

MIDOSTAURINA (▼RYDAPT®, NOVARTIS) EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y EN MASTOCITOSIS

Carlos Fernández Moriano

RESUMEN

La midostaurina es un nuevo fármaco inhibidor de múltiples tirosina cinasas, entre las que se incluyen los receptores *FLT3* y *KIT*, a los que se une con mayor afinidad. Se une al dominio catalítico de esas enzimas e inhibe la transducción de señales mediada por ellas: detiene el ciclo celular e induce la apoptosis de células leucémicas y reduce la proliferación y la supervivencia de mastocitos, atenuando la liberación de histamina y otros mediadores vasoactivos. El medicamento ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico con mutación *FLT3* –en combinación con quimioterapia de inducción (daunorubicina y citarabina) y de consolidación (altas dosis de citarabina) seguido de tratamiento de mantenimiento en monoterapia en pacientes que hayan alcanzado respuesta completa– y para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con mastocitosis sistémica (MS) agresiva, MS con neoplasia hematológica asociada o leucemia mastocítica. Por su consideración de enfermedades raras, ha sido designado como medicamento huérfano.

Los datos de seguridad y eficacia clínica en LMA proceden de un amplio ensayo de fase 3 en pacientes adultos con mutación de *FLT3*, en que midostaurina (asociado a un régimen de quimioterapia estándar) redujo el riesgo de muerte en un 23% frente al brazo de placebo, prolongando la mediana de supervivencia global hasta 74,7 meses (vs. 25,6 con placebo) e incrementando la supervivencia a largo plazo (4-5 años) en un 7-8%. El beneficio clínico –que, aunque moderado, se considera relevante por el mal pronóstico de estos pacientes– se mantenía independientemente de que recibieran un trasplante de progenitores hematopoyéticos y se confirma por los resultados de variables secundarias como remisión completa y supervivencia libre de eventos. Por otra parte, la evidencia conducente a la aprobación de midostaurina en mastocitosis sistémica avanzada procede de dos estudios de fase 2 que incluyeron a solo 142 pacientes adultos. No obstante, los resultados del ensayo pivotal han sido positivos: se alcanzó una tasa de respuesta global del 60% en la población evaluable, con un 45% de respuestas mayores y 15% parciales. La eficacia de midostaurina es independiente del estado mutacional de *KIT* y del subtipo MS, pero parece que aporta 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 el de las terapias habitualmente empleadas en clínica, se estima que el beneficio clínico será superior con midostaurina.

El perfil de seguridad de midostaurina parece, en líneas generales, aceptable y manejable, aunque muchos pacientes experimentan eventos adversos graves. Las reacciones adversas más comunes derivan de la toxicidad gastrointestinal, manifestada como náuseas, vómitos y diarrea. En pacientes con leucemia mieloide aguda, se describen pocas diferencias respecto al brazo de tratamiento con placebo y la mayoría de eventos adversos se atribuyen a la quimioterapia concomitante. Destaca, sin embargo, una incidencia ligeramente superior de dermatitis exfoliativa grave asociada al tratamiento con midostaurina, que puede llevar a su interrupción. Además, presenta efectos adversos hematológicos frecuentes, mayoritariamente citopenias y anemia.

En definitiva, midostaurina implica cierta innovación a nivel mecanístico. Como otros muchos fármacos disponibles en España, de un inhibidor no-selectivo de tirosina cinasas, pero incorpora una elevada afinidad sobre los receptores *FLT3* y *KIT*, ausentes del perfil farmacodinámico de otros fármacos, que resulta determinante en sus efectos biológicos. Si bien no representa una cura y se requieren futuros estudios para esclarecer algunas incertidumbres sobre su eficacia y seguridad (como en pacientes con LMA >60 años), se acepta que aporta un beneficio clínicamente relevante –en términos de supervivencia– sobre el tratamiento estándar de pacientes con LMA y en el manejo de la MS avanzada, enfermedades ambas en que las opciones de tratamiento son muy limitadas y tienen resultados pobres. El fármaco se posiciona como alternativa útil en primera línea (y quizás de primera elección) en el manejo de las dos patologías. La innovación más importante aportada por la midostaurina reside en que se trata del primer medicamento autorizado en España con indicación en mastocitosis sistémica.

- Fernández Moriano C. Midostaurina (Rydapt®) en leucemia mieloide aguda y en mastocitosis. Panorama Actual Med. 2019; 43(423): XXX-XXX

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La médula ósea produce inicialmente células madre sanguíneas indiferenciadas o pluripotenciales que, posteriormente, se transforman en células sanguíneas maduras, tanto de tipo **mieloide** como **linfoides**. Mientras que las células linfoides inmaduras acaban produciendo diferentes estirpes de linfocitos, las mieloides se pueden transformar en eritrocitos, ciertos leucocitos y megacarioцитos (precursores de las

plaquetas). Las **neoplasias hematológicas** engloban a todos aquellos procesos de origen tumoral que afectan al tejido hematopoyético y al sistema linfoide. Se considera tejido hematopoyético a la médula ósea y todo su complejo sistema celular; el sistema linfoide integra a los ganglios, tejido linfoide de diferentes órganos y bazo fundamentalmente, incluyendo sobre todo los procesos que afectan a elementos celulares, como son los linfocitos B y T, y a las células plasmáticas (**Figura 1**).

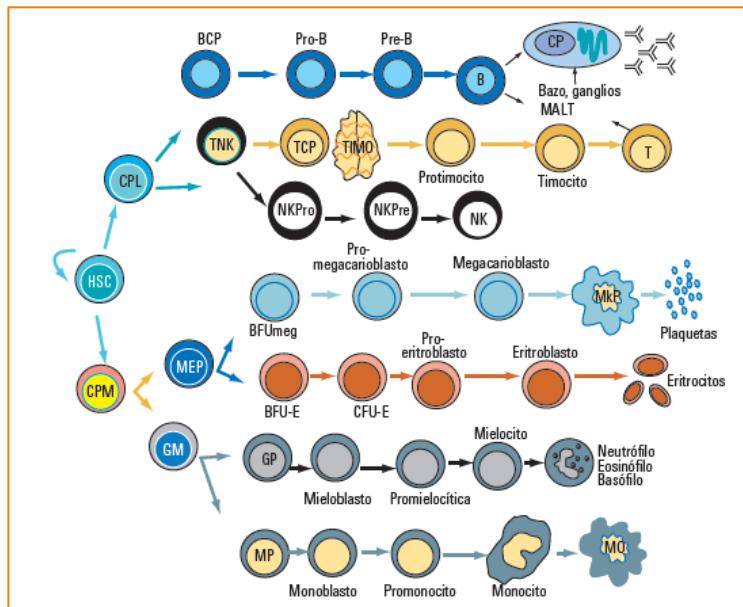


Figura 1. Modelo general de hematopoyesis. BCP: células progenitoras de linfocitos B; BFU: unidad formadora de brotes; CFU: unidad formadora de colonias; CPL: células progenitoras linfoides; CPM: células progenitoras mieloideas; GM: células precursoras de granulocitos y macrófagos; GP: células precursoras de granulocitos; HSC: células madre pluripotenciales; MEP: células progenitoras de megacariocitos y eritrocitos; MKP: megacariocito; MO: macrófago; MP: células precursoras de monocitos; NKPre: células precursoras de células NK; NKPro: células progenitoras de células NK; TCP: células progenitoras de linfocitos T; TNK: células progenitoras de linfocitos T y NK.

Grosso modo, se pueden clasificar las neoplasias hematológicas siguiendo el esquema de la **Tabla 1**. Las neoplasias hematológicas suponen algo más del 10% de los tumores en humanos. Son más frecuentes en general en la edad avanzada, con la excepción de las leucemias linfoides agudas, que son la principal causa de cáncer infantil, y el linfoma de Hodgkin (LH), que ocurre en edades medias de la vida. Esta incidencia se ve incrementada en casi todos los casos en los pacientes de edad avanzada, multiplicándose unas 10 veces a partir de los 80 años, sobre todo en leucemias agudas y gammagatías. Una excepción es la leucemia linfoblástica aguda (LLA), que es más frecuente en la infancia, siendo una de las principales neoplasias infantiles.

