

1. TÍTULO

Informe de evaluación de la SEOM de avapritinib (Ayvakyt®) indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (TEGI) irresecables o metastásicos y con la mutación D842V en el gen del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA).

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

Avapritinib (Ayvakyt®) es un inhibidor tirosina quinasa (ITQ) tipo I con alta selectividad frente a las formas mutadas de los receptores KIT y PDGFRA. Desde Septiembre de 2020 cuenta con la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con tumor del estroma gastrointestinal (TEGI) localmente avanzado o metastásico y con la mutación D842V en el gen del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA). La puntuación en la escala ESMO-MCBS es de «3».

Los TEGI son tumores raros, con una incidencia de 1,1 casos / 100.000 habitantes / año, y los TEGI con la mutación D842V en PDGFRA constituyen únicamente un 5% de todos los TEGI. Esta mutación confiere resistencia a todos los tratamientos aprobados para los TEGI, por lo que avapritinib es el primer fármaco activo en esta población. La detección de la mutación por métodos de secuenciación validados permite indicar específicamente el tratamiento con avapritinib. La dosis inicial recomendada de avapritinib es de 300 mg una vez al día por vía oral.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

26 de Abril de 2022.

4. INTRODUCCIÓN

Tumor del estroma gastrointestinal

El TEGI es el subtipo más frecuente de neoplasias malignas de origen mesenquimal, o sarcomas. No obstante, el TEGI se considera un tumor infrecuente, con una incidencia estimada en España de 1,24 casos por 100.000 habitantes/año, similar a la incidencia en Europea. Los TEGI se originan a lo largo del tracto gastrointestinal, aunque con mayor predilección por el estómago o el intestino delgado. Aparecen mayoritariamente en edad adulta, preferentemente entorno a los 60 años, y con una incidencia ligeramente mayor en hombres. A diferencia de los sarcomas, la diseminación metastásica es

predominantemente abdominal, con la afectación del hígado, peritoneo y mesenterio como localizaciones más frecuentes.

La identificación de los subtipos moleculares de los GIST es esencial para orientar el tratamiento. El 80% de los TEGI tienen mutaciones oncogénicas en KIT y el 10% en PDGFRA, mientras que el 10% restante (KIT/PDGFRA *wild-type*) es un grupo heterogéneo con diversos tipos de eventos oncogénicos. La determinación de estas mutaciones se efectúa tanto con técnicas de secuenciación convencional (Sange) como con paneles más modernos de secuenciación masiva.

Todos los fármacos aprobados para el tratamiento de los TEGI avanzado o metastásico se basan en la inhibición específica de KIT y PDGFRA. Los ITQ actualmente aprobados en España son: imatinib, sunitinib y regorafenib.

Tumor del estroma gastrointestinal con la mutación D842V en PDGFRA

El TEGI con la mutación D842V en el exón 18 de *PDGFRA* constituye entorno al 5% de todos los TEGI. Por lo tanto, se estimarían 32 nuevos pacientes al año en España. De éstos, aproximadamente 10 serían avanzados o metastásicos.

Se considera un subtipo particular dentro de los TEGI porque los fármacos aprobados muestran poca o nula actividad clínica. Así, la tasa de respuestas y la supervivencia libre de progresión (SLP) de la primera línea de tratamiento (imatinib) es del 0% y 2,8 meses, respectivamente, en TEGI con PDGFRA D842V, mientras que en los TEGI con otras mutaciones en KIT y PDGFRA es de 68% y 24 meses, respectivamente. De todos modos, las guías clínicas no excluyen el uso de estos fármacos (imatinib, sunitinib, regorafenib) en los pacientes con TEGI y PDGFRA D842V. Así, en la práctica diaria se les continúa tratando como al resto de los TEGIs a pesar de la escasa evidencia existente de beneficio clínico.

