|  |
| --- |
| **AVAPRITINIB**  **en mastocitosis sistémica**  **Informe GENESIS-SEFH**  **Informe para el grupo GENESIS elaborado según el método y procedimientos de**  **evaluación compartida establecidos por este grupo de trabajo de la SEFH**  **BORRADOR**  Fecha redacción: junio 2022  Fecha final de alegaciones: 09 de febrero de 2023  ISBN  DL |

**ÍNDICE:**

**Glosario**

**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**BAT**: Best Available Therapy

**CCII:** Comparaciones indirectas

**CEI**: Coste Eficacia Incremental

**Clcr:** Aclaramiento de creatinina

**EMA**: European Medicines Agency

**ESMO:** European Society for Medical Oncology's

**FDA**: Food and Drug Administration

**HR**: Hazard ratio

**IWG-MRT-ECN:** International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment European Competence Network on Mastocytosis (**mIWG-MRT-ECN:** modificado)

**LM**: Leucemia mastocítica

**LSN:** Límite superior de la normalidad

**MS**: Mastocitosis sistémica

**MSA**: Mastocitosis sistémica agresiva

**MS-NHA**: Mastocitosis sistémica con neoplasia hemtológica asociada

**NCCN:** National comprehensive cancer network.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PGIS score:** Patients global impresión of symptom severity.

**PRO: R**esultados aportados por los pacientes.

**RE**: Respuesta-evaluable

**SNS**: Sistema Nacional de Salud

**TEGI:** tumores de estroma gastrointestinal.

**TRG**: Tasa de respuesta global

**TSS:** Total Symptom Score

**Nota:** para acceder a instrucciones e hipervínculos descargar versión completa.

**Citar este informe como:**

|  |
| --- |
| **1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME** |

**Fármaco**: AYVAKYT® (Avapritinib)

**Indicación clínica solicitada:** 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.

**Autores / Revisores:**

**Tipo de informe:** Informe compartido GENESIS-SEFH

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

Para la elaboración del informe se ha utilizado el Programa MADRE versión 4.0a y Guía EE e IPb

|  |
| --- |
| **2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN** |

**Justificación de la solicitud: Justificación de la solicitud:** Revisión a demanda del grupo GENESIS, por tratarse de una indicación nueva para este fármaco, cuyo lugar en terapéutica precisa evaluación en el entorno hospitalario

|  |
| --- |
| **3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD** |

***3.1 Área descriptiva del medicamento***

**Nombre genérico**: Avapritinib

**Nombre comercial**: AYVAKYT®

**Laboratorio**: Blueprint Medicines

**Grupo terapéutico**. Denominación: Otros inhibidores de la proteín-kinasa Código ATC: L01EX18

**Vía de administración**: Oral

**Tipo de dispensación**: Dispensación hospitalaria

**Información de registro**: Medicamento huérfano. Solicitud de ampliación de indicación en medicamento con indicación previa aprobada.

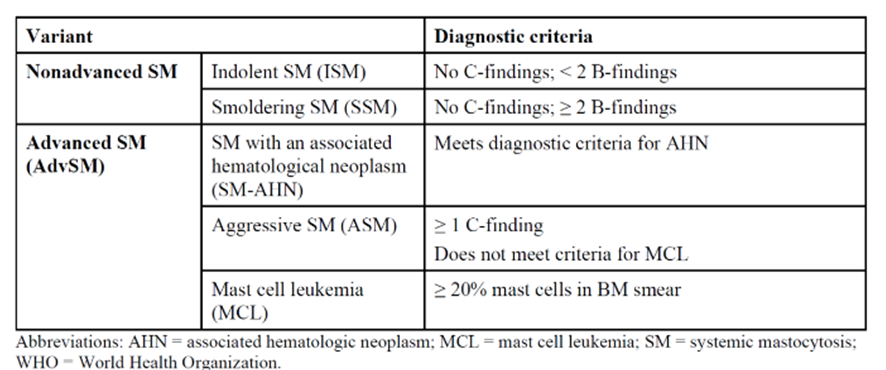
|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Presentaciones y precio** | | | | |
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código | Coste por unidad PVP + IVA (1) | Coste por unidad PVL + IVA (1) |
| AYVAKYT 25 mg comprimidos recubiertos con película | 30 |  | Pendiente de decisión de precio en España |  |
| AYVAKYT 50 mg comprimidos recubiertos con película | 30 |  |  |
| AYVAKYT 100 mg comprimidos recubiertos con película | 30 |  |  |
| AYVAKYT 200 mg comprimidos recubiertos con película | 30 |  |  |
| AYVAKYT 300 mg comprimidos recubiertos con película | 30 |  |  |

***3.2 Área descriptiva del problema de salud***

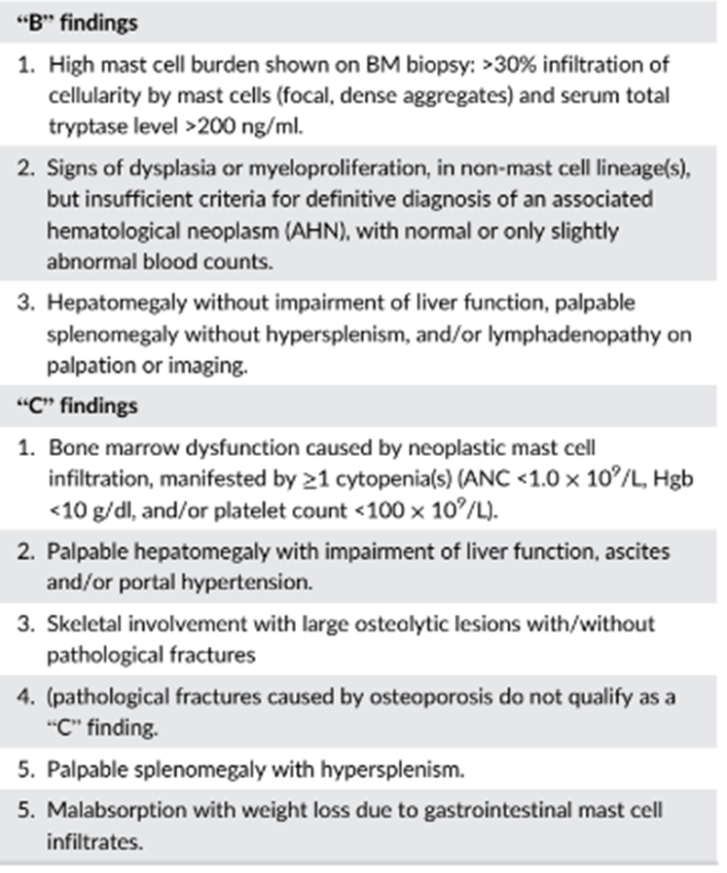
***3.2.a Descripción estructurada del problema de salud***

|  |  |
| --- | --- |
| **Descripción del problema de salud** | |
| **Definición** | La mastocitosis sistémica (MS) engloba un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas malignas poco frecuentes, adquiridas y crónicas asociadas a un acúmulo/ proliferación anómala de células neoplásicas  mastocitoides (CM) en uno o varios órganos, principalmente en la médula ósea, asociada frecuentemente a afectación cutánea. Estas células mastocitoides son generalmente portadoras de la mutación KIT D816V, lo que da lugar a una activación del receptor tirosin-kinasa. La MS avanzada tiene un curso de la enfermedad más agresivo con una mediana de supervivencia que va de meses a años, e incluye las siguientes variantes: mastocitosis sistémica agresiva (MSA), mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA) y leucemia mastocítica (LM).(1)(2)(3)(4). El documento de la OMS distingue la clásica MS con mutación KIT de la neoplasia mieloprofierativa cromosoma Ph(-) con eosinofilia, esplenomegalia, elevación marcada de B12 sérica y de triptasa sérica e incremento de CM en médula ósea, comúnmente en forma de infiltrados. |
| **Principales manifestaciones clínicas** | El diagnóstico y clasificación de la enfermedad se hace actualmente de acuerdo a los criterios establecidos por la OMS(4). El diagnóstico se confirma con el hallazgo de infiltrados densos multifocales de células mastocíticas en médula ósea y/o otros órganos extracutáneos (criterio mayor) y uno de los siguientes criterios menores (1-5):   * Morfología atípica de CM en médula ósea o en otro órgano extracutáneo. * Mutación KIT D816V en médula ósea, sangre u otro órgano extracutáneo. * Expresión anormal de CD25 con o sin CD2 en CM, médula ósea, sangre u otro órgano extracutáneo. * Niveles elevados de triptasa sérica (>20 ng/ml).   En el caso de que no existan infiltrados será necesaria la presencia de 3 de los 4 criterios menores.  La presentación clínica de la MS consiste en una variante más agresiva de la enfermedad, con síntomas extracutáneos que pueden estar asociados a fallo multiorgánico. Algunos de estos síntomas en los estadíos más avanzados de la enfermedad son: osteolisis con/sin fractura patológica, linfoadenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia, citopenias y malabsorción con pérdida de peso. |
| **Incidencia y prevalencia** | La incidencia exacta de mastocitosis sistémica no está bien  determinada, pero se estima una prevalencia inferior al 1/ 100.000 habitantes/año (0,89/100.000 para todos los subtipos de mastocitosis), aunque dada la dificultad diagnóstica de esta enfermedad se supone que dicha prevalencia puede estar infraestimada (5). Según Orphanet, la prevalencia en Europa se encuentra entre 1/7.700 y 1/10.400 habitantes, afectando preferentemente a individuos caucásicos, sin predominancia de sexo (3). En el caso de la variante más agresiva, en el trabajo de Schwabb et al se estima una prevalencia de 0,052 casos de MSA por cada 10.000 habitantes(6). |
| **Evolución / Pronóstico** | El pronóstico va a depender del tipo de MS al que nos enfrentemos. Los diferentes subtipos que se pueden diagnosticar dan lugar a presentaciones clínicas de curso  y pronóstico muy variables, desde el indolente con una expectativa de vida prácticamente normal, hasta el rápidamente progresivo en las formas de MS avanzada (en las que estarían  incluidas la MSA, MS-NHA y la LM) con medianas de supervivencia de entre 3,5 años hasta tan solo 6 meses para la variante leucémica (7). |
| **Grados de gravedad / Estadiaje** | La MS se puede dividir en enfermedad avanzada y enfermedad no avanzada, en función del grado de infiltración en órganos (hallazgos-B) y en función del daño en órganos (hallazgos-C), así como la presencia de otras circunstancias patológicas. La clasificación de la OMS de 2016 continúa siendo la más usada como primer paso en a estratificación de nuevos diagnósticos de MS. Según la misma se establecen las 5 categorías principales: mastocitosis cutánea, MS, MS con neoplasia hematológica, MS agresiva y leucemia mastocítica. |
| **Carga de la enfermedad\*** | La variabilidad en tipo y gravedad de la MS condiciona de manera muy diferente la vida de unos pacientes respecto a otros, desde una mastocitosis indolente hasta MS agresiva con síntomas graves. |

\* datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador



**Figura 1: Clasificación OMS de la MS** (4)



**Figura 2: Criterios diagnósticos para la clasificación de la MS** (4)

***3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias***

Las nuevas evidencias que sugieren que la mutación conductora de la MS es la KITD816D han hecho cambiar las perspectivas de tratamiento. El abanico de tratamientos disponibles para la MS va desde la observación, manejo de síntomas como la diarrea o el prurito generado por la degranulación de células mastocíticas, medidas de soporte como transfusiones de células rojas hasta tratamiento citorreductor en la enfermedad avanzada, agresiva o en recaída. El trasplante de células madre alogénicas es otra de las opciones que puede prolongar la supervivencia en algunos pacientes, aunque con escasa evidencia. Los tratamientos sistémicos usados de los que se dispone en la actualidad son (1):

* Midostaurina: Aprobado por FDA (y EMA) para tratamiento de pacientes con MSA, MS-NHA y LM. Aunque no hay consenso en cuanto a secuenciación de las distintas líneas de tratamiento, midostaurina es adecuado tanto en primera línea como terapia de rescate en pacientes que progresan tras interferon-alfa, cladribina u otros tratamientos citorreductores.
* Cladribina: con indicación no aprobada, se emplea por su actividad en todos los subtipos de MS, aunque difícilmente comparable a midostaurina. No hay comparaciones head-to-head entre los mismos y los estudios incluyen a un número pequeño de pacientes. Cladribina de usa en primera línea en casos en los que está indicada una rápida disminución de volumen de células mastocíticas, o en posteriores líneas en pacientes que han progresado. La potencial toxicidad incluye mielosupresión, linfopenia y riesgo aumentado de infecciones oportunistas.
* Interferon-alfa: con indicación no aprobada, se emplea por actividad en todos los subtipos de enfermedad, habiendo demostrado mejoría en los síntomas asociados con liberación de histamina. Debido a la capacidad de incremento de densidad ósea, IFN-alfa parece tener un rol en el tratamiento de los síntomas esqueléticos. Normalmente se usan dosis de 1-3 MU subcutáneas 3 veces por semana, con incrementos graduales de 3 a 5 MU 3-5 veces por semana según tolerancia, junto con prednisona al inicio del tratamiento. El tratamiento con IFN-alfa continúa hasta progresión o no tolerancia.
* Imatinib: Aprobado por FDA (no EMA) para tratamiento de adultos con MS sin mutación KITD816V o con estado mutacional desconocido. Sin embargo, tiene un papel limitado en el tratamiento de MS en pacientes no seleccionados.
* Hidroxiurea: Uso basado en su actividad mielosupresora, sin evidencia de actuación a nivel de células mastocíticas.

El documento de Pardanani et al (1) incluye un algoritmo de tratamiento según el cual, para MS agresiva el orden de primera a posteriores líneas sería:

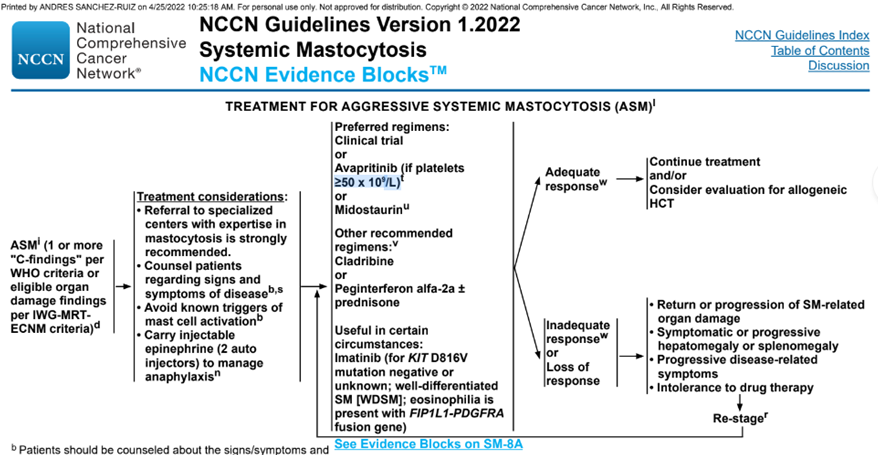
1. EECC con inhibidores KIT selectivos potentes como avapritinib.
2. Midostaurina o cladribina (preferible cladribina si es necesaria una rápida reducción de volumen de células mastocíticas).
3. Imatinib en eosinofilia con FIP1L1-PDGFRA o KITD816V (-).
4. IFN-alfa, con/sin prednisona.
5. Trasplante alogénico de células hematopoyéticas.

En el caso de la MS-NHA sugiere integrar toda la historia clínica del paciente para establecer qué componente de la enfermedad (MS o MS-NHA) requiere tratamiento de forma más inmediata. Para MS-NHA con baja carga tratar NHA como terapia estándar de tratamiento y en el caso de MS-NHA agresiva tratar según el algoritmo anterior de MS. A la progresión recomiendan terapia dirigida según evaluación molecular.

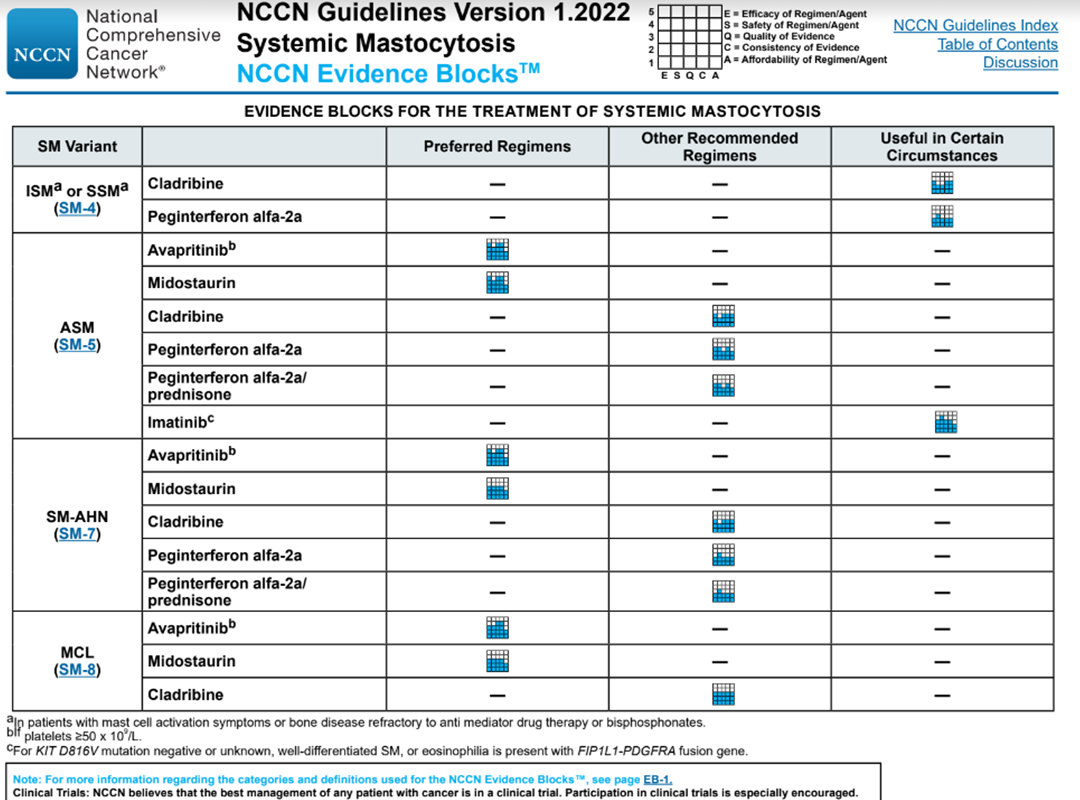
**Guía NCCN** (8): Tan solo avapritinib y midostaurina aparecen como tratamientos con preferencia en las tres indicaciones en las que han sido aprobados (MS, MS-NHA y LCM).

* En el caso de MS agresiva dan una serie de recomendaciones generales (evitar activadores de la respuesta mastocítica, llevar siempre adrenalina para las crisis anafilácticas). Los regímenes preferidos son la participación en un ensayo clínico, avapritinib (si recuento plaquetario ≥50 x 109/L) o midostaurina. Como otros regímenes recomiendan cladribina o peginterferon alfa-2a con/sin prednisona. Imatinib sería útil en determinadas circunstancias (KIT D816V (-) o desconocido). Si la respuesta con alguno de los tratamientos anteriores es inadecuada o hay una pérdida de eficacia recomiendan volver al nivel anterior, volver a realizar al paciente las pruebas pertinentes y seleccionar otro tratamiento sistémico.
* Para MS-NHA diferencian entre que el componente de MS requiera un tratamiento más inmediato o lo requiera el componente NHA. En el caso de que se vaya a tratar el componente NHA se deberá usar una terapia dirigida a NHA y monitorizar el componente MS. En el caso de que se vaya a tratar el componente MS los regímenes recomendados en primera línea son los mismos que para MS (punto anterior), pero sin incluir en este caso al imatinib. Se deberá continuar monitorizando el componente NHA por si el mismo necesitara una atención más urgente.

* Para LM (con o sin componente NHA) los tratamientos preferentes son avapritinib (si recuento plaquetario ≥50 x 109/L) y midostaurina. En segundo plano quedaría cladribina. Se deberá monitorizar la parte NHA por si fuera necesaria una terapia dirigida en este sentido, incluyendo quimioterapia o trasplante alogénico.



**Figura 3: Guía NCCN: Tratamiento para la MS agresiva** (8)



**Figura 4: Bloques de evidencia para tratamiento de MS de la NCCN** (8)

***3.3 Características comparadas con otras alternativas similares***

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación (se ha seleccionado la midostaurina porque según se recoge en la Figura 4 de las tablas NCCN, para las mastocitosis severas el único comparador común).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares** | | |
| **Nombre** | **Avapritinib** | **Midostaurina** |
| Presentación | Comprimidos recubiertos con película 25, 50, 100, 200, 300 mg | Cápsulas blandas 25 mg |
| Posología | 200 mg/ 24h | 100 mg/ 12h |
| Indicación aprobada en FT | 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 | 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) |
| Efectos adversos | Efectos adversos (EA) a nivel hematológico, retención de líquidos y edemas, efectos cognitivos, hemorragia intracraneal | Efectos a nivel hematológico, fatiga, diarrea, sepsis, neumonía |
| Utilización de recursos | Dispensación hospitalaria | Dispensación hospitalaria. |
| Conveniencia | Administración oral una vez al día (uno o varios comprimidos según dosis) | Administración oral dos veces al día. |

|  |
| --- |
| **4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.** |

***4.1 Mecanismo de acción.***

Avapritinib es un inhibidor de la cinasa de tipo 1 que ha demostrado actividad bioquímica *in vitro* en los pacientes con mutación D842V de PDGFRA y KIT de D816V asociada con la resistencia al

imatinib, el sunitinib y el regorafenib con concentración inhibitoria máxima del 50 % (IC50) de

0,24 nM y 0,27 nM, respectivamente, y la mayor potencia contra mutaciones en los exones 11,

11/17 y 17 de KIT clínicamente relevantes que contra la enzima natural de KIT.