Tabla 1. Clasificación de las neoplasias hematológicas.

| Neoplasia hematológica | Procesos | Incidencia ¹ | Tipos |
|------------------------|--|-------------------------|--|
| Mieloides | Leucemias mieloideas agudas | 4-8 | Leucemia promielocítica aguda Leucemias agudas no promielocíticas |
| | Síndromes mieloproliferativos crónicos | | Leucemia mieloide crónica Policitemia vera Trombocitemia esencial Mielofibrosis |
| | Síndromes mielodisplásicos (SMD) | 2-3 | SMD de bajo riesgo-Anemia refractaria SMD de riesgo intermedio SMD de alto riesgo |
| Linfoides | Leucemias linfoblásticas agudas T y B | 1-2 | |
| | Síndromes linfoproliferativos crónicos | 6-8 | Leucemia linfática crónica Tricoleucemia Otros tipos |
| | | 4-5 | Linfoma de Hodgkin |

¹ Número de casos por cada 100.000 habitantes/año en países occidentales.

| | | | |
|-------|--------------------------------|-------|----------------------------------|
| | | 10-12 | Linfomas no Hodgkin |
| | Gammapatías monoclonales | 4-5 | Mieloma múltiple |
| | | 0,5-1 | Macroglobulinemia de Waldenström |
| | | | Amiloidosis primaria |
| Otras | Histiocitosis, mastocitosis... | | |

Al contrario que en los tumores sólidos, no existen registros exhaustivos de algunos de estos procesos. En algunas ocasiones, porque acontecen en edad muy avanzada y, en otras, porque son procesos neoplásicos poco agresivos que conviven con otras enfermedades de base del paciente y no son comunicados, como es el caso de la leucemia linfática crónica (LLC) en los estadios iniciales. Los cuadros mixtos denominados síndromes mielodisplásicos (SMD) no tienen siempre un carácter maligno y en sus primeras etapas pueden cursar sólo con anemia u otras citopenias, por lo que suelen estar infradiagnosticados.

En general, la **causa** de los procesos hematológicos es **multifactorial** y no se conocen con exactitud causas directas. Predominan **eventos oncogenéticos** primarios o secundarios que originan una proliferación descontrolada de un clon celular neoplásico. Como en todas las neoplasias, se han implicado algunos **factores ambientales**, como las radiaciones ionizantes y ciertas sustancias químicas, como benceno o pesticidas. Lo que sí está claro es que el tratamiento previo con quimio/radioterapia por otra neoplasia o las situaciones de inmunodeficiencia conlleva un mayor riesgo de padecerlas.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

A diferencia de la leucemia de tipo crónico, que progresiona lentamente con células leucémicas de apariencia más madura, la **leucemia aguda** progresiona rápidamente, con muchas células inmaduras neoplásicas, y suponen cuadros neoplásicos específicos de células hemopoyéticas de tipo pluripotencial; es decir, se trata de diferentes formas de expansión de un clon maligno específico de células sanguíneas. Se pueden clasificar en dos grandes grupos: las leucemias linfoides agudas (LLA) y las leucemias mieloideas agudas (LMA), también conocidas, por contraposición a las anteriores, como leucemias no linfoides agudas (LNLA).

El origen de la **leucemia mieloide aguda** habitualmente se debe a que algún clon de células madre mieloideas se transforman/malignizan, consecuencia de la acumulación de una serie de mutaciones de ADN en un tipo de glóbulo blanco inmaduro (mieloblasto o blastocito mieloide) y anómalo que será incapaz de proseguir su diferenciación celular normal en glóbulos blancos sanos, quedando en un estado indiferenciado. En otras formas de LMA, se produce un excesivo número de células madre que se transforman en glóbulos rojos o plaquetas anormales o leucémicos. La acumulación de nuevas mutaciones que les confiere la capacidad de proliferar rápidamente provocará una multiplicación incontrolada del clon maligno, que acaba desplazando de la médula ósea y de la sangre a sus congéneres sanos, provocando infecciones, anemia o hemorragias graves (lo cual explica los síntomas de la enfermedad). Además, las células leucémicas se pueden diseminar fuera del torrente sanguíneo y de los órganos hematopoyéticos a otras partes del organismo, particularmente al sistema nervioso central (cerebro y médula espinal), piel y encías.

Así pues, se puede definir la **leucemia mieloide aguda** como una *proliferación neoplásica de células inmaduras de estirpe mieloide que proceden de un progenitor hematopoyético lesionado con capacidad de maduración alterada y que, debido a su expansión, desplaza a las células normales de la médula ósea*. Se conoce también como leucemia mielógena aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda o leucemia no linfocítica aguda.

La LMA es el tipo más común de leucemia aguda en adultos (80% de los casos) y representa un 40% de las muertes por leucemias en el mundo occidental. Según los datos del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (SEER), la incidencia anual de nuevos casos es de 4,2 por cada 100.000 habitantes (tasa que es superior en hombres -5,1- respecto a mujeres -3,3-); el porcentaje de nuevos casos en menores de 20 años es de un 5,1% y entre los 65 y 84 años, es del 46,5%. Para el año 2019 se estiman unos 21.500 casos (que representarían el 1,2% del total de casos de cáncer) y unas 11.000 muertes por LMA (supondrían el 1,8% de muertes por cáncer). En la Unión Europea cada año se diagnostican anualmente alrededor de 18.400 nuevos casos, con una tasa de incidencia de 3,7 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y una mediana de edad en el momento del diagnóstico en torno a los 67-68 años.

Entre los posibles **factores de riesgo** de LMA están el sexo masculino (proporción 1,3:1 de varones frente a mujeres), el hábito tabáquico (especialmente después de los 60 años), un tratamiento previo con quimioterapia (un 10-20% de todos los casos) o radioterapia, haber padecido leucemia linfoblástica aguda

(LLA) infantil en el pasado, estar expuesto a la radiactividad o al benceno y tener antecedentes de trastornos hematológicos proliferativos, como el síndrome mielodisplásico. Por otro lado, el riesgo de desarrollar LMA es tres veces mayor entre personas con parentesco en primer grado de pacientes.

El inicio de la enfermedad es relativamente rápido y raramente se superan los tres meses entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico de la LMA. Los **síntomas** son consecuencia de la anemia producida por el déficit de glóbulos rojos (cansancio, mareos, palidez), de plaquetas (hematomas, sangrado de encías, nariz u otras mucosas) y de granulocitos (fiebre e infecciones). En ocasiones puede observarse el crecimiento de los ganglios linfáticos, así como hepato y/o esplenomegalia. Pueden observarse síntomas neurológicos, que denotan una infiltración del sistema nervioso central (dolor de cabeza, vómitos, somnolencia, etc.), aunque también pueden afectar a piel (nódulos diseminados o zonas de piel engrosada), mucosas (inflamación de las encías), ocular (visión borrosa, ceguera), etc. Sin tratamiento precoz, la LMA puede avanzar rápidamente y provocar la muerte en un periodo de tiempo corto de semanas o meses.

La gran diversidad y heterogeneidad de tipos celulares que pueden observarse en la LMA se debe a que la transformación leucémica puede ocurrir en diferentes estadios a lo largo del proceso de diferenciación, lo que condiciona el tipo de células cancerígenas que se podrán encontrar en un determinado paciente. Esto es determinante para su clasificación y pronóstico. Las anomalías cromosómicas consisten básicamente en *translocaciones* (t) e *inversiones* (inv) de trozos de cromosomas que provocan la formación de nuevo material genético susceptible de generar nuevas proteínas de fusión que pueden perder su función original o ejercerla pero de forma incontrolada, escapando a los sistemas de regulación de la expresión génica. En el caso de que estas proteínas anómalas actúen como factores de transcripción, se produce una interrupción de la diferenciación y la posterior proliferación incontrolada.