Dada la ausencia de alternativas terapéuticas efectivas, el pronóstico de los pacientes con TEGI y PDGFRA D842V es claramente peor que el del resto de pacientes con TEGI, con una mediana de supervivencia global de 14,7 meses y 5 años, respectivamente. Por lo tanto, existe una clara necesidad de fármacos activos en esta subpoblación de TEGI molecularmente definida. Dado que nos encontramos frente a un subgrupo tumoral sin ningún fármaco claramente activo, la mejoría en cualquier parámetro clásico de actividad clínica se puede ya considerar un signo de eficacia.

Avapritinib

Avapritinib (Ayvakyt®) es un ITQ oral tipo I que ha demostrado alta selectividad y afinidad hacia las formas mutadas de los receptores KIT y PDGFRA. La diferencia fundamental con el resto de ITQ aprobados en GIST es que éstos son ITQ tipo II, es decir, capaces de unirse únicamente a la forma inactiva de la quinasa. Avapritinib, en cambio, sí que es capaz de unirse a la conformación activa. De este modo, presenta actividad inhibitoria a concentraciones submolares frente a las mutaciones oncogénicas que aparecen en los dominios de activación de KIT (coficados por los exones 17 y 18) y PDGFRA (exón 18). Más específicamente, esta actividad es especialmente notable frente a la mutación D842V de PDGFRA, y su homóloga en KIT, la D816V. Estas dos mutaciones son, respectivamente, los eventos oncogénicos críticos en una subpoblación de TEGI y de mastocitosis sistémica. Por lo tanto, los estudios clínicos primero y las aprobaciones de la FDA y de la EMA posteriores, se han centrado en estas dos patologías.

5. EFICACIA

Diseño y demografía del estudio fase I NAVIGATOR

La eficacia de Avapritinib en pacientes con TEGI avanzados o metastásicos con la mutación en *PDGFRA* D842V se estudió en el fase I (*first-in-human*) NAVIGATOR. La cohorte de escalada de dosis siguió el esquema clásico 3+3. La parte de expansión de dosis se llevó a cabo en los siguientes 3 grupos: Grupo 1, TEGI sin D842V tratados con imatinib y al menos 1 línea más de tratamiento; Grupo 2, TEGI con D842V tratados en cualquier línea; Grupo 3, TEGI sin D842V tratados en una 2ª línea pura. Los dos objetivos principales del estudio fueron la tasa global de respuestas (revisión independiente) y la seguridad. Todas las subpoblaciones moleculares de GIST (mutaciones en KIT y *PDFRA*) se habían testado previamente o la inclusión del estudio.

En total se trataron en este estudio 56 pacientes con TEGI y mutación en *PDGFRA* D842V, que constituyeron la población para estudiar la eficacia, mientras que 82 pacientes constituyeron la población para estudiar la seguridad. Respecto a la población de estudio, la mediana de edad fue de 62 años, cierto predominio masculino (60%) y de caucásicos (76%) y ECOG 0-1 en el 96%. En 11 pacientes (13%) avapritinib fue la primera línea de tratamiento, y un 60% de los pacientes habían recibido 2 ó más líneas.

El seguimiento medio de la población a estudio fue de 19,1 meses en la publicación inicial, con otra publicación posterior reportando un seguimiento más prolongado (27,5 meses).

Datos de dosificación y eficacia del estudio fase I NAVIGATOR

La dosis de inicio fue 30 mg QD y se exploró hasta 600 mg QD. La dosis final recomendada fue de 300 mg QD. Un total de 28 de 56 pacientes con TEGI y *PDGFRA* D842V recibieron tratamiento a la dosis de 300 mg QD.