En los ensayos celulares, avapritinib inhibió la autofosforilación de D816V de KIT y de D842V de

PDGFRA con una IC50 de 4 nM y de 30 nM, respectivamente. En dichos ensayos celulares, avapritinib inhibió la proliferación en estirpes celulares mutantes de KIT, que incluían una estirpe celular de mastocitoma murino y otra de leucemia mastocítica humana. Avapritinib también mostró actividad inhibidora de la proliferación en un modelo de xenoinjerto de mastocitoma murino con mutación en el exón 17 de KIT (2).

***4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.***

**AEMPS**: ND.

**EMA**: 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. (27/01/2022)

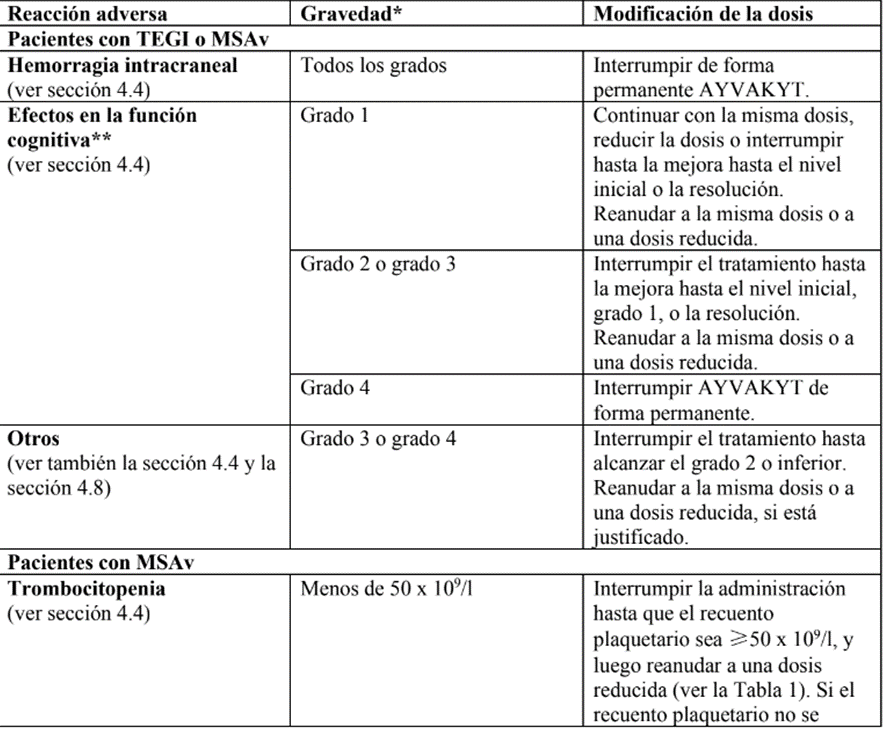
**FDA:** Monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA), mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA) o leucemia mastocítica (LM).(16/06/2021)

***4.3 Posología, forma de preparación y administración.***

Para el MSA la dosis inicial recomendada del avapritinib es de 200 mg por vía oral una vez al día, con el estómago vacío (ver Forma de administración). Esta dosis de 200 mg una vez al día es también la dosis máxima recomendada que no debe superarse en los pacientes con MSA. El tratamiento debe continuar hasta que se produzcan progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. No se recomienda el tratamiento con avapritinib en pacientes con un recuento plaquetario <50 x 109 /l.

Debe evitarse el uso concomitante de avapritinib con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. 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.

Puede considerarse la interrupción del tratamiento con o sin reducción de la dosis para controlar las reacciones adversas en función de la gravedad y la presentación clínica. La dosis debe ajustarse en función de la seguridad y la tolerabilidad. Las reducciones y las modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas se indican en la tabla siguiente:



**Figura 5. Reducciones de dosis según reacciones adversas** (8)

Si se omite una dosis de avapritinib, el paciente debe compensar la dosis, a menos que la siguiente dosis programada deba administrarse en el plazo de 8 horas (ver Forma de administración). Si no se ha tomado la dosis al menos 8 horas antes de la siguiente dosis, dicha dosis debe omitirse y el paciente debe reanudar el tratamiento con la siguiente dosis programada.

Si vomita después de tomar una dosis de avapritinib, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino continuar con la siguiente dosis programada.

***4.4 Utilización en poblaciones especiales.***

Pediatría: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de AYVAKYT en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Mayores de 65 años: No se recomienda el ajuste de la dosis para pacientes de 65 años o más.

Insuficiencia renal: No se recomienda ningún ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] 30-89 ml/min calculado según Cockcroft-Gault). Avapritinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr 15-29 ml/min) o enfermedad renal terminal (ClCr < 15 ml/min), por lo tanto su uso en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal no puede ser recomendado.

Insuficiencia hepática: No se recomienda ningún ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro de límite superior de la normalidad [LSN] y aspartato aminotransferasa (AST) >LSN o bilirrubina total superior a 1 a 1,5 veces el LSN y cualquier AST) e insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1,5 a 3,0 veces el LSN y cualquier AST). Avapritinib no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y, por tanto, no puede recomendarse su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (8).

***4.5 Farmacocinética.***

La Cmáx del estado estacionario y el AUC de avapritinib aumentaron proporcionalmente a lo largo del intervalo de dosis de 30 mg a 400 mg una vez al día en los pacientes con MSA. La Cmáx de la media geométrica del estado estacionario (CV%) y el AUC0-24 de avapritinib con 200 mg una vez al día fueron de 377 ng/ml (62 %) y de 6600 h•ng/ml (54 %), respectivamente. La media geométrica de la relación de acumulación después de la administración repetida (30-400 mg) fue de 2,6 a 5,8.

Absorción

Tras la administración de dosis orales únicas de avapritinib de 30 a 400 mg, la mediana del tiempo hasta la concentración máxima (Tmáx.) osciló entre 2 y 4 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta no se ha determinado. La biodisponibilidad oral media estimada de avapritinib en la población de pacientes con MSA es un 20 % más baja que en los pacientes con tumores de estroma gastrointestinal (TEGI).

Efecto de los alimentos

La Cmáx. y el AUCinf de avapritinib aumentaron un 59 % y un 29 %, respectivamente, en sujetos sanos tratados con avapritinib después de una comida con alto contenido graso (aproximadamente 909 calorías, 58 gramos de hidratos de carbono, 56 gramos de grasa y 43 gramos de proteína) en comparación con la Cmáx. y el AUCinf después de una noche en ayunas.

Distribución

Avapritinib se une en un 98,8 % a proteínas plasmáticas humanas in vitro y la unión no es dependiente de la concentración. El cociente en sangre/plasma es de 0,95. El volumen de distribución medio estimado de avapritinib en estado estacionario (Vee/F) en la población es de 1232 L con una mediana de peso corporal magro de 56,8 kg.

Biotransformación:

Los estudios in vitro demostraron que el metabolismo oxidativo de avapritinib está mediado predominantemente por CYP3A4, CYP3A5 y en menor medida mediante CYP2C9. Las contribuciones relativas de CYP2C9 y CYP3A al metabolismo in vitro de avapritinib fueron del 15,1 %, y el 84,9 %, respectivamente. La formación del glucurónido M690 se cataliza principalmente a través del UGT1A3. Después de una dosis única de 310 mg la oxidación, la glucuronidación, la desaminación oxidativa y la N-desalquilación fueron las vías metabólicas principales. Avapritinib inalterado (49 %) y los metabolitos, M690 (hidroxiglucurónido; 35 %) y M499 (desaminación oxidativa; 14 %) fueron los principales componentes radioactivos circulantes. Tras la administración oral de avapritinib 300 mg una vez al día en pacientes, el AUC del estado en equilibrio de los enantiómeros constitutivos de M499, BLU111207 y BLU111208, son de aproximadamente un 35 % y 42 % del AUC de avapritinib. En comparación con avapritinib (CI50 = 4 nM), los enantiómeros BLU111207 (IC50 = 41,8 nM) y BLU111208 (CI50 = 12,4 nM) son 10,5- y 3,1 veces menos potentes contra D816V de KIT in vitro.

Los estudios in vitro demostraron que avapritinib es un inhibidor directo de CYP3A y un inhibidor de CYP3A4 dependiente del tiempo, a concentraciones clínicamente relevantes (ver sección 4.5). In vitro, avapritinib no inhibió CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 a concentraciones clínicamente relevantes. In vitro, a concentraciones clínicamente relevantes, avapritinib indujo CYP3A (ver sección 4.5). In vitro, avapritinib no indujo CYP1A2 ni CYP2B6 a concentraciones clínicamente relevantes.

Eliminación

Tras una única dosis de AYVAKYT en pacientes con TEGI y en pacientes con MSAv, la media de la semivida de eliminación plasmática de avapritinib fue de 32 a 57 horas y de 20 a 39 horas,

respectivamente. El aclaramiento medio aparente estimado (CL/F) de avapritinib en la población con TEGI es de 16 l/h. El CL/F estimado de avapritinib en la población con MSAv es de 21,1 L/h al inicio del tratamiento, seguido de un declive dependiente del tiempo hacia 16 l/h al cabo de 15 días. La variabilidad interindividual del CL/F es del 42 % en estado estacionario.

Después de una dosis oral única de aproximadamente 310 mg avapritinib para sujetos sanos, el 70 % de la dosis radiactiva se recuperó en heces y 18 % se excretó en la orina. Avapritinib inalterado representó un 11 % y un 0,23 % de la dosis radiactiva

administrada excretada en la orina y las heces, respectivamente.

Efectos de avapritinib en las proteínas de transporte

In vitro, avapritinib no es un sustrato de gp-P, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K y BSEP a concentraciones clínicamente relevantes. Avapritinib es un inhibidor de gp-P, BCRP, MATE1, MATE2-K y BSEP in vitro (ver sección 4.5). In vitro, avapritinib no inhibió OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 u OCT2 a concentraciones clínicamente relevantes.

Principios activos reductores del ácido gástrico

No se han realizado estudios de interacción farmacológica. Basándose en análisis farmacocinéticos tanto poblacionales como no compartimentales para los pacientes con TEGI y con MSAv tratados con reductores del ácido gástrico, el efecto de los reductores del ácido gástrico en la biodisponibilidad de avapritinib no es clínicamente relevante.