La OMS estableció en 2008 una clasificación muy minuciosa de los subtipos de LMA en base a los tipos de anomalías genéticas detectadas (Cuéllar, 2014), la cual ha sido posteriormente actualizada por la Red Europea de Leucemia, con la introducción de las nuevas técnicas de análisis de la expresión génica en las células tumorales. Esta nueva clasificación dividió los subtipos de LMA en subgrupos de riesgo identificando nuevas mutaciones que han modificado el valor pronóstico de las previamente descritas, y cuya identificación ayuda a dirigir las estrategias de tratamiento (Dohner, 2010).

Entre las mutaciones identificadas en la LMA con cariotipo normal, una de las más relevantes es la **mutación en el gen FLT3²** (13q12), que está presente en aproximadamente un 30% de los casos de nuevo diagnóstico en adultos y que se asocia con un peor pronóstico, con tasas de recaída de hasta el 85% a los 5 años del diagnóstico y supervivencias más reducidas del 15% a 5 años. Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes con mutaciones en el gen FLT3 tienen una mutación tipo duplicación interna en tandem de aminoácidos dentro del dominio yuxtamembrana del receptor (FLT3-ITD o *internal tandem duplication mutation*), las cuales se identifican en el 20-30% de los pacientes adultos con LMA y se asocian con un peor pronóstico. En algo menos del 10% de los pacientes se identifica el subtipo FLT3-TKD (*Tyrosine Kinase Domain*), asociado a mutaciones puntuales en el dominio de la segunda tirosina quinasa y cuyo pronóstico es controvertido pero más favorable (Fathi, 2017).

A pesar de los avances en el diagnóstico y la tipificación, el **tratamiento de la LMA** –excepto la LMA promielocítica– apenas ha sufrido cambios en las últimas cuatro décadas. Así, en adultos habitualmente tiene dos fases.

- **Terapia de inducción de la remisión:** Tiene como objetivo destruir las células leucémicas en la sangre y en la médula ósea. Esto induce la remisión de la leucemia.
- **Terapia de posremisión (continuación o consolidación de la remisión):** Comienza después de que la leucemia está en remisión. Su objetivo es destruir cualquier célula leucémica aislada que quede, que tal vez no esté activa pero que pueda comenzar a volver a crecer y producir una recaída.

En general, y salvo los casos de leucemia promielocítica aguda (un subtipo de LMA que se aborda con un tratamiento específico), los tratamientos requeridos para inducir la remisión de la LMA son muy agresivos, lo

² El gen FLT3 codifica para un receptor tirosina quinasa de clase III que consiste en 5 dominios de tipo inmunoglobulinas, un dominio transmembrana, un dominio citoplasmático yuxtaplasmático y dos dominios de tirosina quinasa. FLT3 juega un papel fundamental en la hematopoyesis normal y en el crecimiento celular en células hematopoyéticas pluripotenciales y en células progenitoras. En condiciones normales, FLT3 se expresa en células hematopoyéticas inmaduras en la medula ósea y se va perdiendo gradualmente conforme las células maduran y se diferencian. Las formas mutantes de FLT3 están constitutivamente activadas, lo que supone que los blastos leucémicos proliferan y sobrevivan.

que les contraíndica en caso de edad avanzada o en caso de graves patologías concomitantes. De hecho el 70% de los pacientes mayores de 65 años no reciben tratamiento intensivo y su supervivencia es de dos meses. En estos casos, las opciones terapéuticas son escasas y con resultados insatisfactorios: las actuales guías clínicas recomiendan el tratamiento activo sistémico con catarabina a dosis bajas o agentes hipometilantes como la azacitidina y la decitabina, con o sin tratamiento de soporte (no intensivo) con hidroxiurea y transfusiones sanguíneas.

Los tipos de tratamiento en la LMA se esquematizan en la **Figura 2**.

• **Tratamiento de inducción:** desde los años 70, se ha consolidado como tratamiento de inducción estándar, en pacientes de hasta 60 años, el clásico **esquema 3x7**, en el que se combinan 3 días de **daunoblastina** (60-90 mg/m²/día) o **idarubicina** (12 mg/m²/día), con 7 días de arabinósido de citosina (**citarabina**) a dosis de 100-200 mg/m²/24 h en infusión continua. Se puede sustituir la daunoblastina por otros inhibidores de la topoisomerasa II como la idarubicina, **mitoxantrona** y **etopósido**, con resultados similares. La idarubicina (4'-demetoxidaunorubicina) se ha impuesto como elección estándar en los últimos años en base a su mejor penetrabilidad en las células tumorales *in vitro*, aunque los estudios clínicos comparativos con daunoblastina no han sido del todo concluyentes. Una de las novedades más recientes es que se puede incrementar la dosis de daunoblastina a 90 mg/m² sin mayor toxicidad y mejor eficacia al compararla con 45 mg/m², tanto en pacientes mayores como en jóvenes, pero no está tan clara su superioridad cuando se compara con 60 mg/m².

A la administración de un 3x7 en inducción sigue una aplasia de 3-4 semanas de duración, obteniéndose la remisión completa (RC) en un 50-60% de los casos con un solo ciclo. En los casos de persistencia blástica >10%, particularmente si se confirma fenotipo leucémico por estudios de EMR (enfermedad mínima residual), habría 2 opciones. Muchos casos se benefician de administrar inmediatamente un segundo ciclo 3x7 con el que se puede conseguir hasta un 10-20% más de RC. Varios estudios retrospectivos demuestran que la obtención de una buena remisión tras este segundo 3x7 no es de especial mal pronóstico. Sin embargo, si tras la quimioterapia de inducción la blastosis medular es >20%, sobre todo si la LMA mostraba desde el diagnóstico marcadores de mal pronóstico, en pacientes jóvenes o sin comorbilidad limitante, el segundo ciclo de inducción debe intensificarse utilizando citarabina a dosis altas (HDARAC), combinado o no con un análogo de nucleósidos. En conjunto, se considera que la tasa general de RC tras la inducción (1 o 2 ciclos) en LMA es del 60-80% y la mortalidad tóxica en inducción del 10-20%. Un 15-20% de pacientes son primariamente resistentes (*primary induction failure*, PIF) y requieren terapias de inducción de segunda línea con HDARAC, incluso terapias secuenciales con TPH (trasplante de progenitores hematopoyéticos) alogénico.

• **Tratamiento posremisión:** el 90% de los pacientes en RC recaerá en el plazo de 4-6 meses si el tratamiento no continúa tras la inducción. Cualquier modalidad de terapia posremisión puede prolongar la duración de la remisión, incluyendo quimioterapia de consolidación o intensificación, mantenimiento o nuevos fármacos. Las mejores tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y una posibilidad de curación del 40-60% en pacientes jóvenes de bajo riesgo se obtienen con una terapia posremisión de 3-6 meses de duración con 3-4 ciclos de máxima intensidad que contengan citarabina (ARA-C) a dosis intermedias o altas, seguida de un TPH (alogénico o autólogo) como intensificación final en casos de alto riesgo. En pacientes mayores de 60 años que alcancen la remisión, las opciones incluyen consolidación a dosis intermedias, trasplante de intensidad reducida, terapia de mantenimiento y nuevas terapias experimentales. La citarabina es la base de la terapia de intensificación en LMA, específicamente en LMA de riesgo bajo y algo menos en LMA de cariotipo normal.

Por otra parte, se ha demostrado que la resistencia a la quimioterapia estándar es un factor pronóstico adverso independiente y también cambia el pronóstico inicial. Por tanto, hoy en día es imprescindible practicar estudios genéticos amplios y seguimiento seriado de la EMR tras las consolidaciones, ya que muchos pacientes de buen pronóstico, pero con leucemia residual tras inducción y consolidación, se beneficiarían de un TPH alogénico antes de perder la primera RC.

• Respecto a las **terapias de mantenimiento**, la quimioterapia no ha mostrado utilidad en LMA (excepto en la leucemia promielocítica aguda) cuando se compara con la terapia habitual de inducción y consolidación referida previamente en pacientes jóvenes. Sin embargo, en pacientes mayores en RC tras la inducción, con enfermedad controlada, pero no candidatos a continuar con la quimioterapia, es bastante probable que funcionen las nuevas terapias lentas, como los hipometilantes (azacitidina y decitabina).