Considerando todo el rango de dosificación (n=56), 5 pacientes (9%) obtuvieron respuesta completa, 44 (79%) respuesta parcial y 7 (13%) enfermedad estable. Ningún paciente progresó. No se vieron diferencias entre los pacientes tratados en cualquier rango de dosificación con respecto a aquellos tratados a 300 mg QD: la tasa global de respuesta y la tasa de beneficio clínico para los primeros fue del 88% (IC 95%, 76-95) y 98% (IC 95%, 90-100), respectivamente, mientras que para los segundos fue del 93% (IC 95%, 77-99) y 100% (IC 95%, 88-100). Es decir, de manera global, 55/56 pacientes con TEGI y mutación *PDGFRA* D842V obtuvieron beneficio clínico definido como respuesta completa, respuesta parcial, o estabilización de la enfermedad ≥ 16 semanas. Los datos de eficacia a largo plazo fueron aportados en un estudio posterior con más seguimiento. La supervivencia libre de progresión (SLP) para todas las dosis fue de 34 meses, y de 27'6 meses para los pacientes a la dosis de 300 / 400mg QD. La SLP fue muy parecida en los pacientes que recibieron avapritinib como primera terapia (n=11), independientemente de la dosis recibida, 27,6 meses. Este beneficio clínico tan prolongado se tradujo en un incremento en la supervivencia global (SG). Aunque no se pudo definir tras 27,5 meses de seguimiento, la SG a los 12, 24 y 36 meses fue, respectivamente, de 93%, 75% y 61%.

En resumen, aunque la eficacia de avapritinib pudo ser estudiada únicamente en 56 pacientes con TEGI y la mutación *PDGFRA* D842V (por tratarse de un subgrupo extremadamente infrecuente), el fármaco presenta actividad clínica en prácticamente

todos los pacientes, mostrando también un beneficio clínico superior a los datos históricos conocidos en el campo. La eficacia de avapritinib en estos pacientes con TEGI se apoya también en los datos de eficacia en otros 7 pacientes tratados con avapritinib en el fase III VOYAGER (ver abajo), y en el beneficio extendido en la SG que proporciona avapritinib en estos pacientes manteniéndolo en lugar de retirarlo tras la progresión radiológica.

Eficacia de avapritinib en TEGI sin mutación en PDGFRA D842V

La aprobación que la EMA ha proporcionado a avapritinib es únicamente para pacientes con TEGI avanzados o metastásico con la mutación D842V en el exón 18 de PDGFRA. Sin embargo, avapritinib ha demostrado eficacia en TEGI con otras mutaciones en PDGFRA y con mutaciones en KIT. Así, en el Fase I NAVIGATOR se obtuvo una tasa de respuestas del 17% y una duración media de respuestas de 10,2 meses en 103 pacientes con TEGI metastásico tras progresión a ≥ 3 líneas.

Estos datos llevaron a investigar avapritinib en comparación con regorafenib en 3ª o 4ª línea de tratamiento. El estudio VOYAGER fue un Fase III internacional y multicéntrico en el que se aleatorizaron a los pacientes a recibir avapritinib (n=240) o regorafenib (n=236). El ensayo no cumplió en objetivo principal del estudio, ya que la diferencia en la SLG fue estadísticamente similar entre avapritinib (4,2 meses) en comparación con regorafenib (5,6 meses). Dados estos resultados, avapritinib no ha obtenido la aprobación de las autoridades regulatorias para el tratamiento de pacientes con TEGI independientemente del estado mutacional.

6. SEGURIDAD

El perfil de seguridad de avapritinib se ha caracterizado en 585 pacientes con TEGI (todas las dosis), de los cuales 550 pacientes recibieron avapritinib a una dosis inicial de 300 mg o 400 mg QD. Esto incluye los 250 pacientes del estudio fase I NAVIGATOR, 239 pacientes del grupo de avapritinib del ensayo clínico fase III VOYAGER, y 96 pacientes más de este mismo estudio que pasaron a recibir avapritinib debido a la progresión de la enfermedad en la rama control (regorafenib).

