), decreciendo incluso esa solubilidad a pH más básico; en cambio, es muy soluble en solventes orgánicos como metanol o acetonitrilo. Presenta un único centro quiral con configuración S.

Por su parte, el nombre químico de **ripretinib** es el 1-(4-bromo-5-[1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il]-2-fluorofenil)-3-fenilurea, que se corresponde con la fórmula $C_{24}H_{21}BrFN_5O_2$ y un peso molecular de 510,4 g/mol. Se trata de

una molécula aquiral que se presenta como un sólido cristalino anhidro, de color blanco o blanquecino y prácticamente insoluble en medio acuoso a pH fisiológico (incluso en presencia de hasta un 2 % de sales biliares).

Grosso modo, todos los ITC comercializados son resultado de la optimización funcional mediante modelización molecular a partir de una serie de 2-fenilaminopirimidinas, de donde surgió el imatinib, cabeza de serie del grupo. Aunque se aprecia una diversidad estructural importante entre ellos, todos presentan heterociclos nitrogenados y guardan –en mayor o menor grado– una familiaridad química con la molécula de ATP (o, en su caso, con la de GTP, como sucede en las

Figura 1. Estructuras químicas de avapritinib y ripretinib.



cinasas MAPK), con la cual algunos de los principios activos compiten para provocar el bloqueo de la cinasa correspondiente. Se han desarrollado modelos moleculares de relación estructura-actividad para este grupo de fármacos y, en todos los casos, las interacciones estéricas y electrostáticas han demostrado ser determinantes para el efecto inhibitorio sobre la tirosina cinasa.

Eficacia y seguridad clínicas

AVAPRITINIB

La aprobación de la indicación de avapritinib en el tratamiento de **tumores del estroma gastrointestinal** se sustentó fundamentalmente en los resultados de un único ensayo pivotal de fase 1 (estudio **NAVIGATOR**), dividido en dos partes (escalado y expansión de dosis), con diseño abierto, multicéntrico y de un solo brazo. Dicho estudio incluyó entre sus 250 participantes un grupo de 56 pacientes con diagnóstico de TEG avanzado o metastásico y confirmación de la mutación D842V en el gen PDGFRA, con relativamente buen estado funcional (95 % puntuación ECOG de 0 o 1, solo 5 % ECOG 2), 11 de los cuales no habían recibido previamente ningún ITC. De ellos, 38 pacientes iniciaron tratamiento con avapritinib a la dosis de 300-400 mg/día, si bien a una amplia mayoría (> 70 %) se les fue reduciendo la dosis (hasta 100-200 mg/día) tras una mediana 12 semanas.

Se excluyeron pacientes con metástasis o neoplasia primaria cerebrales, antecedentes de isquemia vascular o trastorno cardiovascular no controlado, alteraciones de transaminasas hepáticas o bilirrubina o patologías convulsivas. La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años (rango 29-90), dos tercios eran varones, también dos tercios de raza blanca, y predominaba la enfermedad metastásica (97 %), con lesiones diana mayores a 5 cm (58 %), de localización en estómago (76 %), sometida anteriormente a resección quirúrgica (90 %) y tratamiento sistémico con una mediana de 1 línea previa con ITC (aunque hasta un 13 % eran naïve, un 18 % de pacientes había recibido 2 líneas y un 22 % hasta al menos 3), sin respuesta completa o parcial a los mismos.

El tratamiento con avapritinib, de forma continua en ciclos de 28 días, se pudo mantener hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. En el

subgrupo diana de 38 pacientes con la mutación D842V en el gen PDGFRA, se observó, tras una mediana de 26 meses de seguimiento, un valor de tasa de respuesta global (TRG) según criterios modificados RECIST 1.1. -variable primaria de eficacia evaluada radiológicamente por comité de revisión independiente- del **95 %** (36/38; IC_{95 %} 82,3-99,4), con un 13 % (5/38) de respuestas completas y un 82 % (31/38), parciales. Entre las variables secundarias destaca una mediana de la duración de la respuesta de 22,1 meses (IC_{95 %} 14,1-no alcanzado), además de una mediana de la supervivencia libre progresión (SLP) de 24 meses; la mediana de supervivencia global (SG) no se había alcanzado, por permanecer vivos el 74 % de los pacientes, de modo que se estimó una tasa de SG a 3 años del 71 % (Jones *et al.*; 2021). La eficacia del fármaco fue consistente en los distintos subgrupos etarios.