- En cuanto al **TPH (trasplante de progenitores hematopoyéticos)**, bien sea autólogo o alogénico, se considera una forma de intensificación en primera RC para lograr la curación. Todavía hoy en día, la LMA de alto riesgo es la indicación más frecuente de trasplante alogénico en el mundo. El trasplante autólogo carece de efectos aloinmunes y, por tanto, toda su eficacia se basa en la potencia antileucémica del acondicionamiento. Por su parte, el alogénico cuenta además con el efecto injerto contra leucemia (ICL) ejercido por las células efectoras inmunes del donante. El trasplante puede efectuarse en distintos momentos de la terapia de la LMA, a pacientes con un amplio espectro de edades y situación basal. La suma de las múltiples variables del procedimiento, de la leucemia y su respuesta a la terapia, y de las circunstancias del propio paciente genera un complejo sistema de interacciones que hay que valorar cuidadosamente para elegir lo más adecuado para cada caso, complicando enormemente las decisiones terapéuticas.

- Tratamiento de soporte:** se basan en el manejo y la prevención de las complicaciones surgidas durante el tratamiento específico. Incluye la transfusión de componentes sanguíneos según las necesidades, el empleo de sistemas de aislamiento y antibioterapia profiláctica/terapéutica para la prevención/tratamiento de las infecciones durante el periodo de aplasia, la prevención del síndrome de lisis tumoral mediante la hidratación y el uso de agentes hipouricemiantes y el tratamiento de la hiperleucocitosis mediante citorreducción con hidroxiurea o leucoaféresis.

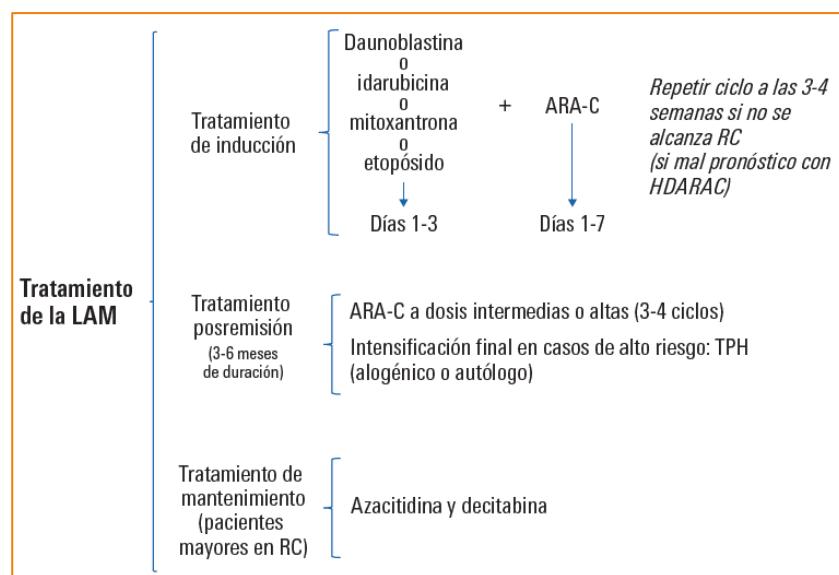


Figura 2. Tipos de tratamiento disponibles en la leucemia mieloide aguda (LAM). ARA-C: citarabina; HDARAC: citarabina a dosis altas; RC: remisión completa; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Con los esquemas de tratamiento actualmente disponible, la LMA tiene una supervivencia al año de solo el 50% y a los 5 años del 19-28%, y se ha llegado a un tope de curación inferior al 50% para los pacientes más jóvenes y menor del 10% para los pacientes mayores de 60 años no aptos para recibir tratamientos intensivos. Recientemente se ha aprobado el gemtuzumab ozogamicina (no disponible aún en España) para su adición a la quimioterapia de inducción y consolidación para el tratamiento de primera línea de la LMA *de novo* CD33 positiva (excluyendo la LMA promielocítica) en pacientes mayores de 15 años. No obstante, sigue existiendo una clara necesidad de nuevos tratamientos para la LMA, con terapias dirigidas frente a nuevas dianas moleculares que mejoren los resultados ofrecidos por la quimioterapia (Alegre, 2017).

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 procesos de inflamación. Así, en personas sanas contribuyen en la protección del organismo frente a infecciones y otras sustancias nocivas.

La **mastocitosis** comprende un grupo heterogéneo de enfermedades mieloproliferativas raras caracterizadas por el crecimiento no controlado, expansión y acumulación de mastocitos morfológica e inmunofenotípicamente anormales (células mastocitoides) en uno o más órganos. 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 - MS**), 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, 0,89/100.000), pero se presupone infraestimada por la dificultad diagnóstica de la patología.

Según su evolución, la OMS clasifica la mastocitosis sistémica 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 general, las personas con mastocitosis suelen sufrir síntomas sistémicos debilitantes, especialmente **prurito intenso**, motivados 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 ósea, cansancio y problemas digestivos.

Dentro de la **mastocitosis sistémica (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:** es una 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 por 100.000 habitantes y su pronóstico es especialmente desfavorable, con una pobre supervivencia.

No obstante, 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, hipalbuminemia 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. En general, 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.

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 sobre-funcionalidad en el gen KIT³, y específicamente, una mutación puntual que supone el cambio de asparagina en posición 816

³ El gen KIT está localizado en el cromosoma 4q12 y codifica para una tirosina cinasa transmembrana tipo III que actúa como receptor para el factor de células madre (SCF). La proteína KIT (CD117) consiste en 5 dominios de tipo inmunoglobulinas, un segmento transmembrana, un dominio yuxtamembrana y un dominio tirosina cinasa citoplasmático de 70-100 aminoácidos; se expresa en células

por valina (D816V) en el exón 17. Dicha mutación provoca una activación descontrolada de la enzima KIT (independiente de la unión a su ligando) y, en consecuencia, la supervivencia y proliferación anormal de mastocitos (Scherber, 2018), 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 anormal de mastocitos), cuya presencia 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 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 terapéuticas para los casos de MS avanzada son muy limitadas y con pobres resultados**: no han demostrado mejorías significativas en la supervivencia.

De hecho, a pesar de los avances en el conocimiento de la etiopatogenia, **hasta la fecha no existen terapias aprobadas en la Unión Europea para el tratamiento de la MS agresiva o la leucemia mastocítica**. Sin embargo, distintos fármacos se emplean con frecuencia en la práctica clínica, entre los que destacan: a) el **interferón alfa** (2a), considerado como la terapia citorreductora de primera línea en casos sintomáticos, pues mejora síntomas derivados tanto de la degranulación como de la infiltración; b) la **cladribina**, que presenta actividad en todos los subtipos de MS, y se considera fármaco de segunda línea para una citorreducción rápida en casos de refractariedad o intolerancia a interferón; c) la **hidroxiurea**, por su actividad mielosupresora, pero sin eficacia en el control de la enfermedad proliferativa; y d) el **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 segunda generación de inhibidores de tirosina cinasas ha demostrado beneficios clínicos muy modestos en mastocitosis, probablemente debido a la complejidad en la patogenia molecular de la enfermedad, las redundancias en vías de señalización celular y/o a la ineficacia de estos inhibidores sobre KITD816V *in vivo*.

Por último, la experiencia con **trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos** es muy escasa y limitada, reservándose únicamente a pacientes jóvenes (AEMPS, 2019).

ACCIÓN Y MECANISMO

La **midostaurina** es un nuevo fármaco **inhibidor de múltiples de tirosina cinasas** que actúa uniéndose al dominio catalítico de diversas enzimas entre las que se incluyen los receptores FLT3 y KIT (a las que se une con mayor afinidad). Al inhibir la transducción de señales mediada por el receptor FLT3, es capaz de inducir la detención del ciclo celular y la apoptosis en células leucémicas que expresan los receptores mutados FLT3-ITD o FLT3-TKD, o bien en aquellas que sobreexpresan los receptores FLT3 no mutados. La inhibición demostrada *in vitro* de los receptores KIT con mutación D816V –los niveles séricos alcanzados en los pacientes son de media superiores a la C₅₀– explica el efecto inhibitorio de la midostaurina sobre su ruta de señalización, reduciendo la proliferación de mastocitos, su supervivencia y la liberación de histaminas; cabe destacar que la midostaurina también inhibe los receptores KIT no mutados, si bien en menor grado a las concentraciones alcanzadas en los pacientes (de media inferiores a la C₅₀).