Los datos de seguridad del estudio NAVIGATOR mostraron que en todos los pacientes excepto uno (> 99%) se reportaron acontecimientos adversos (AA). En el 80% fueron AA de grado ≥ 3 (13% AA fatales de grado 5), en el 65% fueron AA graves (AAG) y en el 27% los AA llevaron a la suspensión del tratamiento. Los AA más frecuentes que llevaron a la muerte fueron la progresión de la enfermedad (15/32), deterioro de la salud física (6/32), sepsis (3/32) y hemorragia tumoral (2/32). Los efectos cognitivos fueron informados por el 46% (115/250) de los pacientes, la mayoría de los casos fueron AA leves-moderados (90% AA de grado 1-2, 10% AA de grado 3). Las hemorragias intracraneales se notificaron en un 3% (7/250) de los pacientes. No se informaron efectos cognitivos o hemorragias intracraneales fatales. El perfil de seguridad en el subgrupo de 56 pacientes con TEGI con la mutación D842V del PDGFRA mostraron resultados consistentes con los de la población total del estudio: 100% AA, 80% (45/56) AA de grado ≥ 3 , 57% (32/56) AAG, 21% (12/56) AA que llevaron a la interrupción permanente del tratamiento.

Basado en el análisis agrupado de los estudios NAVIGATOR y VOYAGER, los AA de cualquier grado relacionados con el tratamiento notificados con mayor frecuencia durante el tratamiento con avapritinib fueron náuseas (45%), fatiga (40%), anemia (39%), edema

periorbitario (33%), hiperbilirrubinemia (27%), edema facial (27%), diarrea (26%), vómitos (24%), hiperbilirrubinemia (24%), edema periférico (23%), aumento del lagrimeo (22%), disminución del apetito (21%) y deterioro de la memoria (20%). La anemia, el dolor abdominal, la sepsis, el deterioro en la calidad de vida y las hemorragias gastrointestinales se informaron como AAG frecuentes durante el tratamiento con avapritinib, y algunos llevaron a la interrupción permanente o incluso tuvieron un desenlace fatal. En el estudio NAVIGATOR, 28 de 250 pacientes (11,2%) tuvieron que discontinuar el tratamiento con avapritinib debido a AA relacionados con el tratamiento, como trastornos cognitivos (4,1%), hemorragia intracraneal (1,2%), fatiga (<1%) y vómitos (<1%). Sin embargo, los AAG relacionados con el tratamiento ocurrieron en menor proporción, un 26% de los pacientes de este estudio, siendo la mayoría de ellos grado 3.

En los 38 pacientes con TEGI irreseccable o metastásico portadores de la mutación D842V que recibieron avapritinib 300/400 mg QD, la mediana de seguimiento fue de 27,5 meses; 19 (50%) pacientes interrumpieron el tratamiento, por AA en 13 (34%) pacientes, en 8 (21%) se consideró relacionados con el tratamiento y en 2 (5%) fue por progresión de la enfermedad. Los AA relacionados con el tratamiento que llevaron a la interrupción con mayor frecuencia fueron trastornos del sistema nervioso (4 [11%]), trastornos psiquiátricos (3 [8%]) y trastornos gastrointestinales (n = 1 [3%]).

La interrupción del tratamiento con avapritinib debido a AA ocurrió en un población sustancial de pacientes, 169/250 (67,6%); 32,4% de los pacientes necesitaron reducción de dosis. Sin embargo, la aparición de AA tras la reducción de dosis fue marcadamente inferior. Los pacientes con mutación en PDGFRA D842V tuvieron una mayor proporción interrupción (85,5%) y reducción de dosis (64,5%) en comparación con el resto de la población de seguridad (64% y 49,6% respectivamente). Esto se explica a que los pacientes con TEGI y la mutación en PDGFRA están mucho más tiempo en tratamiento debido al mayor beneficio de avapritinib en esta población. Otro factor a considerar es la edad del paciente: los pacientes con 65 años o más tienen más posibilidades de desarrollar AA de cualquier tipo en comparación con pacientes más jóvenes.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO

Para la evaluación de avapritinib según la escala ESMO-MCBS v.1.1, se aplicaría el formulario 3 para estudios de un solo brazo en «enfermedades huérfanas» y para enfermedades con «alta necesidad insatisfecha» cuando la variable principal del estudio pivotal es la SLP o la tasa de respuesta global (TRG). Aplicando el formulario, la puntuación en la escala ESMO-MCBS es de «3» (TRG (RC+RP) >60%, SLP ≥6 meses) (25). Los niveles 4 y 5 de esta escala de 5 puntos corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico, en tanto que los niveles 1-3 beneficio clínico de no relevante a moderada. No obstante, cabe mencionar que el uso de esta escala es detrimental para la evaluación de la actividad de fármacos en tumores infrecuentes.