Principios activos que pueden tener un efecto en avapritinib

*Inhibidores potentes y moderados del CYP3A*

La administración conjunta de avapritinib con un inhibidor potente del CYP3A aumentó las

concentraciones plasmáticas de avapritinib y puede causar un aumento de las reacciones adversas. La administración conjunta del itraconazol (200 mg dos veces al día el día 1 seguido de 200 mg una vez al día durante 13 días) con una dosis única de 200 mg de avapritinib el día 4 en sujetos sanos aumentó la Cmáx. de avapritinib en 1,4 veces y el AUC0-inf en 4,2 veces, en relación con la dosis de 200 mg de avapritinib administrado en monoterapia.

Debe evitarse el uso concomitante de avapritinib con inhibidores potentes o moderados de CYP3A (como antifúngicos, incluidos ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; determinados macrólidos como eritromicina, claritromicina, telitromicina; principios activos para tratar las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA) como cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; así como conivaptán para la hiponatremia y boceprevir para la hepatitis), incluidos el pomelo o el zumo de pomelo. Si no puede evitarse el uso concomitante de un inhibidor de CYP3A moderado, la dosis inicial de avapritinib debe reducirse de 300 mg a 100 mg por vía oral una vez al día para los pacientes con TEGI, y de 200 mg a 50 mg por vía oral una vez al día para los pacientes con MSAv (ver las secciones 4.2 y 4.4).

*Inductores potentes y moderados de CYP3A*

La administración conjunta de avapritinib con un inductor potente del CYP3A redujo las concentraciones plasmáticas de avapritinib y puede disminuir la eficacia del mismo. La administración conjunta de la rifampicina (600 mg una vez al día durante 18 días) con una dosis única de 400 mg de avapritinib el día 9 en sujetos sanos redujo la Cmáx. de avapritinib en un 74 % y el AUC0-inf en un 92 %, en relación con la dosis de 400 mg de avapritinib administrado en monoterapia. Debe evitarse la administración conjunta de avapritinib con inductores potentes y moderados de CYP3A (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoína, primidona, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, dabrafenib, nafcilina o Hypericum perforatum, también conocido como hierba de San Juan).

Efecto de avapritinib en otros principios activos

En estudios in vitro se demostró que avapritinib es un inhibidor directo de CYP3A y un inhibidor

dependiente del tiempo de CYP3A. Por lo tanto, avapritinib puede tener el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados de forma concomitante que son sustratos de CYP3A.

Los estudios in vitro de avapritinib indicaron que es un inductor de CYP3A. Por lo tanto, avapritinib

puede tener el potencial de reducir las concentraciones plasmáticas de los medicamentos

administrados de forma concomitante que son sustratos de CYP3A.

Se debe tener precaución con la administración conjunta de avapritinib con sustratos de CYP3A con un índice terapéutico estrecho, ya que sus concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas.

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 (8).

|  |
| --- |
| **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.** |

***5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada***

El estudio pivotal fase II PATHFINDER (BLU-285) se encuentra actualmente en fase de desarrollo Disponemos de un análisis intermedio publicado(9) que evalúa la eficacia y seguridad de avapritinib en MS avanzada. El informe EPAR utiliza este estudio para evaluar avapritinib. En abril de 2021 el laboratorio promotor envió a la EMA datos más actualizados con una nueva fecha de corte que sirvieron de apoyo para el informe EPAR (2). En la discusión del apartado de eficacia de este informe GENESIS se incluyen estos datos, ya que se consideró que al incluir un mayor número de pacientes en las poblaciones estudiadas el análisis aporta más evidencia.

El desarrollo de avapritinib comenzó con el estudio en fase I EXPLORER (BLU-285), en el que se estudió la eficacia y seguridad de avapritinib en MSA (10).

Con fecha 29/06/2022 se realiza búsqueda bibliográfica en PubMed con el objetivo de identificar algún otro ensayo clínico. Tampoco se encuentra ningún otro estudio con avapritinib en clinicaltrials.gov.

***5.1.b Variables utilizadas en los ensayos***

***5.2.a Resultados de los ensayos clínicos***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 5.1. Variables empleadas en el ensayo en fase 2 PATHFINDER**(9) | | | |
| **EFICACIA** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable principal | Tasa de Respuesta Global (TRG) | Incluye recuperación hematológica completa o parcial, remisión parcial (RP) y mejoría clínica, de acuerdo con criterios mIWG-MRT-ECNM (ver tabla 2 del anexo 2 de estudio Pathfinder a continuación).  \*Como variable secundaria se analizó la TRG por respuesta patológica | Intermedia |
| Variable secundaria | Cambios en AdvSM-SAF  TSS | Con el TSS se miden semanalmente variaciones en la calidad de vida de los pacientes desde 0 a 14 puntos incluyendo aspectos que escalan desde mejoría > estable > empeoramiento | Intermedia |
| Variable secundaria | TRG evaluada por el investigador |  | Intermedia |
| Variable secundaria | Tiempo hasta evento | Tiempo hasta respuesta (TR), duración de respuesta (DR), supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) | Intermedia/Final |
| Variable secundaria | Respuesta morfológica basada en criterios PPR (respuesta pura patológica) | Respuesta morfológica completa/parcial hematológica + remisión parcial | Intermedia |
| Variable secundaria | Tiempo hasta respuesta (TR), duración de respuesta (DR), supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) en función de terapias previas y genotipo |  | Intermedia/Final |
| Variable secundaria | Cambio en la cuantificación de carga de células mastocíticas |  | Intermedia |
| Variable secundaria | Cambio de PROs y Calidad de vida. |  | Intermedia |
| **SEGURIDAD** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variables secundarias | Seguridad | Evaluación de la seguridad y farmacocinética | Intermedia |
| Variables secundarias | Correlación entre exposición y variables de eficacia y seguridad. |  | Intermedia |

Interfaz de usuario gráfica, Texto, Aplicación

Descripción generada automáticamente

Interfaz de usuario gráfica, Aplicación, Word

Descripción generada automáticamente

**Figura 6: mIWG-MRT-ECNM response criteria**(11)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 1.* Estudio fase II PATHFINDER (BLU-285-2202)**  ***Referencia:* Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase II Pathfinder trial. Gotlib, J et al. Nature medicine, 2021, Vol. 27.**(9) | | | | |
| Estudio fase 2 abierto, en desarrollo, de un solo brazo, multicéntrico, en pacientes con mastocitosis sistémica avanzada, incluyendo MSA, MS-NHA y LM. Incluidos inicialmente(9) 62 pacientes (efficacy evaluable; pacientes con hallazgo C de acuerdo a criterios mIWG-MRT-ECNM o leucemia mastocítica), de los cuales 32 formaban parte del análisis publicado (en la sección de resultados de este informe se muestran los datos con una fecha de corte más avanzada). Los pacientes reciben 200 mg diarios de avapritinib en ciclos de 28 días hasta progresión, muerte o intolerancia. Se permitieron modificaciones de dosis de hasta 26 mg/24h de acuerdo con los criterios preestablecidos. En el apartado de eficacia de este informe GENESIS se cuenta con los datos aportados por el laboratorio con fecha de corte abril de 2021. El marco de tiempo considerado fue de 10 meses.  **Criterios de inclusión**: adultos mayores de 18 años, diagnóstico de MSA confirmado (MSA, MS-NHA (la neoplasia asociada debe ser mieloide), LM), los pacientes con MS-NHA deben haber recibido tratamiento previo para la misma si, a criterio del investigador, existía una terapia adecuada, debe haber una biopsia de médula ósea en los 56 días previos, presencia de hallazgos C en cohorte 1 excepto LM y no siendo válidos en caso de mejoría previa dosis de avapritinib.    Otros criterios de inclusión son la presencia de agregados de células mastocíticas, triptasa sérica mayor o igual a 20 ng/ml, los pacientes que estaban recibiendo terapia citorreductora en las 12 semanas previas debían haber discontinuado debido a progresión de la enfermedad, refractariedad, falta de eficacia o intolerancia, la medicación no antineoplásica del paciente debe ser estable en las dos semanas siguientes al C1-D8 excepto progresión de la enfermedad e interés del paciente previo visto bueno del monitor del estudio, dosis máxima de corticoides tiene que ser menor o igual a 20 mg de prednisona y ser estable en al menos las dos semanas siguientes a C1D8 excepto progresión de la enfermedad, ECOG 0-3.  **Criterios de exclusión**: Tratamiento previo con avapritinib, terapia citorredutora previa o radioterapia o factores de crecimiento hematopoyético en las dos semanas previas al screening con biopsia de médula ósea (28 días para cladribina, interferones y MABs), tratamiento con inductores potentes o moderados o inhibidores potentes del CYP3A4, cirugía mayor en los 14 días previos a la primera dosis, candidato a trasplante alogénico de células hematopoyéticas, eosinofilia y proteína de fusión FIP1L1-PDFGRA + excepto recaída a terapia previa con imatinib, historia previa de neoplasia en los 3 años previos a la primera dosis de avapritinib (ver excepciones), AST/ALT >3 ULN (no si sospecha de infiltrados hepáticos de CM), bilirrubina > 1.5 ULN, FG < 30 ml/min o creatinina > 1.5 ULN, plaquetas < 50.000/µL o trasfusión de plaquetas, intervalo QT> 480 ms, historia de epilepsia, ACV en 1 año previa primera dosis, historia de sangrado intracraneal en el año previo al inicio de avapritinib.  Para determinar la eficacia de avapritinib se realizó un análisis preespecificado para demostrar superioridad frente a la variable principal TRG 28%. El análisis se predefinió para población global y por subtipos de enfermedad. La hipótesis nula se generó usando la TRG de midostaurina del 28,3%, de acuerdo con los criterios mIWG-MRT-ECNM. La variable primaria se presentó para la población con respuesta evaluable. El resto de las variables secundarias/exploratorias se presentaron también para las cohortes “safety population” y población evaluable PP.  El tamaño muestral de la cohorte 1 de 63 pacientes se estimó para lograr un 93,5 de potencia con una p de 0,025, teniendo en cuenta la hipótesis nula del 28% de TRG frente a la hipótesis alternativa de TRG del 50%. También se buscó el tamaño muestral adecuado para demostrar diferencias en la variable secundaria TSS (más de 90% de poder con una p de 0,025 para encontrar un cambio medio de TSS≥0 frente a la alternativa TSS≤-10. El análisis se realizó una vez que 32 pacientes tenían el tiempo de seguimiento adecuado. Sí se incluyeron todos los pacientes en el análisis de seguridad. | | | | |
| ***Resultados*** | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Total pacientes***  ***(n=47) (%)*** | ***MSA***  ***(n=8) (%)*** | ***MS-AHN***  ***(n=19) (%)*** | ***LM***  ***(n=10) (%)*** | |
| *Variable principal*  *-TRG a las 12 semanas (%) \*\** | 28 (59.6) | 5 (62.5) | 19 (65.5) | 4 (40) | |
| *Variables secundarias*  *-Mediana de Supervivencia libre de progresión (meses)* | NA (17.5-NA) | NA (NA-NA) | NA (17.4-NA) | NA (10,5-NA) | |
| *Variables secundarias*  *-Mediana de Supervivencia global (meses)* | NA (17.5-NA) | NA (NA-NA) | NA (17.5-NA) | NA (13,5-NA) | |
| * Se presentan en la tabla los datos según fecha de corte del estudio de 20/04/2021 (de los 107 pacientes incluidos en el estudio, 47 tenían al menos una terapia previa sistémica y comenzaron siendo tratados con la dosis de 200 mg de avapritinib (2).   \*\* p<0.0001 | | | | |

La evaluación de la variable primaria de eficacia incluye 47 pacientes evaluables de acuerdo con los criterios IWG-MRT-ECNM de respuesta, que habían recibido al menos una terapia sistémica previa y que comenzaron el estudio con la dosis de avapritinib de 200 mg, y de los cuales un 78.7% había recibido previamente midostaurina, un 17% cladribina, un 14.9% IFN-alfa, un 10.6% hidroxicarbamida y un 6.4% azacitidina. 37 pacientes (79%) tuvo 1 o más reducciones de dosis de avapritinib durante el tratamiento con una mediana de duración de estas reducciones de 6 semanas.