Adicionalmente, se dispone de datos interesantes de un ensayo clínico de fase 3 (estudio **VOYAGER**; N= 476) que, aunque considerado de soporte, aporta la evidencia más robusta. Se trata de un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado que investigó la eficacia y seguridad del nuevo fármaco en la pauta aprobada en pacientes con TEG localmente avanzado e irreseccable o metastásico pretratados con imatinib y al menos otro ITC (n= 240), de manera comparativa con regorafenib -160 mg/día en ciclos de 21 días seguidos de 7 días sin tratamiento- como control (n= 236). El diseño del estudio fue cruzado, de modo que hasta 96 pacientes que recibieron regorafenib desde el inicio pasaron a ser tratados con avapritinib tras la progresión de la patología.

Los pacientes mostraron un buen estado funcional al inicio (ECOG de 0 o 1 en el 98 %), excluyéndose aquellos que hubieran recibido avapritinib o regorafenib previamente, cuyos TEG no tuvieran ni mutación de KIT ni de PDGFRA, con patología cardiovascular no controlada o alteraciones hepáticas

o hematológicas. Entre sus características demográficas y clínicas basales sobresale una mediana de edad de 61 años, un 67 % eran hombres, la práctica totalidad con enfermedad metastásica (99 %), originada desde estómago (29 %), intestino delgado (28 %) o yeyuno/íleon (13 %). El número de terapias previas fue de 2 en una amplia mayoría de casos (86 %; 3 en el 14 % restante), incluido en todos los casos imatinib y, muy frecuentemente (95 %), también sunitinib.

Los resultados divulgados (Kang *et al.*, 2021) revelan que avapritinib no mejora los resultados de regorafenib: la mediana de SLP -variable principal- fue de 4,2 meses con el nuevo fármaco y de 5,6 meses en el grupo de regorafenib (HR: 1,25; IC_{95 %} 0,99-1,57). A pesar de que la TRG fue algo superior con avapritinib (17 % vs. 7 % en el grupo control), todas fueron respuestas parciales y la mediana de duración de la respuesta fue mayor con regorafenib (mediana de 7,6 vs. 9,4 meses). Con datos de SG aún inmaduros, se han estimado tasas de SG a 1 año muy parejas (68 % y 67 %, respectivamente).

No obstante, merecen una reseña los resultados relativos a un subgrupo de 13 pacientes que tenían TEG con la mutación D842V de PDGFRA, en quienes el nuevo fármaco sí mostró una eficacia significativamente superior a regorafenib tras una mediana de duración del tratamiento de 9 meses: la mediana de la SLP no se alcanzó en el brazo de avapritinib mientras que fue de 4,5 meses en el grupo control (p= 0,035). La TRG fue del 43 % con avapritinib (todas respuestas parciales) frente a la ausencia de respuesta con regorafenib. De los 6 pacientes del grupo de regorafenib, 2 cruzaron al tratamiento con avapritinib tras la progresión de la enfermedad, mostrando uno de ellos una respuesta completa (AEMPS, 2023a).

Por otro lado, la indicación de avapritinib en **mastocitosis** derivó del estudio

pivotal PATHFINDER, que fue un ensayo de fase 2, multicéntrico, abierto, no aleatorizado, de un solo grupo y dos cohortes diferenciadas de pacientes con **mastocitosis sistémica avanzada**, incluyendo MS agresiva, MS con neoplasia hematológica asociada y leucemia mastocítica, pero excluidos aquellos candidatos afectados por neoplasias hematológicas de riesgo alto o con positividad para el cromosoma Filadelfia (Gotlib *et al.*, 2021). Se enrolaron un total de 107 pacientes con MS avanzada, 67 de los cuales (63 %) habían recibido al menos una línea de terapia sistémica previamente y fueron tratados con la pauta de 200 mg/día de avapritinib. Durante el estudio se permitieron cuidados paliativos y de soporte.

La eficacia se evaluó⁵ –por un comité de revisión central– solo en un subgrupo de 47 pacientes de la cohorte 1 que presentaron al menos un hallazgo típico de mastocitosis (como malabsorción con pérdida de peso, hepatomegalia con ascitis, hipertensión portal o alteración de la función hepática, esplenomegalia o fracturas óseas secundarias a osteolisis) y que hubieran estado en el estudio durante al menos 6 ciclos y 24 semanas. Este subgrupo de pacientes se caracterizó por una mediana de edad de 69 años, el 70 % eran varones, el 92 % de raza blanca, dos tercios tenían buen estado funcional (66 % puntuación ECOG 0-1 y 34 % de 2 a 3), y el 89 % presentaba mutación detectable D816V en el gen KIT; el tratamiento mayoritario previo había sido midostaurina (79 %; 17 % cladribina, 15 % interferón, 11 % hidroxycarbamida y 6 % azacitidina) y una amplia proporción (79 %) requirió reducción de dosis de avapritinib durante el tratamiento.