La guía europea European Society for Medical Oncology (ESMO) ha incorporado en sus recomendaciones el uso de avapritinib para pacientes con TEGI irreseccables o metastásicos D842V, y en neoadyuvancia en pacientes con TEGI D842V localmente avanzados en los que la cirugía no es factible o implica secuelas importantes.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Avapritinib es el primer fármaco que ha demostrado de manera inequívoca actividad en pacientes con TEGl con la mutación D842V en el gen *PDGFRA*. La determinación de esta mutación mediante técnicas de secuenciación rutinarias como Sanger o secuenciación masiva (NGS) permite identificar fácilmente a esta población con este tumor tan infrecuente para poder indicar correctamente el tratamiento con avapritinib. El beneficio clínico obtenido con este tratamiento es sustancial y observado en prácticamente todos los pacientes con esta mutación. El perfil de toxicidad es consistente con el de otros ITQ con actividad frente a KIT y *PDGFRA*, si bien avapritinib presenta de manera característica una mayor incidencia de acontecimientos adversos cognitivos. La detección temprana de éstos y otros efectos adversos para interrumpir y/o bajar la dosis es clave para una buena tolerancia a largo plazo.

Por todo lo expresado anteriormente, avapritinib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con TEGl localmente avanzados o metastásicos y con la mutación D842V en *PDGFRA*. Dada la ausencia de evidencia clínica que demuestre la actividad de otros ITQ típicos en GIST en pacientes con esta mutación, se puede considerar el tratamiento con avapritinib como fármaco de primera línea en estos pacientes.

9. BIBLIOGRAFÍA

Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. *PDGFRA* activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 2003 Jan 31;299(5607):708-10.

Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *The New England journal of medicine*. 2002 Aug 15;347(7):472-80.

Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Oct 14;368(9544):1329-38.

Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Clinical cancer research*. 2012 Aug 15;18(16):4458-64.

Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):295-302.

Evans EK, Gardino AK, Kim JL, et al. A precision therapy against cancers driven by KIT/*PDGFRA* mutations. *Science translational medicine*. 2017 Nov 1;9(414).

Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, et al. Avapritinib in advanced *PDGFRA* D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *The Lancet Oncology*. 2020 Jul;21(7):935-946.

Serrano C, George S. Gastrointestinal Stromal Tumor: Challenges and Opportunities for a New Decade. *Clinical cancer research*. 2020 Oct 1;26(19):5078-5085.

Grunewald S, Klug LR, Muhlenberg T, et al. Resistance to Avapritinib in *PDGFRA*-Driven GIST Is Caused by Secondary Mutations in the *PDGFRA* Kinase Domain. *Cancer discovery*. 2021 Jan;11(1):108-125.

Jones RL, Serrano C, von Mehren M, et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer*. 2021 Mar;145:132-142.

Joseph CP, Abaricia SN, Angelis MA, et al. Optimal Avapritinib Treatment Strategies for Patients with Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors. *The oncologist*. 2021 Apr;26(4):e622-e631.

Kang YK, George S, Jones RL, et al. Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2021 Oct 1;39(28):3128-3139.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

- Proyectos de investigación (institución): Pfizer, Inc, Deciphera Pharmaceuticals, y Bayer AG.
- Scientific advisory board (SAB): CogentBio, Immunicum AB, Deciphera Pharmaceuticals and Blueprint Medicines.
- Pagos por conferencias: PharmaMar, Blueprint Medicines, y Bayer AG.
- Viajes e inscripciones a congresos: PharmaMar, Pfizer, Bayer AG, Novartis, y Lilly.
- Investigador Principal (institución) en los estudios NAVIGATOR y VOYAGER. Co-autor en el artículo de *Lancet Oncol* del estudio NAVIGATOR.