En base a lo anterior, el medicamento ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico con mutación FLT3 –en combinación con quimioterapia de inducción (daunorubicina y citarabina) y de consolidación (altas dosis de citarabina) seguido

mastocitoides, células madre hematopoyéticas, células germinales, melanocitos y células de Cajal del tracto gastrointestinal, y se activa de forma normal cuando se une a dicho ligando. Es, por lo tanto, funcionalmente relevante para el desarrollo de la mastocitosis, la hematopoyesis, la gametogénesis y la melanogénesis.

de tratamiento de mantenimiento en monoterapia en pacientes que hayan alcanzado respuesta completa– y para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA), mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA) o leucemia mastocítica (LM).

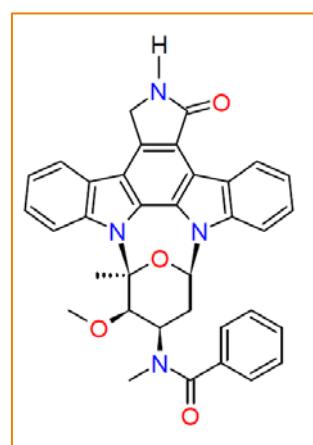
Además de las dos tirosina cinasas mencionadas, el fármaco también inhibe, aunque con menor afinidad y en menor grado, otros receptores, tales como el receptor del factor de crecimiento de plaquetas α/β (PDGFR), el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular de tipo 2 (VEGFR2) y algunas miembros de la familia de proteína cinasa C (en este caso, serina-treonina cinasas). Mediante una unión reversible al dominio catalítico de las cinasas, la midostaurina bloquea la transducción de las señales mitógenas inducidas por los respectivos factores de crecimiento, deteniendo, en consecuencia, la multiplicación celular.

En ensayos *in vitro* con diversas líneas celulares de LMA y muestras de pacientes que expresan los receptores mutados FLT3-ITD, se ha demostrado que el empleo de midostaurina inhibe significativamente la reparación de los daños del ADN, y permite aportar un efecto sinérgico inhibitorio sobre el crecimiento celular cuando se coadministra con otros fármacos que bloquean el mismo por distintas vías (citarabina, doxorubicina, idarrubicia y daunorubicina). Además, se ha postulado que el amplio espectro antiproliferativo demostrado por midostaurina en células tumorales *in vitro* podría involucrar la reversión de la resistencia a fármacos mediada por la glicoproteína-P, que parece tener un papel relevante en la resistencia a la quimioterapia en LMA. La exposición a midostaurina se ha asociado con un aumento dosis-dependiente de células en la fase G₂/M del ciclo celular, con aumento de la poliploidía, la apoptosis y una mayor sensibilidad a la radiación ionizante.

Por último, es importante señalar que en el ser humano se han identificado dos metabolitos importantes de la midostaurina, denominados CGP62221 y CGP52421, que parecen estar presentes a iguales o mayores concentraciones que el compuesto original. Según datos de estudios con células que expresaban los receptores FLT3-ITD, el metabolito CGP62221 presenta una capacidad de inhibición de tirosina cinasas comparable a la de midostaurina (o hasta del doble), por lo que es previsible que contribuya a los efectos fármaco-toxicológicos. En cambio, el metabolito CGP52421 fue unas 10 veces menos potente que la midostaurina, y contribuirá en menor medida (Kaiser, 2017).

ASPECTOS MOLECULARES

La midostaurina (**Figura 3**) es una molécula policíclica en que destacan tres heterociclos nitrogenados y que está estructuralmente distante de otros fármacos inhibidores de proteína cinasas, en particular, de la serie de moléculas derivadas de 2-fenilaminopirimidina, a partir de cuya modelización molecular surgió el imatinib – cabeza de serie del grupo– y el resto de derivados posteriores (tivozanib, cabozantinib, vandetanib, etc.). A diferencia de la midostaurina, todos esos fármacos 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 cinasas MAPK), con la que compiten para provocar el bloqueo de la cinasa correspondiente.



El nombre químico de la midostaurina es *N*-[(2*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-3-metoxi-2-metil-16-oxo-29-oxa-1,7,17-triaza-octaciclo[12.12.2.1^{2,6}.0^{7,28}.0^{8,13}.0^{15,19}.0^{20,27}.0^{21,26}]nonacosano-8,10,12,14,19,21,23,25,27-nonaen-4-il]-*N*-metilbenzamida, y se corresponde con la fórmula molecular C₃₅H₃₀N₄O₄ y con un peso molecular de 570,65 g/mol. Se presenta en forma de polvo cristalino ligeramente higroscópico, de color que oscila entre amarillo claro y verde claro. Por sus propiedades lipofílicas, la falta de dominios ionizables y la estructura plana, es altamente insoluble en medio acuoso independientemente del pH, mostrando una solubilidad incrementada en disolventes apróticos polares y alcoholos menos polares (EMA, 2017).

Figura 3. Estructura química de midostaurina.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

La eficacia y la seguridad clínicas de midostaurina han sido evaluadas en la indicación autorizada mediante un **ensayo clínico de fase 3** (RATIFY) doblemente ciego, multicéntrico y multinacional, aleatorizado (1:1) y controlado con placebo, que fue diseñado para confirmar la seguridad y eficacia de midostaurina en combinación con quimioterapia estándar frente a placebo más quimioterapia estándar en fase de inducción/consolidación, y como monoterapia de mantenimiento.

Se incluyeron un total de 717 pacientes con LMA recién diagnosticada, sin tratamiento previo y con mutación >5% en FLT3 –de tipo ITD o TKD– determinada analíticamente (usado como criterio de clasificación de pacientes). De ellos, 360 y 357 pacientes fueron aleatorizados a recibir, respectivamente, midostaurina (50 mg/12 h) o placebo por vía oral y de forma secuencial –del día 8 al 21–, en todos los casos en combinación con tratamiento de inducción estándar con daunorubicina (60 mg/m² del día 1 al 3, vía subcutánea) más citarabina (200 mg/m² del día 1 al 7, vía subcutánea) y un tratamiento de consolidación con dosis altas de citarabina (3 g/m²/12 h los días 1, 3 y 5). Posteriormente, los pacientes recibieron un tratamiento de mantenimiento con midostaurina o placebo –según la asignación inicial– hasta un máximo de 12 ciclos adicionales de 28 días/ciclo. Se evaluó como variable principal de eficacia la supervivencia global (SG) desde el día de la aleatorización hasta el día de la muerte por cualquier causa y, como variable secundaria, la supervivencia libre de evento (SLE) desde la obtención de remisión completa (RC) hasta o recaída o muerte.

Los pacientes incluidos en el estudio debían tener edades comprendidas entre 18 y 60 años (mediana de edad de 47 años). La mayoría de los ellos presentaban LMA *de novo* (95%) con un estado funcional ECOG de 0-1 (88,3%) y mutaciones FLT3-ITD (77,4%; el 22,6% restante tenían mutaciones FLT3-TKD). Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a las características demográficas y patológicas de los pacientes, a excepción del sexo: mientras que el 48% de los pacientes eran varones en el brazo de la midostaurina, sólo el 41% lo eran en el brazo de placebo. Es importante subrayar que se excluyeron pacientes con leucemia promielocítica aguda y leucemia relacionada con tratamientos previos. Igualmente, los pacientes que recibían a lo largo del periodo de seguimiento un TPH abandonaban el tratamiento del estudio (59,4% y 55,2% de pacientes tratados con midostaurina y placebo, respectivamente).