La variable secundaria duración de la respuesta no era evaluable a la fecha de corte del estudio de abril de 2021. En cuanto al objetivo secundario “Total Symptom Score (TSS)”, el TSS medio fue de 17.60 de un máximo de 80 puntos (se adjudican 10 puntos por síntoma).

En la figura 7 se muestran los resultados de tiempo hasta respuesta (variables secundaria)

Interfaz de usuario gráfica, Aplicación, Word

Descripción generada automáticamente

**Figura 7. Variable secundaria tiempo hasta respuesta**(2)

Tabla

Descripción generada automáticamente con confianza media

**Figura 8. Población de análisis (RE, 200 mg)** (2)

Se recogieron también resultados aportados por los pacientes (PRO). En concreto se estimó el *PGIS score (patients global impresión of symptom severity*). La media teniendo en cuenta la población “de seguridad” del estudio se redujo de 2,6 (DE=1.11) a 0,9 (DE=1.00) puntos llegado el ciclo 17, donde la puntuación 0 significa la ausencia de síntomas. En cuanto a la calidad de vida reportada por los pacientes mejoró de 37,90 (DE=24.55) a 59,72 (DE=18.06) puntos sobre un total de 100.

Se muestra a continuación otra tabla extraída del informe EPAR de la EMA donde se pueden observar los resultados en la variable principal dividida por categorías según la enfermedad y estratificada por subgrupos según edad, sexo, región, genotipo y midostaurina previa (si/no).

Interfaz de usuario gráfica, Aplicación, Tabla, Calendario

Descripción generada automáticamente

**Figura 9. Resultados por subgrupos de TRG** (2)

***5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados***

**A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:**

Disponemos del estudio fase II PATHFINDER, de un solo brazo. Lo ideal hubiera sido disponer de un estudio en fase III con algún comparador, idealmente midostaurina. Sin embargo, dado que estamos ante una enfermedad huérfana, con un reducido número de pacientes disponibles para formar parte de los estudios, la escasez de tratamientos aprobados disponibles y el potencial beneficio de una nueva terapia en este escenario, este hecho puede no ser considerado limitante en cuanto a validez interna se refiere.

En el análisis de resultados que se muestra en el apartado anterior se tuvo en cuenta la fecha de corte de abril de 2021. En la población de análisis se incluyen a los pacientes que habían recibido una o más terapias previas, siendo midostaurina la más empleada, y que hubieran iniciado el estudio con la dosis de avapritinib de 200 mg, lo que saca de estos análisis pacientes que por alguna condición desfavorable hubieran iniciado el estudio con reducciones de dosis de avapritinib, situación que limita aún más los datos de los que se dispone.

En cuanto a la variable principal empleada, tasa de respuesta global, no se trata de una variable final, que hubiera sido más adecuada. Como variables secundarias se incluyeron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

No se produjo ninguna exclusión del estudio por desvíos en el protocolo. El resto de los abandonos y de datos censurados se describen correctamente en el estudio.

**B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital**

Al no disponer de comparador es difícil evaluar la aplicabilidad en el hospital. Los tratamientos previos de los pacientes incluidos en la cohorte RE son los usados habitualmente en la práctica clínica, con la mayor parte de los pacientes habiendo recibido midostaurina, que es el único fármaco con indicación aprobada por la EMA en esta patología.

La variable principal evaluada, con todo lo que conlleva en relación con la medición de criterios mIWG-MRT-ECNM, “obligaría” a realizar la misma evaluación pormenorizada de nuestros pacientes en la práctica clínica habitual usando los mismos criterios. Estos pacientes tienen una alta variabilidad en sus características, al tratarse de una enfermedad con una baja prevalencia, lo que los hace difícilmente comparables en términos globales al paciente particular candidato a avapritinib en el hospital. Esto hace también complicada la extrapolación de los resultados a la población real, ya que, sea cual sea el paciente candidato al tratamiento en vida real, este se encontrará escasamente representado en el estudio.

Los criterios de inclusión/exclusión empleados en el estudio PATHFINDER II se pueden aplicar en el hospital al paciente candidato a avapritinib. En particular habrá que tener precaución en lo relativo a ceses de los tratamientos previos especificados y en los tiempos determinados en el estudio. En el estudio se incluyeron pacientes ECOG 0-3, lo que seguramente sí que represente ampliamente los pacientes que vayan a ser candidatos al fármaco. Sin embargo, hay que tener en cuenta lo comentado en el párrafo anterior.

**C. Relevancia clínica de los resultados**

**C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.**

La cuantificación de la relevancia clínica de los resultados viene también condicionada por el tipo de estudio realizado, un ECA fase II de un solo brazo. Se pretende demostrar la eficacia de avapritinib en mastocitosis sistémica, teniendo en cuenta las diferentes presentaciones de esta enfermedad.

La hipótesis nula del estudio se generó teniendo en cuenta el 28.3% de eficacia de midostaurina en TRG, de acuerdo con los criterios mIWG-MRT-ECNM. Así, el tamaño muestral del estudio se calculó para lograr una potencia de 93.5 con una p 0.025, que debe ser suficiente de acuerdo con esta premisa para demostrar la eficacia de avapritinib en el contexto de un estudio en fase II. Además, teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad muy rara el tamaño muestral parece adecuado.

Debido a la ausencia de grupos control no se ha podido calcular la RAR.

Pese a todo, los resultados parecen aportar beneficio a los pacientes del estudio, independientemente de los tratamientos previos recibidos o del subtipo de mastocitosis, más aun teniendo en cuenta que nos encontramos frente a una enfermedad rara con un abanico de tratamientos disponibles muy limitado. Si bien el reducido tamaño de muestra de muchos de los subgrupos hace que haya que tomar con cautela los resultados.

**C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.**

No procede.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede.

***5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas***

***5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones***

***5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas***

Con fecha 08/07/2022 se realiza búsqueda en PubMed con los términos MeSH “avapritinib” y “mastocytosis”, no encontrándose ningún metaanálisis o revisión sistemática publicada.

***5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)***

***5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas***

A diciembre de 2022, se encuentra una CI publicada en abril de 2022 (12). En ella se realizan CCII de midostaurina frente a avapritinib en pacientes con mastocitosis sistémica. Se realizaron CCII ajustadas con los estudios EXPLORER y PATHFINDER de avapritinib y D2201 y A2213 de midostaurina. Ambos fármacos fueron aprobados con estudios de un solo brazo. Las variables principales que se midieron en la CI fueron la SG, TRG y RC, siendo la SG elegido como análisis primario. Se realizaron CCII ajustadas no ancladas usando la aproximación de Signorovitch et al para estimar la eficacia relativa. Este método permite ajustar la comparación en términos de poblaciones diferentes no randomizadas. Las variables utilizadas en el ajuste fueron aquellas identificadas como factores pronóstico significativos (p<0.1) a partir del análisis de subgrupos de avapritinib que también hubieran sido reportadas en el comparador. Se incluyeron finalmente como características de paciente: género, edad, raza, ECOG, terapia previa, subtipo de la enfermedad, estado mutacional de KITD816V, carga de células mastocíticas en médula ósea, triptasa sérica y número de hallazgos-C.

Se realizaron distintos análisis de sensibilidad para evaluar la validez de los resultados a partir de los diferentes estudios en cuanto a similitud de las poblaciones empleadas, para evaluar la eficacia en los subgrupos de avapritinib 200 mg, SG para todas las poblaciones, para subpoblaciones que no habían recibido midostaurina en los brazos de avapritinib y para subpoblaciones sin terapia sistémica previa.

Se realizó un análisis post-hoc en el estudio D2201 estratificando a los pacientes en función de los criterios IWG-MRT-ECNM, ya que los ensayos clínicos con midostaurina usaban los ya en desuso criterios Valent.

La comparabilidad de las poblaciones de pacientes permitía agregar los datos de toda la evidencia disponible de midostaurina y avapritinib, teniendo en cuenta la escasez de esta y el escaso recorrido de estos fármacos, aún con poca evidencia RWD. Sin embargo, se explican en el trabajo de Pinkington et al. las diferencias más significativas que se encontraron entre los distintos grupos y que podrían afectar en mayor o menor medida a la comparabilidad de las poblaciones.

Interfaz de usuario gráfica, Tabla

Descripción generada automáticamente

**Figura 10. Características poblacionales de los pacientes incluidos en las CCII**(12)

Los resultados sugieren que avapritinib mejora la SG respecto a midostaurina, con una HR de 0,37-0,67, dependiendo del método y la población usada en el análisis.

Interfaz de usuario gráfica, Aplicación, Tabla, Word

Descripción generada automáticamente

**Figura 11. HR de SG Avapritinib vs Midostaurina**(12)

Avapritinib también mejora la TRG respecto a midostaurina, con un OR de 2,37-5,67.

Interfaz de usuario gráfica, Aplicación

Descripción generada automáticamente

**Figura 12. OR de TRG Avapritinib vs Midostaurina**(12)

Finalmente, en el estudio se detallan las limitaciones asumidas en las distintas CCII.

Debido a la escasez de datos disponibles y la prácticamente nula disponibilidad de datos en población de vida real, parece interesante incluir este trabajo en este informe de evaluación. Hay que destacar que los autores de este tienen relación con el laboratorio comercializador del fármaco. En el estudio se discute la heterogeneidad de las distintas poblaciones, además de detallarse los aspectos más limitantes. Realizaron varios análisis de sensibilidad con el objeto de minimizar en la medida de lo posible los sesgos de comparación.