Con una mediana de seguimiento de 12 meses, se observó una TRG –variable primaria– del **60 %** (28/47; IC_{95%} 44,3-73,6); de esas respuestas, un 2 %

se correspondía a remisiones completas, un 9 % a remisiones completas con recuperación hematológica incompleta, un 40 % con remisiones parciales y un 9 % con solo mejoras clínicas. El nivel de respuesta fue similar en los subtipos de MS avanzada a excepción de la leucemia mastocítica, en que la TRG solo alcanzó el 40 %. Entre las variables secundarias, resulta interesante que no se alcanzó la mediana de duración de la respuesta a avapritinib (la tasa de respuesta estimada a 2 años fue del 86 %) ni de las variables de supervivencia (tasa de SG a 1 año del 87 %) y que la eficacia del fármaco es rápida, asociada a una mediana de tiempo hasta la respuesta de 1,9 meses, algo más larga en los casos de leucemia mastocítica (3,6 meses). Adicionalmente, más de la mitad de los pacientes (59 %) mostró eliminación completa de la acumulación de mastocitos en médula ósea y una reducción significativa –mayor al 35 % respecto al inicio– del volumen del bazo (60 %).

Un análisis combinado de los resultados comentados con los del ensayo de soporte de fase 1 (estudio EXPLORER⁶) reveló que el tratamiento con avapritinib en pacientes con MS avanzada pretratados con al menos 1 línea de terapia sistémica aporta una TRG del 71 % (IC_{95%} 52-86), incluida una tasa de remisión completa con o sin respuesta hematológica completa del 19 %; la mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 2,3 meses (7,4 meses en el caso de las respuestas completas) y la duración de la respuesta no ha sido estimable por seguir en curso en casi todos los pacientes respondedores. En términos de supervivencia, con un seguimiento de casi 18 meses, no se ha alcanzado la mediana de SG, mostrándose el nuevo fármaco efectivo en todos los subtipos de MS avanzada, con independencia del número o tipo de tratamientos previos o las mutaciones somáticas sugerentes de peor pronóstico (Reiter *et al.*, 2022).

Finalmente, el perfil de **seguridad** de avapritinib en sus pautas aprobadas parece bien caracterizado en base a datos de hasta 550 pacientes con TEG y de 126 pacientes con mastocitosis avanzada que lo recibieron, siendo consistente en ambas indicaciones y parcialmente en línea con el de otros fármacos ITC, como regorafenib⁷. A grandes rasgos, se puede afirmar que el fármaco muestra una toxicidad sustancial, dado que la práctica totalidad de pacientes reportan eventos adversos relacionados con el tratamiento (> 98 %); estos, si bien son mayoritariamente leves-moderados en severidad, llegan a ser graves en una proporción alta de los casos (12-23 %).

Con independencia del perfil de paciente y del grado de severidad, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento son: náuseas (hasta el 45 %), fatiga (40 %), anemia (22-39 %), edema periorbitario (33-38 %) y edema en otras localizaciones (27-33 %), trombocitopenia (37 %) y anemia (22 %). Entre las graves, sobresale la incidencia de anemia (2-6 %), derrame pleural (1 %) y hemorragia (2 %, incluido hematoma subdural). Es preciso destacar que, además de los esperables trastornos gastrointestinales y hematológicos, se han considerado eventos de especial interés las hemorragias intracraneales y los trastornos cognitivos (se produce deterioro de la memoria en hasta el 20 % de los pacientes), los cuales, aunque preocupantes, pueden parcialmente mitigarse mediante ajustes posológicos o el control de la trombocitopenia, entre otras medidas.

Habida cuenta de lo anterior, el tratamiento con avapritinib se asocia con una tasa considerable de abandonos por motivos de seguridad (7-18 %), en especial por la incidencia de fatiga, trombocitopenia, encefalopatía y hemorragia intracraneal. Además, hasta un 13 % de

6 En el estudio EXPLORER, el tratamiento con avapritinib dio lugar a una TRG según los criterios mIWG-MRT-ECNM del 73 % (IC_{95%} 39,0-94,0) en 11 pacientes con MS avanzada pretratados con al menos una línea de terapia sistémica.

7 En el estudio comparativo entre avapritinib y regorafenib en pacientes con TEG avanzado o metastásico se constató una incidencia de eventos adversos de cualquier grado similar para ambos fármacos (93 % y 96 %, respectivamente), que fueron de grado ≥ 3 en un alto porcentaje de casos (55 % y 58 %).