El análisis principal de los datos (Stone, 2017), realizado tras un seguimiento mínimo de 3,5 años desde la aleatorización del último paciente, evidenció que la midostaurina inducía un **incremento estadísticamente significativo de la SG**, desde una mediana de 25,6 meses en el grupo placebo hasta los 74,7 meses en el grupo de midostaurina (HR: 0,77; IC_{95%} 0,63-0,95; p=0,0078). Al año de seguimiento, la proporción de pacientes vivos en el brazo de tratamiento con midostaurina se situaba en el 76% (IC_{95%} 72-81%) frente al 68% del brazo de placebo (IC_{95%} 62-72); la estimación de Kaplan-Meier estableció una tasa de SG a los 5 años del 51,4% y 44,3%, respectivamente.

Con respecto a las variables secundarias, a lo largo del seguimiento del estudio se observaron un total de 298 fallos en alcanzar la RC según definición del protocolo, 181 recaídas y 57 muertes. Según estos hallazgos, la mediana de SLE se situó en 8,2 meses con el tratamiento con midostaurina, siendo significativamente superior que los 3,0 meses del grupo placebo (HR: 0,78; IC_{95%} 0,66-0,93; p=0,0024). También se observó una tendencia favorable a midostaurina en la inducción de la remisión: hasta el 59% de los pacientes en el brazo de midostaurina alcanzaron la RC dentro de los 60 días desde el inicio frente al 54% en el brazo placebo.

Los análisis realizados con censura estadística de los pacientes en el momento del TPH no hicieron sino corroborar el beneficio clínico aportado por la midostaurina frente a placebo en combinación con quimioterapia estándar, a pesar de que los resultados de SG no mostraron significación estadística; a los 4 años sobrevivían el 63,7% de pacientes con midostaurina vs. 55,7% para placebo (HR: 0,75; IC_{95%} 0,54-1,03; p=0,08). Además, el análisis por subgrupos mostró que la mejora en SG es consistente en todos los analizados, con la excepción de un subanálisis por sexo de los pacientes, que pareció indicar que no había beneficio aparente de midostaurina en mujeres, pues no se detectaron diferencias significativas en la SG frente a placebo (HR: 1,01; IC_{95%} 0,76-1,34); no obstante, sí que se observaron mejoras en las variables secundarias.

Por último, cabe destacar que el ensayo multicéntrico de soporte ADET_{02T}, de fase 2, abierto, de un solo brazo y no controlado, también evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de midostaurina (100 mg/12 h, vía oral) con quimioterapia de inducción intensiva, consolidación incluyendo TPH y mantenimiento

en monoterapia con midostaurina, en pacientes con LMA con mutación FLT3-ITD de entre 60 y 70 años (población excluida del ensayo pivotal). El análisis intermedio de los datos demostró que la variable principal de eficacia –SLE a los 2 años– fue del 27,1% y la mediana de SG fue de 15,5 meses en pacientes >60 años.

La **seguridad clínica** de midostaurina a la dosis autorizada en pacientes con LMA (50 mg/12 h) se ha definido en base a los datos del estudio pivotal, en el cual 360 pacientes fueron expuestos al fármaco en la fase de inducción durante una mediana de 42 días (rango 2-576) y 120 pasaron a la fase de mantenimiento, en que la mediana de duración de la exposición fue de 11 meses (rango 16-520 días). Las reacciones adversas más frecuentes –con una incidencia ≥30%– en el brazo de tratamiento con midostaurina fueron: neutropenia febril (83,4%), náuseas (83,4%), dermatitis exfoliativa (61,6%), vómitos (60,7%), cefalea (45,9%), petequias (35,8%), y pirexia (34,5%). Las reacciones adversas graves (grado ≥3) acontecieron en proporciones similares en los brazos de midostaurina y placebo, con relevancia de la neutropenia febril (83,5%), linfopenia (20%), infección relacionada con el dispositivo (15,7%), dermatitis exfoliativa (13,6%), hiperglucemia (7%) y náuseas (5,8%). La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas afectó al 3,1% de los pacientes del brazo de midostaurina frente al 1,3% de los pacientes del brazo de placebo, mayoritariamente por casos de dermatitis exfoliativa (1,2%).

La evaluación de las dos fases de tratamiento por separado sugirió que la incidencia global de eventos adversos durante el mantenimiento fue menor que durante la fase de inducción/consolidación, si bien ésta fue mayor en el brazo de midostaurina que en el de placebo, destacando las náuseas (46,4% vs. 17,9%) hiperglucemia (20,2% vs. 12,5%), vómitos (19% vs. 5,4%) y prolongación del intervalo QT (11,9% vs. 5,4%). La mayoría de las alteraciones hematológicas graves –entre las que sobresalen la disminución del recuento absoluto de neutrófilos (85,8%), disminución de la hemoglobina (78,5%), aumento de la alanina aminotransferasa (19,4%) e hipopotasemia (13,9%)– se describieron en la fase de inducción y probablemente debidas al efecto de la quimioterapia concomitante.

MASTOCITOSIS SISTÉMICA AVANZADA

La autorización de midostaurina en su indicación de los tres subtipos de MS avanzada (MS agresiva, MS con neoplasia hematológica asociada y leucemia mastocítica) deriva de la evaluación de su eficacia y seguridad clínicas mediante dos ensayos clínicos abiertos, multicéntricos y de un solo brazo, en los que participaron un total de 146 pacientes.

En esa aprobación la EMA consideró los resultados del **estudio CPKC412D2201**, de fase 2, que, considerado como ensayo pivotal, incluyó 116 pacientes adultos con MS agresiva (73), MS-NHA y/o leucemia mastocítica. Éstos recibieron midostaurina oral en monoterapia –sin ningún otro fármaco antitumoral– a dosis de 100 mg/12 h en ciclos continuos de 4 semanas (que podría reducirse a 50 mg/12 h, con interrupciones <21 días) hasta progresión de la enfermedad, aparición de toxicidad inaceptable o muerte.

Los resultados publicados (Gotlib, 2016) hacen referencia al análisis primario de los datos del grupo de 89 pacientes que fueron considerados aptos para la evaluación de la eficacia (según los criterios de Valent y Cheson modificados), de los cuales 16 presentaban MS agresiva, 57 MS-NHA, y otros 16 pacientes, una leucemia mastocítica. La mediana de edad de los pacientes, en su mayoría (82%) portadores de la mutación de KIT D816V, fue de 64 años, con la mitad de ellos >65 años. Casi dos tercios de los pacientes (64%) no habían recibido tratamiento antineoplásico previo y en torno al mismo número (65%) de ellos presentaba un hallazgo C medible al inicio del ensayo (trombocitopenia, hipoalbuminemia, anemia, bilirrubina total elevada, pérdida de peso, neutropenia o transaminasas elevadas).

Con una mediana de seguimiento de 26 meses (rango 12-54), la variable primaria **tasa de respuesta global (TRG) se situó en el 59,6%** ($IC_{95\%}$ 48,6-69,8) tras 6 ciclos de tratamiento; un 44,9% de los pacientes (40) tuvieron una respuesta mayor y un 14,6% (13) presentaron respuesta parcial a midostaurina. No obstante, si se considerase el análisis por intención de tratar, asumiendo la clasificación como no respondedores de los pacientes que no pudieron ser evaluados, la TRG descendería hasta el 46%. En global, la mediana de tiempo transcurrido hasta observar respuesta fue de 0,3 meses (rango: 0,1 a 3,7 meses).

Además, entre las variables secundarias de eficacia, sobresalen los siguientes resultados: una mediana de duración de la respuesta (DR) de 18,6 meses ($IC_{95\%}$ 9,9-34,7) en los pacientes respondedores y una mediana de supervivencia global (SG) de 26,8 meses ($IC_{95\%}$ 17,6-34,7). La estimación de Kaplan-Meier apuntó a una mediana de SG a los 5 años del 26,1%. Resulta interesante el hecho de que el 46% de los pacientes evaluados para respuesta presentó una reducción >50% de la infiltración de la médula ósea y el 58% presentó una

disminución >50% de los niveles séricos de triptasa; esto iba unido a una significativa reducción (>10%) del volumen del bazo en el 69% de los pacientes y una regresión del daño orgánico para todos los tipos de hallazgos C que presentaban los pacientes en la inclusión en el ensayo.

Por subtipo de mastocitosis, se observó que la TRG de los pacientes con MS agresiva era del 75%, superior que la de los pacientes con MS-NHA (TRG del 58%) y con leucemia mastocítica (TRG del 50%). En esa línea, el nuevo fármaco demostró actividad tanto en el subgrupo de pacientes con la mutación de KIT D816V (TRG del 63%) como en aquellos con el receptor KIT no mutado o cuyo status molecular era desconocido (TRG del 43,8%). Adicionalmente, la eficacia también se evaluó en un análisis exploratorio *post-hoc* aplicando los criterios de consenso del grupo internacional de trabajo en neoplasias mieloproliferativas del *European Competence Network on Mastocytosis*, que resultó en una estimación de la TRG del 28,3% (IC95% 20,2-37,6).

Se dispone también de los resultados de otro ensayo clínico complementario de fase 2 (**estudio CPKC412A2213**) que incluyó a 26 pacientes con MS agresiva (20) y leucemia mastocítica (6), con o sin neoplasia hematológica asociada, a quienes se les administró midostaurina por vía oral (100 mg/12 h) durante al menos 2 ciclos de 28 días. La mediana de edad fue de 64,5 años, casi el 90% de los pacientes presentaban al menos un hallazgo C medible al inicio, y casi el 70% había recibido un tratamiento antineoplásico previo. Según los criterios de Valent, con una mediana de seguimiento de 73 meses, la TRG fue del 73,1% (IC_{95%} 52,2-88,4) durante los dos primeros ciclos de tratamiento, con 13 pacientes presentando una respuesta mayor y 6 una respuesta parcial. La mediana de SG fue de 40 meses y no se llegó a alcanzar la mediana de DR.

En relación con la **seguridad clínica** de midostaurina a la dosis autorizada en MS avanzada (100 mg/12 h), se dispone de datos procedentes de 142 pacientes incluidos en los dos estudios comentados, con una mediana de exposición al fármaco fue de 11,4 meses. Los efectos adversos más comúnmente descritos en el conjunto de pacientes fueron: náuseas (82%), vómitos (68%), diarrea (51%), edema periférico (35%) y fatiga (31%). En cuanto a los eventos graves (grado ≥ 3), se notificó anemia (41%), trombocitopenia (29%), fatiga (8,5%), sepsis (7,7%), neumonía (7%), neutropenia febril (7%) y diarrea (6,3%). También se describieron alteraciones en las determinaciones bioquímicas, entre las que sobresalen hiperglucemias (93,7%), disminución del recuento absoluto de linfocitos (73,2%) y de neutrófilos (58,5%), aumento de la bilirrubina total (40,1%), elevaciones de la lipasa (39,4%) y aumentos de la aspartato transferasa (33,8%) y de la alanina transferasa (33,1%). Se estima que en torno al 31% de los pacientes con MS tratados con midostaurina tuvieron que reducir sus dosis por reacciones adversas, principalmente gastrointestinales (náuseas y vómitos) y aproximadamente el 9% tuvo que abandonarlo por toxicidad grave, sobre todo neutropenia febril, náuseas, vómitos y derrame pleural. En 13 de los 116 pacientes (11%) del estudio pivotal se desarrolló una leucemia mieloblástica aguda (LMA) secundaria (EMA, 2017).

ASPECTOS INNOVADORES

La **midostaurina** es un nuevo fármaco inhibidor de múltiples tirosina cinasas, entre las que se incluyen los receptores FLT3 y KIT, a los que se une con mayor afinidad. Actúa uniéndose al dominio catalítico de esas enzimas, y es capaz de inhibir la transducción de señales mediada por ellas: así, detiene el ciclo celular e induce la apoptosis de células leucémicas y reduce la proliferación y supervivencia de mastocitos, atenuando la liberación de histamina y otros mediadores vasoactivos. Es capaz de inhibir también, aunque con menor afinidad y en menor grado, las tirosina cinasas de los receptores PDGFR, VEGFR2 y algunas serina-treonina cinasas de la familia de la proteína cinasa C.

El fármaco ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda de nuevo diagnóstico con mutación FLT3 –en combinación con quimioterapia de inducción (daunorubicina y citarabina) y de consolidación (altas dosis de citarabina) seguido de tratamiento de mantenimiento en monoterapia en pacientes que hayan alcanzado respuesta completa– y para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva, mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA) o leucemia mastocítica. Dada la condición de enfermedades raras de las dos indicaciones, el medicamento ha sido calificado como **medicamento huérfano**.

Los datos clínicos disponibles derivados de un amplio ensayo pivotal de fase 3 han contrastado adecuadamente, en pacientes adultos con **leucemia mieloide aguda** y mutación de FLT3, el beneficio clínico que aporta un régimen de midostaurina asociada a quimioterapia estándar frente a placebo más la misma quimioterapia, seguido de monoterapia de mantenimiento. El estudio reveló que el riesgo de muerte en el brazo del tratamiento experimental fue un 23% menor que en el brazo control de placebo, constatándose una

mejoría estadísticamente significativa de la SG, cuya mediana se prolonga en casi 50 meses (74,7 meses con midostaurina vs. 25,6 meses con placebo). Esa notable reducción del riesgo relativo en la SG se mantenía con independencia de que los pacientes recibieran o no TPH en la fase de consolidación, y se ha estimado un incremento de la supervivencia a largo plazo (4-5 años) en un 7-8%. Los resultados obtenidos para las variables secundarias –como SLE o RC– respaldan la conclusión de que la adición de midostaurina a quimioterapia aporta un beneficio que, si bien moderado, puede considerarse clínicamente relevante por el mal pronóstico que suelen presentar los pacientes con LMA (normalmente diagnosticada en edades adultas y con un alto porcentaje de positividad para las mutaciones de *FLT3*, que implica aún peor pronóstico).

Sin embargo, se plantea cierta incertidumbre sobre la eficacia de midostaurina en pacientes con LMA mayores de 60 años, que fueron excluidos del ensayo pivotal. La escasa evidencia disponible deriva de un estudio de soporte de fase 2, por lo que se requieren futuros estudios controlados que ayuden a esclarecer este punto; por ahora, aunque parece razonable esperar un peor resultado clínico a edades avanzadas, la EMA considera aceptable la extrapolación del tratamiento con midostaurina en esta población, si su estado funcional es adecuado para ser candidatos a quimioterapia intensiva (EMA, 2017). También hay cierta controversia sobre la eficacia de la monoterapia con midostaurina en la fase de mantenimiento (que, de hecho, ha sido excluida de la financiación pública por el Ministerio), por la escasa evidencia derivada de solo 120 pacientes, y sobre la inclusión del sexo como un factor de confusión en la eficacia, que deben ser esclarecidas en futuros estudios.

Los datos clínicos que contrastan la seguridad y eficacia de midostaurina en **mastocitosis sistémica avanzada** son más escasos que en el caso anterior: dos estudios de fase 2 que incluyeron a solo 116 y 26 pacientes adultos, respectivamente. No obstante, los resultados del ensayo pivotal han sido positivos, pues se alcanzó una TRG del 60% en la población evaluable, demostrándose la actividad antitumoral del fármaco con un 45% de respuestas mayores y 15% parciales. La eficacia fue consistente en los distintos subgrupos con independencia del estado mutacional de KIT y del subtipo de la enfermedad, si bien parece que la midostaurina puede aportar un mayor y más duradero beneficio clínico en pacientes con MS agresiva (en comparación con los casos de leucemia mastocítica o MS-NHA) y en aquellos con mutación KIT D816V (respecto de los pacientes que no la presentan). Las mejores respuestas ocurrieron principalmente durante los 3 primeros meses, lo cual sugiere que el beneficio clínico podría ser mayor al inicio del tratamiento.

Se requieren futuros estudios que evalúen la eficacia de midostaurina a largo plazo en mastocitosis, pero se puede aceptar que es activa para revertir, al menos temporalmente, el daño multiorgánico, disminuyendo la esplenomegalia y el grado de infiltración por mastocitos en la médula ósea, lo cual se reflejaría en los síntomas y la calidad de vida del paciente. Las respuestas objetivas observadas al aplicar los criterios de evaluación son consideradas como un efecto directo del tratamiento de midostaurina y en ningún caso como una respuesta espontánea o relacionada con el curso natural de la enfermedad.

La principal limitación en la aprobación de esta indicación podría plantearse por la ausencia de comparación con las terapias habitualmente empleadas *off label* para el manejo de MS avanzada. Si se realizaran comparaciones indirectas (de escasa consistencia), se observaría que la tasa de respuestas con interferón α está en torno al 20-30% (llegando al 40% junto a corticosteroides), inferiores a la TRG alcanzada con midostaurina. Respecto a imatinib, autorizado por la FDA para el tratamiento de mastocitosis, se ha descrito una TRG del 61% –similar a midostaurina–, pero su uso excluye a pacientes con la mutación D816V de KIT (la mayoría de pacientes con MS avanzada) y se ve más limitado que el potencial empleo de midostaurina. Ninguna de las terapias actualmente disponibles para el tratamiento de la MS ha demostrado ser curativa ni ofrecer un beneficio en supervivencia. Así pues, la demostración de eficacia en los ensayos clínicos prospectivos aquí comentados –los más amplios hasta la fecha en esta enfermedad rara– supone un respaldo suficiente al valor clínico de midostaurina en una indicación sin fármacos aprobados en Europa.

Por otro lado, el **perfil de seguridad y tolerabilidad** de midostaurina ha sido adecuadamente caracterizado y, en líneas generales, parece aceptable y manejable. A pesar de que un alto porcentaje de pacientes tratados con midostaurina han mostrado al menos un evento adverso grave relacionado con el fármaco, como efecto adverso más común, a las dosis autorizadas para las dos indicaciones, se ha descrito la toxicidad gastrointestinal, manifestada como náuseas, vómitos y diarrea. En el ensayo pivotal en pacientes con LMA, la mayoría de eventos adversos se comunicaron durante las fases de inducción y consolidación, y hubo muy pocas diferencias respecto al brazo de tratamiento con placebo, pues los efectos adversos en su mayoría fueron atribuibles a la quimioterapia intensiva. Cabe destacar, sin embargo, una incidencia ligeramente superior de dermatitis exfoliativa asociada al tratamiento con midostaurina. Además, presenta efectos

adversos hematológicos frecuentes, mayoritariamente citopenias y anemia. El mayor número de muertes en los ensayos clínicos se han producido en la población de más de 60 años, por lo que los estudios en marcha deben esclarecer en mayor medida la seguridad del fármaco en esa población.

Es importante mencionar que el extenso metabolismo hepático del fármaco a través del citocromo P-450 y, concretamente, de la isoenzima CYP3A4, hace que su uso esté contraindicado junto con inductores potentes de CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína, hipérico, etc.) y requiere extremar las precauciones cuando se coadministre con fármacos que inhiban dicha isoenzima (por ejemplo, antifúngicos azólicos), por el riesgo de fracaso terapéutico y toxicidad por sobreexposición, respectivamente. Además, no se debe utilizar el fármaco ni en situaciones de embarazo ni de lactancia.

En definitiva, midostaurina implica cierta innovación a nivel mecanístico. Se trata, como otros muchos fármacos disponibles en España, de un inhibidor no-selectivo de tirosina cinasas, pero incorpora una elevada afinidad sobre los receptores FLT3 y KIT, ausentes del perfil farmacodinámico de otros fármacos, que resulta determinante en sus efectos biológicos. Si bien no representa una cura, aporta un beneficio clínicamente relevante –en términos de supervivencia– en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda (cuando se adiciona a los regímenes de quimioterapia estándar) y en el tratamiento de la mastocitosis sistémica avanzada, enfermedades ambas en que las opciones de tratamiento son muy limitadas y tienen resultados pobres. El beneficio parece ser más significativo en los pacientes con LMA; no obstante, el fármaco se posiciona como alternativa útil en primera línea (y quizás de primera elección) en el manejo de las dos patologías. La innovación más importante aportada por la midostaurina reside en que se trata del primer medicamento autorizado en España en mastocitosis sistémica.

VALORACIÓN

MIDOSTAURINA

▼ Rydapt® (Novartis)

Grupo Terapéutico (ATC): L01XE. OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS. INHIBIDORES DIRECTOS DE LA PROTEIN-QUINASA.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico con mutación FLT3 –en combinación con la quimioterapia estándar de inducción (daunorubicina y citarabina) y de consolidación (altas dosis de citarabina) seguido de midostaurina en monoterapia como tratamiento de mantenimiento en pacientes con respuesta completa-. Tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva, mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada o leucemia de mastocitos.

INNOVACIÓN IMPORTANTE (*)**. Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

| Fármaco | Medicamento® | Laboratorio | Año |
|-------------|--------------|----------------------|------|
| Imatinib | Glivec | Novartis | 2002 |
| Erlotinib | Tarceva | Roche | 2006 |
| Sunitinib | Sutent | Pfizer | 2007 |
| Dasatinib | Sprycel | Bristol Myers Squibb | 2007 |
| Sorafenib | Nexavar | Bayer | 2006 |
| Lapatinib | Tyverb | Glaxo | 2008 |
| Nilotinib | Tasigna | Novartis | 2008 |
| Gefitinib | Iressa | AstraZeneca | 2010 |
| Pazopanib | Votrient | Glaxo | 2011 |
| Vandetanib | Caprelsa | Sanofi Aventis | 2012 |
| Crizotinib | Xalkori | Pfizer | 2014 |
| Vemurafenib | Zelboraf | Roche | 2014 |
| Dabrafenib | Tafinlar | GlaxoSmithKline | 2014 |

| | | | |
|---------------------|-----------|----------------------|------|
| Axitinib | Inlyta | Pfizer | 2014 |
| Afatinib | Giotrif | Boehringer Ingelheim | 2014 |
| Ruxolitinib | Jakavi | Novartis | 2015 |
| Regorafenib | Stivarga | Bayer | 2015 |
| Nintedanib | Ofev | Boehringer Ingelheim | 2015 |
| Ibrutinib | Imbruvica | Janssen Cilag | 2016 |
| Trametinib | Mekinist | Novartis | 2016 |
| Cobimetinib | Cotellic | Roche | 2016 |
| Lenvatinib | Kisplyx | Eisai | 2016 |
| Bosutinib | Bosulif | Pfizer | 2017 |
| Cabozantinib | Cabometyx | Ipse Pharma | 2017 |

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica Rydapt® (midostaurina). https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171218001/FT_1171218001.html
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de midostaurina (Rydapt®) en leucemia mieloblástica aguda. IPT, 10/2019. V1. Publicación a 21 de marzo de 2019.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de midostaurina (Rydapt®) en mastocitosis. IPT, 11/2019. V1. Publicación a 21 de marzo de 2019.
- **Alegre Amor A, Arriero García Á, Jiménez Barral E, Cornago Navascués J.** Tratamiento farmacológico de las neoplasias hematológicas. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 271-300.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Decitabina (Dacogen®) en leucemia mieloide aguda. *Panorama Actual Med*, 2014; 38(377): 835-40.
- **Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK et al.** Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European leukemiaNet. *Blood*. 2010; 115(3): 453-74.
- **European Medicines Agency (EMA).** Rydapt®. European Public Assessment Report (EPAR). 2017. EMA/CHMP/516229/2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rydapt-epar-public-assessment-report_en.pdf
- **Fathi AT, Chen YB.** The role of FLT3 inhibitors in the treatment of FLT3-mutated acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2017; 98(4): 330-6. DOI: 10.1111/ejh.12841.
- **Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al.** Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016; 374 (26): 2530-41. DOI: 10.1056/NEJMoa1513098.
- **Kayser S, Levis MJ, Schlenk RF.** Midostaurin treatment in FLT3-mutated acute myeloid leukemia and systemic mastocytosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017; 10(11): 1177-89. DOI: 10.1080/17512433.2017.1387051.
- **Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al.** Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017; 377(5): 454-64. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359.
- **Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER).** <https://seer.cancer.gov/explorer/application.php> (consultado el 30 de abril de 2019).
- **Valent P, Akin C, Metcalfe DD.** Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017; 129(11): 1420-27.