Disponemos además de otra CI(13) que en este caso enfrenta a avapritinib frente a la mejor terapia disponible (BAT) en MS. Para la cohorte de pacientes de avapritinib se usaron los pacientes del corte de abril de 2021 de los estudios PATHFINDER y EXPLORER, mientras que para la cohorte BAT se creó mediante un estudio multicéntrico, observacional, retrospectivo, una cohorte de pacientes con *Real World Data* seleccionada mediante unos criterios de inclusión y exclusión similares a la de los estudios pivotales de avapritinib. Como variable principal se escogió SG.

En el caso de la cohorte BAT (n=141), midostaurina fue usada en aproximadamente un 50% de los pacientes, más en primera y segunda línea que en tercera. El segundo fármaco más utilizado en la cohorte BAT fue cladribina en un 25% de pacientes, con mayor uso en líneas de tratamiento posteriores.

En cuanto a la diferencias en características de los pacientes incluidos destaca un mayor porcentaje de mujeres en la cohorte de avapritinib, un mayor número de pacientes con ECOG 2 en avapritinib, más pacientes con MS-AHN en avapritinib y más MSA en BAT y mayor número de líneas de tratamiento previas en la cohorte avapritinib (sobre todo por midostaurina previa).

Texto

Descripción generada automáticamenteSe muestran a continuación las curvas de SG y de la variable secundaria duración de tratamiento.

Los resultados en SG tras un ajuste en función de características basales (edad, sexo, región, ECOG, Hb<10…) fue de 49 meses (46,9-NA) para avapritinib y de 26,8 meses (18,2-39,7) para BAT. LA HR fue 0,48 (0,29-0,79, p=0,004). La mediana de seguimiento fue 17,9 meses para avapritinib y 25,7 meses para BAT.

Al igual que ocurre con la otra CI resumida en este informe, existen amplias limitaciones ya mencionadas anteriormente que nos deben hacer tomar los resultados con cautela. Sin embargo, dado que no es posible realizar comparaciones directas, CI como las dos referenciadas sirven de apoyo para la estimación de la eficacia y el impacto en vida real que tendrá avapritinib. En el caso de la segunda CI también existe declaración de conflicto de interés de varios autores, algunos de ellos relacionados directamente con el laboratorio promotor.

***5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia***

No se considera oportuna la realización de una CI por los siguientes motivos:

* Pequeño tamaño muestral de los estudios con avapritinib y con el posible comparador midostaurina.
* No disponibilidad en ningún caso de ensayos clínicos fase III.

No obstante, se incluye en el apartado 5.3.b.1 una CI publicada que puede servir como aproximación exploratoria a la hora de intentar establecer comparaciones entre avapritinib y midostaurina.

***5.4 Evaluación de fuentes secundarias***

***5.4.1 Guías de Práctica clínica***

Guía NCCN (ver apartado 3.2.b): Tan sólo avapritinib y midostaurina aparecen como tratamientos preferentes en MS. En la guía se hace un análisis por bloques en las 3 variantes de la enfermedad:

* MSA: Avapritinib y midostaurina obtienen la misma puntuación sobre 5 puntos (4 en eficacia y calidad y consistencia de la evidencia, 3 en seguridad, 2 en asequibilidad).
* MS-NHA: Avapritinib igual que en MSA. Midostaurina obtiene un punto menos, es decir, 3 puntos, en eficacia y calidad y consistencia de la evidencia.
* LM: Avapritinib obtiene la misma eficacia que midostaurina con 3 puntos. En calidad y consistencia de la evidencia avapritinib obtiene un punto más que midostaurina (4 puntos).

***5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes***

A nivel nacional/otros países: evaluación informativa sobre tecnología sanitaria de NIR DE Febrero de 2022, donde concluye que si se autoriza, avapritinib ofrecería una opción de tratamiento adicional para pacientes con mastocitosis sistémica avanzada. https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2022/01/26588-Avapritinib-for-systemic-mastocytosis-V1.0-FEB2020-NON-CONF.pdf

|  |
| --- |
| **6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.** |

***6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica***

Se encuentra actualmente en fase de desarrollo el estudio pivotal fase II PATHFINDER, del que disponemos de un análisis interino publicado(9). En este análisis interino se estudia la eficacia y seguridad de avapritinib en MS avanzada. El informe EPAR utiliza este estudio para evaluar avapritinib.

Con fecha 29/06/2022 se realiza búsqueda bibliográfica en PubMed con el objetivo de identificar algún otro ensayo clínico. Tampoco se encuentra ningún otro estudio con avapritinib en *clinicaltrials.gov*

***6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos***

Disponemos de los datos de seguridad publicados en el análisis intermedio del estudio fase II BLU-285-2202. Sin embargo, se ha optado por mostrar los datos de seguridad correspondientes al análisis agregado aportado por el promotor para la evaluación del EPAR (2): con fecha de corte abril de 2021 se tienen datos del análisis integrado de seguridad de 193 pacientes (estudios BLU-285-2101 y BLU-285-2202), 126 de ellos que iniciaron con 200 mg/24h y 50 de ellos que iniciaron con al menos 300 mg/24h.

|  |  |
| --- | --- |
| **Estudio fase II PATHFINDER (BLU-285-2202) y estudios BLU-285-2101**  **Referencia: Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase II Pathfinder trial. Gotlib, J et al. Nature medicine, 2021, Vol. 27.** | |
| Se incluyen los resultados de seguridad agregados aportados por el promotor para la evaluación por la EMA (2). 193 pacientes, 74 hombres y 52 mujeres. El 52.4% había sido tratado previamente con midostaurina. La mediana de edad fue de 68 (31-88) años, con un 39.3% de los pacientes con una edad inferior a 65 años. De entre la población de seguridad, se ha optado por mostrar en la tabla los datos más relevantes del grupo de 200mg/24h, ya que es la posología formalmente aprobada para la indicación que se está evaluando | |
| **Resultados de seguridad** | |
| ***Variable de seguridad evaluada en el estudio*** | ***Avapritinib 200 mg/24h (n=126)*** |
| Cualquier EA  EA grave (SAE)  EA grado ≥3  EA que lleva a discontinuación  Hemorragia intracraneal  “Efectos cognitivos”  Muerte  EA relacionado con muerte  Edema periférico  Anemia  Edema periorbital  Trombocitopenia  Diarrea  Naúseas  Vómitos  Disgeusia  Fatiga  Cambio color pelo  Dolor cabeza  Edema palpebral  Estreñimiento  Edema en cara  Artralgia  Prurito  Dolor abdominal  Epistaxis  Aumento de fosfatasa alcalina  Mareos  Desórdenes cognitivos  Hiperbilirrubienmia  Aumento creatinina plasmática  Plaquetopenia  Aumento de peso | 126 (100%)  48 (38.1%)  95(75.4%)  23 (18.3%)  4 (3.2%)  24 (19%)  8 (6.3%)  0 (0%)  54 (42.9%)  51 (40.5%)  50 (39.7%)  50 (39.7%)  35 (27.8%)  3. (23.8%)  24 (19.0%)  24 (19.0%)  21 (16.7%)  19 (15.1%)  19 (15.1%)  18 (14.3%)  17 (13.5%)  17 (13.5%)  16 (12.7%)  16 (12.7%)  16 (12.7%)  16 (12.7%)  16 (12.7%)  15 (11.9%)  15 (11.9%)  15 (11.9%)  15 (11.9%)  14 (11.1%)  13 (10.3%) |
| (\*) Se incluyen los resultados de seguridad agregados aportados por el promotor para la evaluación por la EMA con los datos de fecha de corte de abril de 2021, “safety population” (2). | |

De los pacientes que iniciaron con 200 mg, el 78,6% continuaba en tratamiento a fecha de corte de los datos aportados por el promotor. 129 pacientes habían tenido que interrumpir en alguna ocasión el tratamiento (66,8%) debido a algún efecto adverso y 140 (72,5%) habían tenido al menos una reducción de dosis por efectos adversos relacionados con avapritinib.

Los eventos adversos grado 3 o superior más comunes fueron los de tipo hematológico, como se muestra en la siguiente tabla extraída del informe EPAR, también con los datos más recientes aportados por el promotor.

Interfaz de usuario gráfica, Aplicación, Tabla

Descripción generada automáticamente

**Figura 10. EA grado≥ 3 que se dieron en más de un 2% *safety population***(2)

A continuación se incluye la figura 11 extraída del EPAR donde se detallan los EA atribuibles a Avapritinib

Interfaz de usuario gráfica, Texto

Descripción generada automáticamente

**Figura 11. EA grado 3≥ que se dieron en más de un 2% de los pacientes (*safety population*)**(2)

Se dieron, además otros efectos adversos graves en un menor número de pacientes. Estos fueron hematoma subdural 3 (2,4%), anemia 2 (1,6%) y hemorragia 2 (1,6%).

Se realizaron análisis por subgrupos de EA y EA atribuibles al fármaco (2). Hay que tener en cuenta no obstante el pequeño número de muestra de los subgrupos. En cuanto a la edad no se observaron diferencias significativas entre el subgrupo de mayores de 65 años y el de menores para los EA grado 3≥. Sí fue mayor el porcentaje de EA graves en los mayores (43% vs 29,8%). No se encontraron diferencias en función de haber recibido midostaurina previamente para EA grado 3≥, pero sí fueron superiores los EA graves en pacientes con midostaurina previa (43,4% vs 33,3%).

En cuanto al género, se dieron más EA grado 3 o superior en mujeres (82,7% vs 70,3%), debido sobre todo a la neutropenia (17,3% en mujeres, 1,4% en hombres).

***6.2 Ensayos Clínicos comparativos.***

No procede.

***6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad***

**EPAR**(2)**:** Avapritinib presenta dos limitaciones principales; el pequeño tamaño de muestra de la “*safety population*” y el hecho de que la misma proceda de estudios que no son fase III. Como contraposición está el hecho de disponer de información previa por la primera indicación de avapritinib en GIST. La toxicidad con la dosis de 200 mg y sus posibles reducciones de dosis mejoran la tolerancia respecto a dosis superiores usadas en los estudios. La incidencia de hemorragia intracraneal y efectos a nivel cognitivo son las RA más preocupantes y deben ser monitorizadas mediante un adecuado plan de minimización de riesgos.

En la **evaluación ESMO** de avapritinib en GIST(14) sitúan el perfil de toxicidad de avapritinib al nivel de otros TKIs frente a KIT y PDGFRA, de acuerdo a los estudios publicados en GIST, si bien avapritinib presenta una mayor incidencia de efectos cognitivos.

***6.4 Precauciones de empleo en casos especiales*** (2)

**Pediatría**: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de AYVAKYT en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

**Mayores de 65 años**: No se recomienda el ajuste de la dosis para pacientes de 65 años o más.

**Insuficiencia renal**: No se recomienda ningún ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] 30-89 ml/min calculado según Cockcroft-Gault). Avapritinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr 15-29 ml/min) o enfermedad renal terminal (ClCr < 15 ml/min), uso no recomendado.