5 En la medida de la eficacia se emplearon 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*), que son los más ampliamente aceptados en la práctica clínica y por las agencias reguladoras, más estrictos en evaluar la respuesta que los usados con anterioridad.

los casos de eventos adversos tuvieron desenlace final, aunque en su mayoría relacionados con la enfermedad de base. No se han descrito grandes diferencias en términos de seguridad del fármaco en los distintos subgrupos de pacientes, si bien aquellos pacientes mayores de 65 años parecen tener una mayor susceptibilidad, con una mayor incidencia de todos los eventos adversos descritos, también de los de tipo cognitivo.

RIPRETINIB

Su autorización a partir de la 4ª línea en pacientes con diagnóstico histológico de TEG localmente avanzado o metastásico derivó de la evidencia generada en un ensayo pivotal de fase 3 (estudio **INVICTUS**), con diseño multicéntrico y multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, que tuvo por objetivo primario el de comparar la eficacia del fármaco frente a la ausencia de tratamiento (placebo) en pacientes que habían recibido –o eran intolerantes a– al menos 3 líneas de terapia sistémica, incluidos imatinib, sunitinib y regorafenib. La administración oral diaria del fármaco, en ciclos consecutivos de 28 días, se pudo mantener de forma continuada mientras perdurara el beneficio o hasta aparición de toxicidad inaceptable (Blay *et al.*, 2020).

El estudio incluyó un total de 129 pacientes, 85 de los cuales fueron asignados al grupo del fármaco y 44 al control; en caso de progresión tumoral, se ofreció a los pacientes continuar de manera abierta con ripretinib, incluso aquellos inicialmente tratados con placebo. Las características basales de los pacientes estuvieron bien equilibradas entre grupos de tratamiento y comprendían: una edad mediana de 60 años (39 % de los pacientes con > 65 años), un 57 % varones, un 75 % de raza blanca y un buen estado funcional general (puntuación ECOG 0 o 1 en el 92 %). Con respecto a factores clínicos, la mediana

de tiempo desde el diagnóstico rozaba los 5,7 años, casi dos tercios habían recibido 3 tratamientos previos (63 %) y el resto (37 %), 4 o más. Todos ellos debían tener una función orgánica y una reserva de médula ósea adecuadas; se excluyeron los candidatos con neoplasias concomitantes, metástasis en cerebro y ciertas enfermedades cardiovasculares no controladas.

El análisis principal de eficacia se realizó por revisión ciega de un comité central independiente (usando criterios RECIST 1.1. modificados⁸) cuando se habían producido > 80 % de eventos de progresión o muerte por la enfermedad. En la población *por intención de tratar* se verificó una mediana de SLP –variable primaria– de **6,3 meses** (IC_{95%} 4,6-6,9) con el nuevo fármaco, significativamente superior a la mediana de 1,0 mes (IC_{95%} 0,9-1,7) vista en el grupo placebo, lo que supone una reducción del 84 % en el riesgo de progresión o muerte por la enfermedad (HR= 0,16; IC_{95%} 0,1-0,3; p< 0,0001). El efecto de ripretinib en términos de SLP fue consistente y similar en los distintos subgrupos de pacientes analizados, con independencia de factores sociodemográficos (edad, sexo o región), estado funcional basal o número de tratamientos previos.

Los hallazgos para las variables secundarias respaldan la destacable eficacia del fármaco:

- La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 11,8 % (IC_{95%} 5,8-20,6) en el brazo de ripretinib y de 0 % en el grupo placebo, sin diferencia estadísticamente significativa (p= 0,0504).
- Con datos ya maduros (se habían producido una proporción de eventos de muerte del 52 % en el grupo del fármaco y del 80 % en el control), se estimó una mediana de SG de 18,2 meses (IC_{95%} 13,1-no estimable) con ripretinib y de 6,3 meses con placebo (IC_{95%} 4,1-10,0); esto supone una notable reducción

del riesgo de muerte del 58 % (HR= 0,42; IC_{95%} 0,3-0,7).

- Los resultados de los cuestionarios validados EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-5L revelaron que la terapia con ripretinib se asoció con un mantenimiento en los niveles de calidad de vida reportados por los pacientes en el primer mes, frente a una reducción de las puntuaciones con placebo (p< 0,01); al final de ese periodo en torno al 80 % de los pacientes con placebo tuvo progresión, frente a solo el 20 % de los del grupo del fármaco. La calidad de vida se mantuvo durante al menos 10 meses de tratamiento con ripretinib, con independencia de que los pacientes sufrieran alopecia, el evento adverso más frecuente durante su uso (Schöffski *et al.*, 2022).

Un estudio de fase 1, abierto, con diseño de escalado de dosis fue usado de soporte para la aprobación del fármaco. Investigó la monoterapia en pacientes con enfermedades neoplásicas avanzadas, incluido un subgrupo de 142 pacientes con TEG con mutación confirmada en los genes KIT y PDGFRA, que se hubieran beneficiado clínicamente con anterioridad de al menos un fármaco autorizado y tuvieran progresión o intolerancia. Con un seguimiento mediano de casi 10 meses, el conjunto de pacientes que recibió ripretinib presentó una TRO del 11,3 %, ninguna respuesta completa. No obstante, la respuesta antitumoral se reducía conforme más tardíamente se administraba el fármaco: era del 19 % en pacientes que lo recibían como 2ª línea, 14 % en 3ª línea, 11 % en 4ª línea y 7 % en 5ª línea. Al año de tratamiento, la tasa de control de la enfermedad –respuesta o enfermedad estable– fue del 23 %, también menor cuanto más tarde se recibía, siendo del 18 % a partir de la 4ª línea. En la cohorte de pacientes tratados en 4ª línea o posterior, la mediana de SLP fue de 24 semanas, cercana a los 6 meses observados en el estudio pivotal (AEMPS, 2024)

8 La modificación implicaba que los ganglios linfáticos y las lesiones óseas no se consideraron lesiones diana, y que un nuevo nódulo tumoral en crecimiento dentro de una masa tumoral preexistente debía cumplir unos criterios específicos para considerarse progresión.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, los datos proceden de más de 390 pacientes que han recibido la pauta autorizada de ripretinib en el estudio pivotal en pacientes con TEG y el de soporte, con medianas de tratamiento de unos 6 meses. De nuevo, se trata de un fármaco relacionado con una incidencia alta de eventos adversos emergentes durante el tratamiento, aunque con un perfil toxicológico diferente al de avapritinib.

Las reacciones adversas notificadas durante su uso con mayor frecuencia (superior a placebo) fueron: alopecia (52 %), fatiga (42-51 % vs. 23 % con placebo), náuseas (39 %), mialgia y dolor

abdominal (32-37 %), estreñimiento (37 %), diarrea (28 %), disminución del apetito (27 % vs. 21 %), síndrome de disestesia palmo-plantar (22 % vs. 0 %) y vómitos (21 %). La mayoría de ellas fueron leves-moderadas en severidad, y las consideradas graves (grado 3-4) fueron solo ligeramente más frecuentes con el fármaco respecto a placebo, destacando por su incidencia las siguientes: lipasa elevada (15 %), anemia (14 %), dolor abdominal (8 %), hipertensión (7 %), fatiga (4 %), hipofosfatemia (4 %), vómitos (3 %), disnea, diarrea e hiperbilirrubinemia (2 % todas ellas).

Desde el punto de vista cualitativo, preocupan especialmente la eritrodi-

sestesia palmo-plantar, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y la aparición de neoplasias malignas cutáneas (que tuvieron una incidencia de casi el 9 % en el conjunto de pacientes tratados con ripretinib vs. 0,5 % con placebo). Con todo, la proporción de pacientes que requirió algún ajuste posológico fue del 13 %, y la tasa de discontinuación del tratamiento por eventos adversos, del 16 %, predominando como causa de abandono el dolor abdominal, la insuficiencia cardíaca y la fatiga (< 1 %). Las muertes registradas en el desarrollo clínico del fármaco se debieron a la progresión de la enfermedad, y no a eventos adversos asociados a su administración.

Aspectos innovadores

Avapritinib es un nuevo inhibidor de tirosina cinasas (ITC) activo por vía oral con selectividad frente a las cinasas del receptor KIT con mutación D816V y del receptor PDGFRA con mutación D842V, mutaciones ambas que se asocian a la resistencia a otros ITC. Esa acción se traduce en efectos antiproliferativos gracias a los cuales se ha aprobado en un medicamento huérfano para la monoterapia de adultos con tumores del estroma gastrointestinal irreseccables o metastásicos portadores de la mutación D842V de PDGFRA y para tratar dos formas de mastocitosis en adultos: mastocitosis sistémica avanzada (agresiva, con neoplasia hematológica asociada o leucemia mastocítica) tras al menos un tratamiento sistémico, y mastocitosis sistémica indolente con síntomas moderados-graves inadecuadamente controlados con terapia sintomática.

Su aprobación en TEG avanzado e inoperable se basa en la limitada evidencia que deriva de un pequeño estudio fase 1, de escalada y expansión de dosis y abierto,

sin grupo control; una incertidumbre que se puede considerar aceptable por la escasa frecuencia de la mutación D842V del PDGFRA (presente en el 5 % del total de TEG, que ya de por sí es una enfermedad rara) y su mal pronóstico. Pese a verse dificultada la interpretación del beneficio real, la eficacia mostrada por avapritinib es destacable y duradera en un contexto en que el esquema de abordaje estándar implica la administración secuencial⁹ de los ITC imatinib, sunitinib y regorafenib, pero en el que la presencia de la mutación D842V se asocia a resistencia a los mismos.

Los resultados en un subgrupo de 38 pacientes con la mutación, pretratados o no (13 % eran naïve), revelan que la terapia oral diaria con avapritinib continuada hasta pérdida de beneficio o toxicidad inaceptable, se traduce en una tasa de respuesta del 95 % (parciales en su mayoría: 82 %), una mediana de duración de la respuesta de 22 meses y una mediana de SLP de 24 meses; sin haberse podido estimar la mediana de SG (la variable más

robusta en oncología), a los 3 años de tratamiento siguen vivos más del 70 % de los pacientes. Estos resultados de eficacia, consistentes a cualquier edad, se complementaron con los de un estudio más amplio de fase 3, comparativo con regorafenib, que probó que avapritinib no aporta un beneficio superior a partir de una 3ª línea en la población global, pero sí en un subgrupo de 13 pacientes con mutación D842V de PDGFRA: tras 9 meses de tratamiento, la tasa de respuesta fue del 43 % (vs. 0 % con regorafenib) y no se alcanzó la mediana de SLP (vs. 4,5 meses).

Se trata, pues, el primer tratamiento aprobado en la UE para pacientes con TEG irreseccable o metastásico y mutación D842V, con buen estado general y sin importantes comorbilidades, que hasta ahora no tenían ninguna opción de tratamiento eficaz. Un estudio retrospectivo en esa población sugiere que el tratamiento con imatinib en 1ª línea se asocia con ausencia de respuesta, una SLP de menos de 3 meses y una

9 Se ha comprobado que la eficacia de esos tratamientos se reduce conforme progresa la enfermedad y las líneas de terapia, haciendo especialmente interesante maximizar los beneficios con la 1ª línea. La tasa de respuesta objetiva se reduce desde un 60 % con imatinib hasta un 5-7 % con sunitinib y regorafenib; la mediana de la SLP baja desde 18-24 meses con imatinib hasta solo 5-6 en segunda o posteriores líneas; y la SG pasa de 7 a 8 años en el inicio de la primera línea hasta solo 1,4 años en una 4ª línea.

SG en torno a los 15 meses, lo cual, si se compara con los hallazgos comentados antes, prueba la actividad clínicamente relevante del nuevo fármaco, que se puede convertir en opción preferente en este grupo de pacientes, en cualquier momento de su enfermedad. Un grupo, en todo caso, muy reducido, que en España puede rondar solamente los 25-30 pacientes al año, siendo previsible un menor beneficio con el fármaco en el resto de pacientes con otras mutaciones diferentes.

Por otra parte, su aprobación en cualquier subtipo de mastocitosis sistémica avanzada en 2ª línea o posteriores se fundamentó en los datos de un estudio de fase 2 de un solo grupo, abierto y sin comparador, en el que el tratamiento con avapritinib durante 1 año resultó en una tasa de respuesta del 60 %, aunque algo menor (40 %) si se considera solo el subtipo de leucemia mastocítica, de peor pronóstico. Pese al reducido tamaño muestral (n= 47), que puede incorporar incertidumbre a la interpretación del beneficio, se vieron datos alentadores de rapidez y duración de la respuesta (aparece en unos 2 meses y se estima del 86 % a los 2 años) y de supervivencia global (al año estaban vivos el 87 %), con una eliminación completa del acúmulo de mastocitos en médula ósea y reducción de la esplenomegalia en un 60 % de los pacientes.

Se debe subrayar que los pacientes con MS avanzada tienen opciones de tratamiento muy limitadas –sobre todo, midostaurina, la única terapia específicamente autorizada, y en menor medida, cladribina o interferón (uso fuera de ficha técnica)–, ninguna considerada curativa por asociarse esencialmente a respuestas parciales y poco duraderas y una importante toxicidad.

A falta de estudios comparativos directos (que aportarían la evidencia más sólida), su posicionamiento en mastocitosis avanzada como fármaco de elección podría comprenderse a la vista de los

hallazgos de un estudio retrospectivo con *datos de vida real*, observacional y multicéntrico (Reiter *et al.*, 2022), en el que se compararon los resultados obtenidos en los ensayos clínicos de avapritinib con los de 141 pacientes –104 pretratados al menos con una línea– tratados con la mejor terapia disponible en práctica clínica (51 % midostaurina, 25 % cladribina). Tras el ajuste por covariables, la comparación indirecta –de validez estadística limitada– apunta a una supervivencia significativamente aumentada con avapritinib respecto a la mejor terapia disponible a partir de una 2ª línea: reduce el riesgo de muerte por cualquier causa en un 63-66 % (HR= 0,34-0,37).

El perfil de seguridad de avapritinib, consistente en todas sus indicaciones, conlleva una toxicidad sustancial (alta proporción de eventos adversos relacionados con el tratamiento, también de los graves), aunque se puede manejar al menos en parte, por ejemplo, con ajustes de la pauta posológica y la cuidadosa selección de los pacientes. En línea con lo esperable por lo conocido para otros ITC, predominan los trastornos gastrointestinales (náuseas, diarrea, vómitos, reducción de apetito) y hematológicos (anemia, hiperbilirrubinemia), con una alta incidencia también de fatiga o edemas. Se ha descrito una especial preocupación por la incidencia de hemorragias intracraneales y trastornos cognitivos, que serían específicos de avapritinib. Aún se requieren datos a largo plazo para confirmar el balance beneficio-riesgo, aunque por ahora puede considerarse que el fármaco aporta un beneficio clínico moderado (AEMPS, 2024a).

Por su parte, **ripretinib** es otro nuevo ITC activo por vía oral con capacidad para inhibir potentemente el receptor KIT y la cinasa de PDGFRA, tanto en sus formas normales como mutadas, pero presenta menor selectividad por estos que avapritinib, de modo que también inhibe otras cinasas como PDGFRB, TIE2, VEGFR2 y BRAF. Su indicación como

medicamento huérfano se ha restringido al tratamiento diario de pacientes adultos con TEG avanzado que han recibido tratamiento sistémico con al menos 3 líneas de ITC. Esa 4ª línea o posteriores de terapia sistémica constituían hasta ahora una necesidad médica no cubierta, no habiendo un estándar de tratamiento tras fallo –por mutaciones de resistencia– o intolerancia a la secuencia de imatinib, sunitinib y regorafenib.

Los datos conducentes a su autorización proceden de un estudio pivotal de fase 3 y adecuado diseño (aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo¹⁰), aunque limitada muestra poblacional (N= 129). En él, el tratamiento continuado con el fármaco permitió alcanzar una mediana de SLP de 6,3 meses en el grupo de pacientes que recibieron ripretinib (n= 85), frente a solo 1 mes en el grupo control (n= 44), con una reducción estadísticamente significativa del 84 % en el riesgo de progresión o muerte por la enfermedad. Indujo una tasa de respuesta del 12 % (vs. 0 % con placebo) y triplicó la mediana de SG, que superó los 18 meses (vs. 6 meses con placebo), reduciendo el riesgo de muerte por cualquier causa en un 58 %. De manera interesante, su eficacia no depende del número de tratamientos previos ni de otros factores del paciente, y se asocia con un mantenimiento de la calidad de vida auto-reportada.

El perfil toxicológico de ripretinib, nada desdeñable pero diferente al de avapritinib, se caracteriza por la incidencia elevada y superior a placebo de determinadas reacciones adversas, sobre todo, alopecia, fatiga, trastornos digestivos (náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, pérdida de apetito), mialgia y dolor abdominal y, de forma característica, síndrome de disestesia palmo-plantar. Aunque en su mayoría leves-moderadas, la frecuencia de reacciones adversas graves (algo más comunes que con placebo) se asocian con una tasa de discontinuación del 16 %, predominando como causa de

10 La elección de placebo como comparador se aceptó por el hecho de que, en el momento del inicio, no había un tratamiento estándar en 4ª línea, supuesto en que se valoraba la inclusión del paciente en ensayos clínicos o, si no fueran candidatos, el posible retratamiento con imatinib o uso de otros ITC fuera de indicación.

abandono el dolor abdominal, la insuficiencia cardíaca y la fatiga (< 1 %).

No obstante lo anterior, considerando el contexto terapéutico, se acepta que el beneficio clínico que aporta ripretinib es moderado, habida cuenta de su capacidad de prolongar la supervivencia en pacientes con enfermedad terminal, corta esperanza de vida y escasas opciones terapéuticas (AEMPS, 2024b). En cualquier caso, su uso como fármaco

de elección –según recogen las recomendaciones de las principales sociedades científicas a nivel internacional (SEOM, ESMO o NCCN)– sobre otras alternativas se limitará a una 4ª línea de tratamiento o posterior, a las que llegarán una pequeña proporción de pacientes con TEG; de hecho, cuando se ha investigado de forma comparativa a sunitinib en 2ª línea, no ha demostrado superioridad en términos de supervivencia (Bauer *et al.*, 2022) pese a inducir

una mayor tasa de respuesta (24 % vs. 15 %) y mostrar mejor tolerabilidad.

En definitiva, se incorporan al arsenal terapéutico dos nuevos fármacos de molécula pequeña activos por vía oral que aportan una innovación moderada en sus indicaciones, con ciertas ventajas sobre la terapéutica estándar, pero que beneficiarán solo a una restringida población de pacientes sin representar opciones curativas.

Valoración

Avapritinib

▼ **AYVAKYT®** (BLUEPRINT MEDICINES)

Grupo Terapéutico (ATC): L01EX18. OTROS INHIBIDORES DE LA PROTEINQUINASA.

Indicaciones autorizadas: i) tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal irsecables o metastásicos portadores de la mutación D842V del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA); ii) tratamiento en monoterapia 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; y iii) tratamiento de pacientes adultos con mastocitosis sistémica indolente (MSI) con síntomas de moderados a graves inadecuadamente controlados con el tratamiento sintomático.

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Valoración

Ripretinib

▼ **QINLOCK®** (DECIPHERA PHARMACEUTICALS)

Grupo Terapéutico (ATC): L01EX19. OTROS INHIBIDORES DE LA PROTEINQUINASA.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de pacientes adultos con tumor avanzado del estroma gastrointestinal (GIST) que han recibido tratamiento previo con tres o más inhibidores de quinasa, como imatinib.

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Imatinib	Glivec	Novartis	2002
Sunitinib	Sutent	Pfizer	2007
Regorafenib	Stivarga	Bayer	2013
Midostaurina	Rydapt	Novartis	2019

Bibliografía

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Ficha técnica Ayvakyt® (avapritinib). 2023a. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201473001/FT_1201473001.html.pdf.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica Qinlock® (riporetinib). 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1211569001/FT_1211569001.html.pdf.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de riporetinib (Qinlock®) para el tratamiento de pacientes adultos con tumor avanzado del estroma gastrointestinal (TEGI) que han recibido tratamiento previo con tres o más inhibidores de quinasa. 2024b. IPT-220/V1/19012024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-220-qinlock-riporetinib-TEGI.pdf>.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de avapritinib (Ayvakyt®) en el tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal irreseccables o metastásicos portadores de la mutación D842V del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA). 2024a. IPT-263/V1/23042024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-263-Ayvakyt-avapritinib.pdf>.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de avapritinib (Ayvakyt®) en Mastocitosis Sistémica Avanzada después de, al menos, un tratamiento sistémico. 2023b. IPT 140-2023/V1/05072023. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-140-Ayvakyt-avapritinib_r.pdf.
- Bauer S, Jones RL, Blay JY, Gelderblom H, George S, Schöffski P et al.** Ripretinib Versus Sunitinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor After Treatment With Imatinib (INTRIGUE): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2022; 40(34): 3918-28. DOI: 10.1200/JCO.22.00294.
- Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcberg J, Bauer S, Gelderblom H et al.** Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(7): 923-34. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30168-6.
- Fernández Moriano C.** Midostaurina (▼Rydapt®) en leucemia mieloide aguda y en mastocitosis. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(423): 495-507.
- 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; 27(12): 2192-9. DOI: 10.1038/s41591-021-01539-8.
- Jones RL, Serrano C, von Mehren M, George S, Heinrich MC, Kang YK et al.** Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer.* 2021; 145: 132-42. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.12.008.
- Kang YK, George S, Jones RL, Rutkowski P, Shen L, Mir O et al.** Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2021; 39(28): 3128-39. DOI: 10.1200/JCO.21.00217.
- Schöffski P, George S, Heinrich MC, Zalcberg JR, Bauer S, Gelderblom H et al.** Patient-reported outcomes in individuals with advanced gastrointestinal stromal tumor treated with ripretinib in the fourth-line setting: analysis from the phase 3 INVICTUS trial. *BMC Cancer.* 2022; 22(1): 1302. DOI: 10.1186/s12885-022-10379-9.
- Valent P, Akin C, Metcalfe DD.** Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 2017; 129(11): 1420-27.