**Insuficiencia hepática**: No se recomienda ningún ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro de límite superior de la normalidad [LSN] y aspartato aminotransferasa (AST) >LSN o bilirrubina total superior a 1 a 1,5 veces el LSN y cualquier AST) e insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1,5 a 3,0 veces el LSN y cualquier AST). Avapritinib no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y, por tanto, no puede recomendarse su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (8).

Debe **evitarse el uso concomitante** de avapritinib con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. 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 (ver apartado 4.5 de farmacocinética).

Interfaz de usuario gráfica, Aplicación

Descripción generada automáticamente

**Figura 12. Reducciones y modificaciones de dosis (ficha técnica Avapritinib)**

**Monitorización de efectos adversos: pruebas a realizar, frecuencia de revisión, etc.**

Debido a los EA encontrados en los estudios se debe tener especial precaución en los siguientes casos:

1. Hemorragias: exploración física, hemogramas, pacientes anticoagulados.
2. Hemorragias intracraneales: precaución especial en pacientes con alto potencial de desarrollar esta RA.
3. Efectos en la función cognitiva
4. Retención de líquidos, edemas localizados: evaluación periódica de peso, de síntomas respiratorios.
5. Prolongación QT: ECG, fármacos concomitantes que incrementen el intervalo QT.

|  |
| --- |
| **7. AREA ECONÓMICA** |

***7.1 Costes. Coste incremental***

Se muestra en la tabla 7.1.1 una comparación de costes de la alternativa a evaluar frente a midostaurina, única alternativa con indicación aprobada en España para mastocitosis sistémica.

Para los cálculos de costes con avapritinib se escogió el precio aproximado que tiene en EE. UU., realizando posteriormente un análisis de sensibilidad del 15% para reflejar probables descuentos en nuestro mercado. El precio en EE. UU. es de unos 37.000 $, con un precio idéntico, independiente de la presentación (factor de conversión: 1€=1$)(15)(16).

En el caso de midostaurina se realizaron los cálculos con el precio notificado para la especialidad RYDAPT 25 MG CAPSULAS BLANDAS, 56 cápsulas (6673,73€).

No se incluyen en el cálculo costes directos asociados, como los derivados de pruebas de laboratorio, determinaciones de mutaciones genéticas, etc., debido a la variabilidad de estos, a la dificultad de realizar una estimación con ellos y porque se asume que para ambos fármacos serían similares. Además, el propio laboratorio comercializador sufraga estas pruebas en ocasiones. Al tratarse de terapias de administración oral no se asumen costes de hospitalización ni hospital de día.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 7.1.1.a Costes de la terapia con el medicamento y con las distintas alternativas** | | |
|  | **Avapritinib**  Comprimidos 25, 50, 100, 200 mg (c/30 comprimidos) | **Midostaurina**  Cápsulas blandas 25 mg  (c/56 cápsulas) |
| Precio unitario (PVL+ 4% IVA) | 1282,66 €\* | 123,94 €  (precio por cápsula de 25 mg) |
| Posología | 200 mg/24h | 100 mg / 12h |
| Coste día o por ciclo (ciclos de 28 días para midostaurina y mes de 30 días para avapritinib) | 38.480,00 € | 27.761,84 € |
| Coste tratamiento/año (13 ciclos midostaurina y 1 año avapritinib) | 461.760 € | 360.904 € |
| **Costes directos asociados** | - | - |
| **Coste tratamiento/año** | 461.760 € | 360.904 € |
| **Coste incremental (diferencial)** | **+ 100.856 €** | - |
| \* En EEUU el precio de las distintas presentaciones con diferentes dosis, según la bibliografía encontrada, es el mismo. | | |

Se realiza en **Tabla 7.1.1.b** un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta un descuento aproximado en el precio de avapritinib en España respecto del coste aproximado en EEUU de un 15%

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 7.1.1.b Costes de la terapia con el medicamento y con las distintas alternativas (incluye descuento del precio de avapritinib de un 15%)** | | |
|  | **Avapritinib**  Comprimidos 25, 50, 100, 200 mg (c/30 comprimidos) | **Midostaurina**  Cápsulas blandas 25 mg (c/56 cápsulas) |
| Precio unitario (PVL+ 4% IVA) | 1090,26 € | 123,94 € \* |
| Posología | 200 mg/24h | 100 mg / 12h |
| Coste día o por ciclo (ciclos de 28 días para midostaurina y mes de 30 días para avapritinib) | 32.708,00 € | 27.761,84 € |
| Coste tratamiento/año (13 ciclos midostaurina y 1 año avapritinib) | 392.496 € | 360.904 € |
| **Costes directos asociados** | - | - |
| **Coste tratamiento/año** | 392.496 € | 360.904 € |
| **Coste tratamiento/2 años** | 784.992 € | 721.808 € |
| **Coste tratamiento/3 años** | 1.177.488 € | 1.082.712 € |
| **Coste incremental (diferencial) 1 año** | + 31.592 € | - |
| **Coste incremental (diferencial) 2 año** | + 63.184 € | - |
| **Coste incremental (diferencial) 3 año** | +94.776 € | - |
| \* En EEUU el precio de las distintas presentaciones con diferentes dosis, según la bibliografía encontrada, es el mismo. | | |

El coste del tratamiento anual con avapritinib con la dosis de 200 mg/24h sería de 392.496 €, que sería, según las estimaciones anteriormente comentadas, 31.592 € más caro que el tratamiento anual de un paciente con midostaurina. En principio las posibles reducciones de dosis no tendrían un efecto de abaratamiento del coste del tratamiento por ciclo de avapritinib, ya que en el mercado norteamericano el coste del fármaco es el mismo independientemente de la dosis empleada. Sí se podría dar una posible reducción del precio de midostaurina por reducciones de dosis, lo que habría que tener presente en la interpretación de los datos económicos de las tablas. Se muestran también en la tabla la estimación de coste y de coste incremental a dos y a 3 años.

***7.2 Evaluaciones económicas publicadas***

**7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas**

En fecha 12/07/2022 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline utilizando los siguientes MeSH: “avapritinib”, “mastocytosis”, “economics”. Se encontró un trabajo para la indicación de avapritinib en GIST, pero ninguno de interés para esta evaluación GENESIS.

**7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas**

***7.3 Evaluación económica de elaboración propia***

Inicialmente nos encontramos ante una evaluación complicada de llevar a cabo sin dar resultados que puedan resultar algo arbitrarios. Entre otras, las limitaciones son las siguientes:

* Tanto para avapritinib como para su comparador más adecuado, midostaurina, se dispone tan solo de ensayos fase 2.
* En el caso de avapritinib el estudio pivotal fase 2 publicado es un análisis intermedio, más allá de los datos aportados a la EMA por el laboratorio fabricante a fecha de corte posterior de abril de 2021.
* La variable primaria de los estudios pivotales fase 2 fue la tasa de respuesta global, en lugar de una variable final o que relacione directamente con la calidad de vida.
* Tanto en el trabajo publicado del estudio Pathfinder como en los datos de fecha de corte abril de 2021 no se alcanzó la mediana de ninguna de las variables secundarias SG o SLP.
* Como se comenta en el apartado de eficacia, amplia variabilidad de las poblaciones incluidas en los estudios, por ejemplo en lo referente a los distintos subtipos de enfermedad.
* No se realiza ningún análisis de sensibilidad con los distintos subgrupos debido al reducido número de pacientes que los componen y el enorme sesgo que podría suponer trasladar esos datos a unidades monetarias.

Se realiza finalmente una pequeña muestra de los resultados diferenciales a partir de los resultados de HR derivados de la comparación indirecta mencionada en el apartado de eficacia que enfrenta a avapritinib con midostaurina(12). Posteriormente se comparan los datos de esta CI con la otra CI que enfrenta a avapritinib con BAT, en la que un elevado porcentaje de pacientes había recibido midostaurina, sobre todo en primeras líneas de tratamiento(13).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.3.0.1.Resultados diferenciales de interés entre los tratamientos comparados** | | | | |
|  | Avapritinib\*\* | Midostaurina\*\*\* | HR (IC 95%) | Referencia |
| Supervivencia global (meses) | - | - | 0.44 (0,25-0,76) | Pilkington, Hollie et al. Indirect treatment comparisons of avapritinib versus midostaurin for patients with advanced systemic mastocytosis. Future Oncology, 2022;18 (12). |
| \*Matching-adjusted indirect comparison  \*\*Pooled Explorer and Pathfinder population. Response assessment committee response-evaluable  \*\*\*Pooled D2201 and A2213 population | | | | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.3.0.2.Resultados diferenciales de interés entre los tratamientos comparados** | | | | |
|  | Avapritinib | *Best Available Therapy* | HR (IC 95%) | Referencia |
| Supervivencia global (meses) | 49 (46,9-NA) | 26,8 (18,2-39,7) | 0,48 (0,29-0,79) | Reiter, A. et al. Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. Leukemia, 2022;36(13). |

Como se puede observar, en estos supuestos los resultados en HR, incluidos sus intervalos son casi idénticos, por lo que se puede extrapolar a modo de aproximación el resultado de coste incremental expuesto en la tabla 7.1.1.a y 7.1.1.b.

**7.3.1. Análisis de minimización de costes. Estudios propios**

**7.3.2. Coste-efectividad. Estudios propios**

***7.3.3 Coste-utilidad. Estudios propios***

***7.3.4. Análisis de sensibilidad***

**7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud**

**7.4.1. Estimación de la población diana**

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla 7.4.1.1. Estimación de la población diana.** | |
| **Fármaco e indicación:**  **Ámbito y horizonte temporal:**  **Estimación:** | |
| **Ámbito** | Estatal |
| **0. Población de referencia (habitantes):** Adultos en España | 32.647.000 |
| **A. Población con la enfermedad. Según prevalencia** (6) | 170 |
| **B. Población con la enfermedad en el estadio en que se indica el medicamento.** | 170 |
| **C. Población con las condiciones de uso establecidas.** Según cohorte RWD de *Best Available Therapy* de la CI(13), en la que el 46.8% de los pacientes habían recibido terapia sistémica previa. | 80 |
| **D. POBLACION DIANA.** Población **susceptible de tratamiento** dentro de las condiciones de uso. | 80 |

La población diana, teniendo en cuenta la prevalencia descrita en la bibliografía citada y que además han recibido tratamiento sistémico previo para cualquiera de las variantes de mastocitosis sistémica sería de unos 80 pacientes al año en España. Para realizar este cálculo se han asumido varios supuestos que hacen que debamos tomar la cifra final con mucha cautela.

**7.4.2 Estudios publicados de impacto presupuestario**

En el momento de realización de este informe no se encontró ningún estudio acerca del impacto presupuestario de avapritinib para su indicación en MS.

Se dispone de un resumen (17) que estudia el impacto económico de avapritinib en su indicación para GIST dentro del plan de salud de EEUU, en una población de 1 millón de pacientes. Aunque se trata de una patología diferente a la evaluada en este informe, el impacto presupuestario resultó pequeño debido a la pequeña muestra de pacientes elegibles y al ahorro en costes por progresión de la enfermedad, con un incremento anual de 10.991 $ y a los 3 años de 46.994 $.

**7.4.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud**

Se realiza el cálculo a nivel nacional al tratarse de una enfermedad con una prevalencia muy baja.

**7.4.3.1. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en el hospital**

No procede

**7.4.3.2. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en atención primaria**

No procede

**7.4.3.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud a nivel autonómico/estatal**

Nos encontramos ante una enfermedad de difícil diagnóstico. Se dispone de algunos datos de incidencia y prevalencia de mastocitosis sistémica como los publicados en la web Orphanet, comentados en el apartado inicial de patología de este informe. En el caso particular objeto de estudio aquí de mastocitosis sistémica avanzada se dispone del dato de prevalencia de la enfermedad en todos sus subtipos publicada por Schwabb et al (6), en la que se estima una prevalencia de 0.052 casos por cada 10.000 habitantes. Los cálculos que se muestran en la tabla 7.4.1.1 se obtienen con este dato.

Asumiendo esta prevalencia y con el dato de % de pacientes que han recibido tratamiento sistémico previo nos encontraríamos ante 80 casos de MSA en España por año. Por tanto, teniendo en cuenta el CI de 31.592€ el primer año de tratamiento de avapritinib respecto a midostaurina tendríamos un **impacto adicional el primer año de 2.527.360 € (gasto total de 31.399.680 €).**

En cualquier caso, estos pacientes deben cumplir los siguientes criterios:

1. Haber recibido una terapia sistémica previa.
2. Diagnóstico confirmado de MSA. Cumplir con los criterios mIWG-MRT-ECNM.
3. Cumplir el resto de los criterios de inclusión establecidos en el estudio Pathfinder.

En el caso particular de la edad, en el estudio se incluían pacientes adultos con un amplio rango de edades.

**7.5. Propuesta de posicionamiento**

**7.5.1 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico añadido respecto a la terapia de referencia.**

Avapritinib puede suponer un cambio en los protocolos terapéuticos de la MS, al tratarse de una patología con pocas alternativas disponibles.

Sin embargo, dada la escasa información disponible en cuanto a eficacia (solo estudios fase II) y coste del tratamiento (no se dispone de precio en España) se debe tomar con cautela el posicionamiento del fármaco, a pesar de que parece ser más eficaz que su comparador.

En el momento de realización del informe no se dispone de datos para los AVAC en el caso de avapritinib.

|  |
| --- |
| **8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.** |

***8.1 Descripción de la conveniencia***

Avapritinib se presenta en forma de comprimidos recubiertos con diferentes presentaciones para las diferentes dosis, pudiéndose ajustar la posología según el caso particular o toxicidades.

La administración oral de avapritinib puede dar lugar a problemas de adherencia al tratamiento como en la mayoría de los tratamientos orales, sobre todo en aquellos pacientes que presenten efectos adversos al mismo

Deben realizarse los recuentos plaquetarios previos y tras la instauración del tratamiento con avapritinib descritos en ficha técnica(2).

***8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento***

En general, la vía oral tiene mayor aceptación por parte de los pacientes.

Sin embargo, no parece existir evidencia suficiente como para afirmar si alguna de las dos vías puede conllevar una mayor efectividad al tener en cuenta factores como la adherencia al tratamiento.

Se debe monitorizar la adherencia del paciente al tratamiento, además de realizar un estudio de potenciales interacciones con la medicación concomitante que tome el paciente.

|  |
| --- |
| **9. AREA DE CONCLUSIONES.** |

* 1. ***Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas***

**EFICACIA:**

* Disponemos del estudio fase II PATHFINDER, de un solo brazo. Para poder realizar una evaluación completa se hubiera requerido disponer de un estudio en fase III con comparador, idealmente midostaurina. Sin embargo, dado que estamos ante una enfermedad huérfana con escasos tratamientos disponibles y el potencial beneficio de una nueva terapia, este hecho no parece limitante.
* La evaluación de la variable primaria de eficacia TRG se basa en un total de 47 pacientes evaluables de acuerdo con los criterios IWG-MRT-ECNM de respuesta, que habían recibido al menos una terapia sistémica previa y que comenzaron el estudio con la dosis de avapritinib de 200 mg, y de los cuales un 78.7% había recibido previamente midostaurina, un 17% cladribina, un 14.9% IFN-alfa, un 10.6% hidroxicarbamida y un 6.4% azacitidina. Los resultados en TRG a las 12 semanas fueron 5 para MSA (62,5%), 19 MS-AHN (65,5%) y 4 para LM (40%).
* La extrapolación a la actividad clínica asistencial de los resultados para poder evaluar la variable principal con la medición de criterios mIWG-MRT-ECNM, “obligaría” a realizar la misma evaluación pormenorizada de nuestros pacientes en la práctica clínica habitual usando los mismos criterios.
* Limitados datos publicados de CCII: Se encuentra una CI publicada en abril de 2022 (12). En ella se realizan CCII de midostaurina frente a avapritinib en pacientes con MS. Se realizaron CCII ajustadas con los estudios Explorer y Pathfinder de avapritinib y D2201 y A2213 de midostaurina. Los resultados sugieren que avapritinib mejora la SG respecto a midostaurina, con una HR de 0.37-0.67, dependiendo del método y la población usada en el análisis. Disponemos además de otra CI (13) que en este caso enfrenta a avapritinib frente a la mejor terapia disponible (BAT) en MS. Los resultados en SG tras un ajuste en función de características basales (edad, sexo, región, ECOG, Hb<10…) fue de 49 meses (46,9-NA) para avapritinib y de 26,8 meses (18,2-39,7) para BAT. LA HR fue 0.48 (0,29-0,79, p=0,004). La mediana de seguimiento fue 17,9 meses para avapritinib y 25.7 meses para BAT.

**SEGURIDAD**

* Debe evitarse el uso concomitante de avapritinib con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. 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.
* Con fecha de corte abril de 2021 se tienen datos del análisis integrado de seguridad de 193 pacientes (estudios BLU-285-2101 y BLU-285-2202), 126 de ellos que iniciaron con 200 mg/24h y 50 de ellos que iniciaron con al menos 300 mg/24h. De los pacientes que iniciaron con 200 mg, el 78.6% continuaba en tratamiento a fecha de corte de los datos aportados por el promotor. 129 pacientes habían tenido que interrumpir en alguna ocasión el tratamiento (66.8%) debido a algún efecto adverso y 140 (72,5%) habían tenido al menos una reducción de dosis por efectos adversos relacionados con avapritinib.
* Los efectos adversos grado 3 o superior más comunes fueron los de tipo hematológico. Se dieron, además otros efectos adversos graves en un menor número de pacientes. Estos fueron hematoma subdural 3 (2,4%), anemia 2 (1,6%) y hemorragia 2 (1,6%).

**ADECUACIÓN**

* Avapritinib se presenta en forma de comprimidos recubiertos de distintas dosificaciones que se toman cada 24 horas, ajustando la dosificación a la tolerabilidad del paciente y según toxicidades.

**EVALUACIÓN ECONÓMICA**

* En el momento de realización del informe no se dispone de precio notificado en España para avapritinib.
* Para los cálculos de costes con avapritinib se escogió el precio aproximado que tiene en EE. UU., realizando posteriormente un análisis de sensibilidad del 15% para reflejar probables descuentos en nuestro mercado. El precio en EE. UU. es de unos 37.000 $ (factor de conversión: 1€=1$)(15)(16). En el caso de midostaurina se realizaron los cálculos con el precio notificado para la especialidad RYDAPT 25 MG CAPSULAS BLANDAS, 56 cápsulas (6673,73€).
* El coste del tratamiento anual con avapritinib con la dosis de 200 mg/24h sería de 392.496 €, que sería, según las estimaciones anteriormente comentadas, 31.592 € más caro que el tratamiento anual de un paciente con midostaurina.
* Asumiendo una población diana de 80 pacientes en España y teniendo en cuenta el CI de 31.592€ el primer año de tratamiento de avapritinib respecto a midostaurina tendríamos un **impacto adicional el primer año de 2.527.360 € (gasto total de 31.399.680 €).**

***9.2 Decisión***

***9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)***

***9.4 Plan de seguimiento***

**10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Pardanani, A et al. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis. American

Journal of haematology; 2021.

2. EPAR Avapritinib (CHMP assessment report on group of an extension of marketing

authorisation and an extension of indication variation. European Medicines Agency, 2022.

3. Orphanet. [Internet] [Consultado 02 Nov 2022]Disponible en: https://www.orpha.net

4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic

and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. International Agency for Research on Cancer (IARC);

2018. 58-63.

5. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M. Epidemiology of systemic

mastocytosis in Denmark. Br J Haematol. 2014. Vol 166.

6. J, Schwabb. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced

Systemic Mastocytosis. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020, Vol. 8.

7. Gómez-García-Soria. Informe de Posicionamiento Terapéutico de midostaurina (Rydapt®) en

mastocitosis. AEMPS, 2019.

8. Systemic mastocytosis NCCN Evidence Blocks. NCCN, 2022.

9. Gotlib, J. et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim

analysis of the phase II Pathfinder trial. : Nature medicine, 2021, Vol. 27.

10. DeAngelo, D. et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the

phase 1 EXPLORER trial. Nat. Med., 2021.

11. Gotlib, J. et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim

analysis of the phase II Pathfinder trial. Suplemmentary information. Nature medicine, 2021, Vol.

27.

12. Pilkington, H et al. Indirect treatment comparisons of avapritinib versus midostaurin for

patients with advanced systemic mastocytosis. Future Oncology, 2022; vol 18.

13. Reiter, A. et al. Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of

advanced systemic mastocytosis. Leukemia, 2022; vol 36.

14. SEOM. Informe SEOM de Avapritinib en TEGI. [Internet] 2021. [Citado el: 11 de Julio de

2022.] Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/InformesSEOM

15. Drugs.com. Ayvakit prices. [Internet] [Consultado 11 Jul 2022.]. Disponible en:

https://www.drugs.com/price-guide/ayvakit.

16. Proudman, D. et al. Financial Implications of Avapritinib for Treatment of Unresectable

Gastrointestinal Stromal Tumors in Patients With a PDGFRA Exon 18 Variant or After 3 Previous

Therapies in a Hypothetical US Health Plan. JAMA, 2020, Vol. 3.

17. Proudman D. Budget impact analysis of ayvakit (avapritinib) in patients with gastrointestinal

stromal tumors and a PDGFRA exon 18 mutation. [internet] 2020. [Consultado 30 Oct 2022]

Disponible en: https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(20)31810-6/fulltext.

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:**

**– Institución en la que trabaja:**

**– Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc. (contestar sólo si es diferente a la anterior):

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRMA**