



EFFICACY AND SAFETY OF MIDOSTAURIN IN ADVANCED SYSTEMIC MASTOCYTOSIS

Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, Awan FT, Hexner E, Mauro MJ, Sternberg DW, Villeneuve M, Huntsman Labeled A, Stanek EJ, Hartmann K, Horny H-P, Valent P y Reiter A.
N Engl J Med 2016;374:2530-41.

ES2207143751



01

OBJETIVO

- El estudio pivotal D2201 evaluó la **eficacia y seguridad de midostaurina en monoterapia** en pacientes adultos con mastocitosis sistémica (MS) avanzada^{1,2}

VARIABLES
PRINCIPAL
DE EFICACIA

Mejor respuesta global medida según los criterios de Valent modificados*

VARIABLES **SECUNDARIAS** DE EFICACIA

Supervivencia global (SG)

Duración de la respuesta

Seguridad y toxicidad

Supervivencia libre de progresión (SLP)

*Mejor respuesta global alcanzada en los primeros 6 ciclos de tratamiento (ciclos de 4 semanas de duración) que se mantuvo durante al menos 8 semanas, y medida según los criterios de Valent modificados.

02

DISEÑO DEL ESTUDIO D2201¹

POBLACIÓN ITT

Ensayo clínico de fase 2 multicéntrico y de un solo brazo con pacientes adultos (≥ 18 años) con los 3 subtipos de MS avanzada*

116

POBLACIÓN PEP

89

pacientes con
al menos un
hallazgo C medible

16 **pacientes** con MSA57 **pacientes** con MS-ANH16 **pacientes** con LM

*Se administró Rydapt® en monoterapia 100 mg/12 h (vo) en ciclos de 4 semanas hasta observar progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable en los pacientes.

03

RESULTADOS DE EFICACIA (I)

MIDOSTAURINA LOGRA UNA RESPUESTA RÁPIDA Y SOSTENIDA EN PACIENTES CON MS AVANZADA¹

TASA DE RESPUESTA GLOBAL (TRG) DEL **60 %** (IC 95 %: 49 - 70; $P < 0,001$)^{1,*}



- › Mediana de la **duración de la respuesta** de **24,1 meses** (IC 95 %: 10,8 - NA)^{1,*}
- › **Respuesta mayor** alcanzada principalmente durante los **3 primeros meses** y mantenida durante el primer año^{1,*}

*Datos referentes a los pacientes incluidos en la PEP. En esta población, el 45 % de los pacientes alcanzaron una respuesta mayor y el 15 % de los pacientes una respuesta parcial.



03

RESULTADOS DE EFICACIA (II)

MIDOSTAURINA MEJORA LA SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) DE LOS PACIENTES QUE RESPONDIERON AL TRATAMIENTO¹

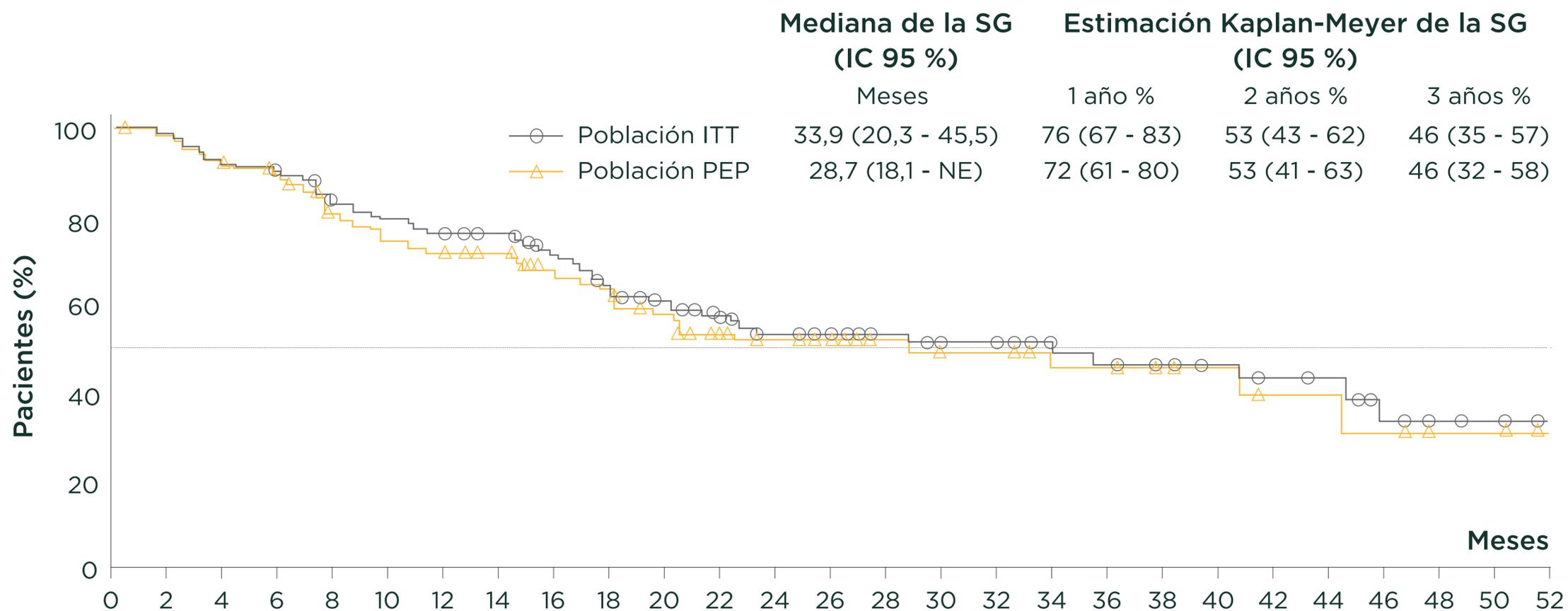
- **SG significativamente mayor entre los pacientes que respondieron al tratamiento** (44,4 meses; IC 95 %: 20,3 - no alcanzado [NA]) vs. los no respondedores (15,4 meses; IC 95 %: 7,5 - NA; HR: 0,42; $p = 0,005$) en el análisis *post-hoc* de los datos¹
- Las variables que se relacionaron con **una mayor SG** fueron una **disminución ≥ 50 % de la carga de mastocitos en la MO** (HR: 0,33; $p = 0,01$) y **conseguir una respuesta** con el tratamiento (HR: 0,44; $p = 0,03$)¹

RESULTADOS
DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL





RESULTADOS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL



Nº de pacientes en riesgo

Población ITT	116	113	105	102	91	87	83	80	70	61	54	44	38	36	28	25	24	20	19	15	13	11	10	5	3	2	0
Población PEP	89	87	80	77	66	62	59	56	48	43	38	30	26	24	17	15	15	12	12	8	7	5	5	4	2	2	0

SG en la población ITT (33,9 meses de mediana; IC 95 %: 20,3 - 45,5) y en la población PEP (28,7 meses de mediana; IC 95 %: 18,1 - NA).¹ Adaptado de Gotlib *et al.*, 2016.¹

03

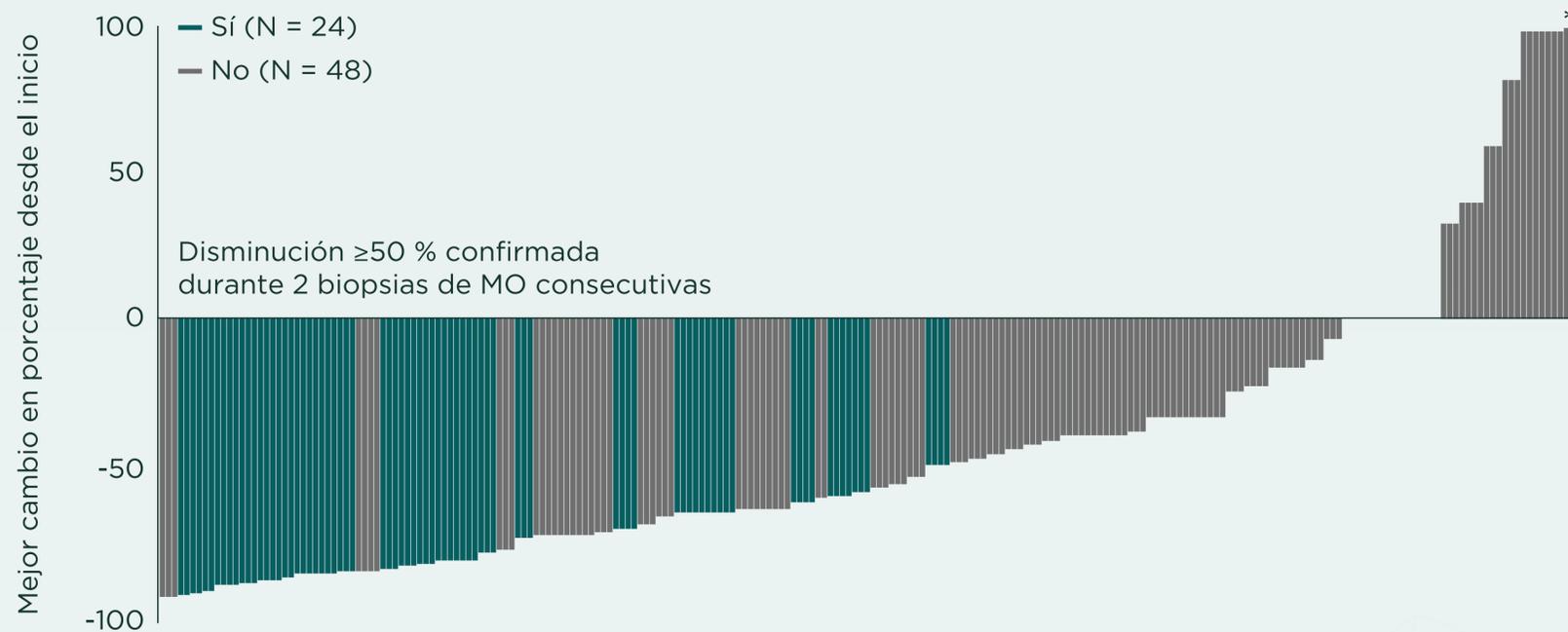
RESULTADOS DE EFICACIA (III)

EL TRATAMIENTO CON MIDOSTAURINA CONSIGUE MEJORAS CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVAS EN LAS ESCALAS DE EVALUACIÓN DE SÍNTOMAS¹

MASTOCITOS INFILTRADOS EN LA MO

NIVEL DE TRIPTASA SÉRICA

VOLUMEN DEL BAZO



57 %

de los pacientes con una
disminución ≥50 %¹





03

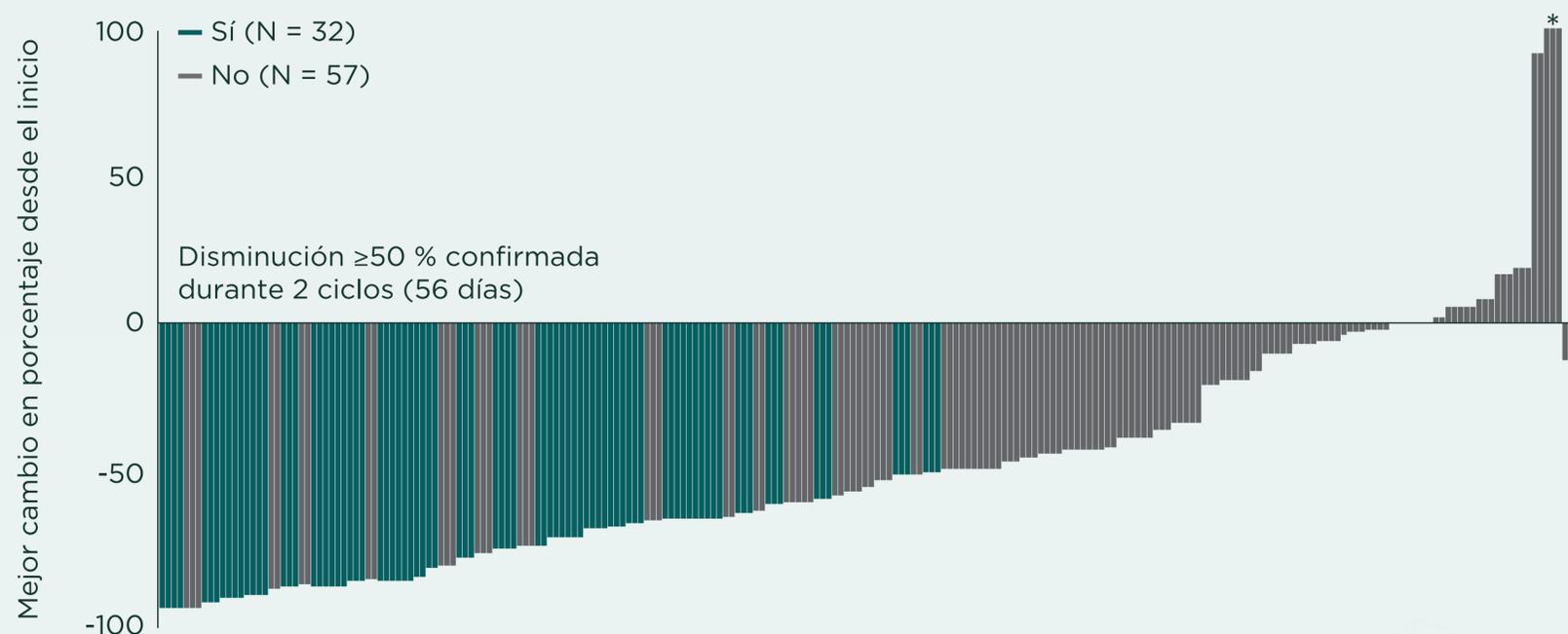
RESULTADOS DE EFICACIA (III)

EL TRATAMIENTO CON MIDOSTAURINA CONSIGUE MEJORAS CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVAS EN LAS ESCALAS DE EVALUACIÓN DE SÍNTOMAS¹

MASTOCITOS INFILTRADOS EN LA MO

NIVEL DE TRIPTASA SÉRICA

VOLUMEN DEL BAZO



60%

de los pacientes con una
disminución >50 %¹

*Dos pacientes tuvieron un mejor cambio en porcentaje de más del 100 % (118 % y 185 %). Adaptado de Gotlib *et al.*, 2016.¹



03

RESULTADOS DE EFICACIA (III)

EL TRATAMIENTO CON MIDOSTAURINA CONSIGUE MEJORAS CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVAS EN LAS ESCALAS DE EVALUACIÓN DE SÍNTOMAS¹

MASTOCITOS INFILTRADOS EN LA MO

NIVEL DE TRIPTASA SÉRICA

VOLUMEN DEL BAZO



77 %



de los pacientes con un bazo de menor volumen¹

Adaptado de Gotlib *et al.*, 2016.¹

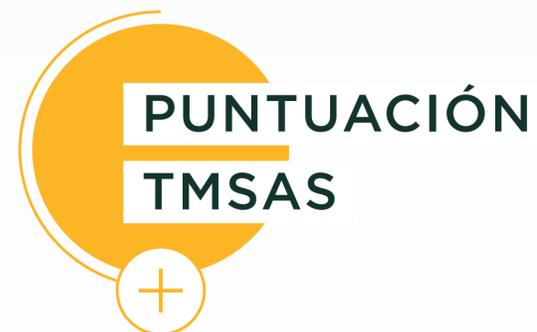
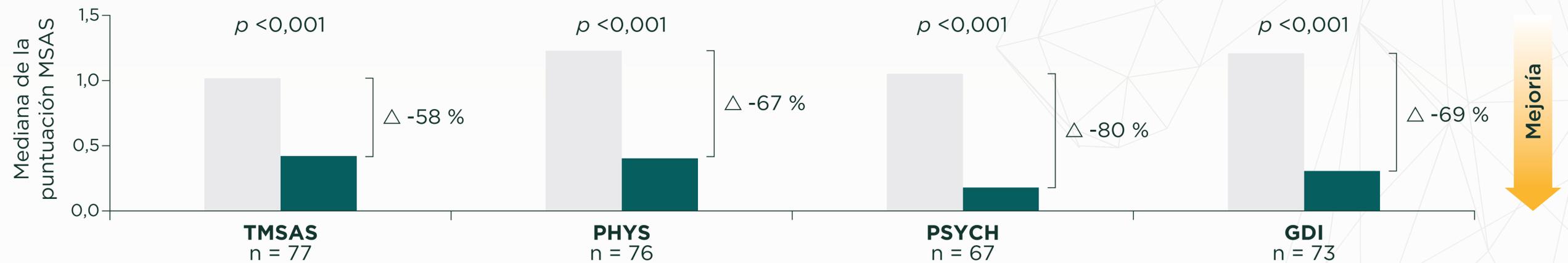
EFFICACY AND SAFETY OF MIDOSTAURIN IN
ADVANCED SYSTEMIC MASTOCYTOSIS



04

CALIDAD DE VIDA

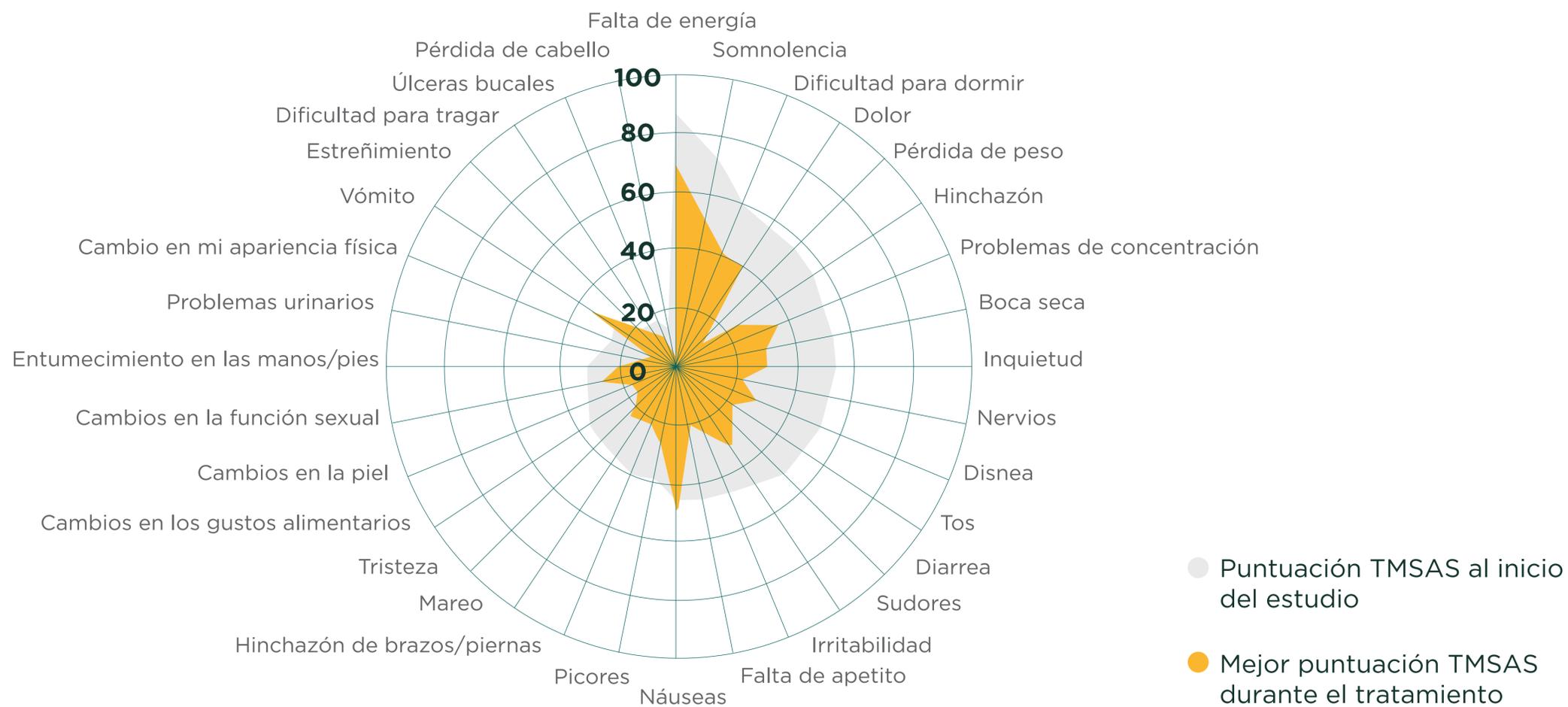
Midostaurina se asoció a **beneficios clínicamente significativos** en la **calidad de vida** y en los **síntomas reportados** por los pacientes¹



Cambios en los índices de calidad de vida de las subescalas TMSAS, PHYS, PSYCH y GDI al inicio del estudio vs. la mejor puntuación alcanzada durante el tratamiento con midostaurina.³
Adaptado de New England Journal of Medicine, Gotlib *et al.*, Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis - Supplementary Appendix, 374(26), 2530-41.³
Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society. Reimpreso con permiso de la Massachusetts Medical Society.



PUNTUACIÓN TMSAS



Cambio en la carga de los síntomas de los pacientes comparando la puntuación de la escala TMSAS al inicio del estudio vs. la mejor puntuación alcanzada durante el tratamiento con midostaurina.³

Adaptado de New England Journal of Medicine, Gotlib *et al.*, Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis - Supplementary Appendix, 374(26), 2530-41.³ Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society. Reimpreso con permiso de la Massachusetts Medical Society.

05

SEGURIDAD

- › Los **AA más frecuentes** fueron **náuseas (79 %)**, **vómitos (66 %)** y **diarrea (54 %)**; la tasa de eventos de **Grado 3/4** con sospecha de estar relacionados con el **tratamiento con midostaurina** fue del **6 %, 6 % y 3 %**, respectivamente¹
- › Los **AA no hematológicos de Grado 3 o 4 más frecuentes** fueron **fatiga (9 %)** y **diarrea (8 %)**¹
- › Se produjeron **empeoramientos o aparición de nuevas citopenias de Grado 3 o 4** (neutropenia, anemia y trombocitopenia) en un **24 %, 41 % y 29 %** de los pacientes, respectivamente, **principalmente en aquellos pacientes con citopenias previas**¹
- › Se **redujo la dosis** de midostaurina **en un 56 % de los casos**, en su mayoría debido al desarrollo de AA, pero se logró **retomar la dosis inicial en el 32 % de los casos**¹

CONCLUSIONES

El estudio pivotal D2201 demostró la **eficacia de midostaurina** en los pacientes con MS avanzada, alcanzando una **mejora de los síntomas** asociados a la infiltración orgánica de mastocitos y **de la CdV** de los pacientes tratados con el fármaco:^{1,2}



Mejora marcada y sostenida en la función orgánica hematológica y no hematológica alcanzada **en el 60 % de los pacientes**¹



Disminución de ≥ 50 % en los niveles de triptasa sérica y carga de mastocitos en la MO¹



Menor riesgo de muerte en los **pacientes que respondieron al tratamiento** en comparación con los no respondedores (HR: 0,42; $p = 0,005$)¹



Buen perfil de tolerabilidad, siendo náuseas, vómitos y diarreas de bajo grado los AA más frecuentes asociados a midostaurina; estos AA fueron generalmente manejables con antieméticos y con la administración de midostaurina con la comida¹

ACRÓNIMOS

AA: acontecimientos adversos; **CdV:** calidad de vida; **GDI:** índice de malestar de la escala MSAS; **HR:** *Hazard Ratio*; **IC:** intervalo de confianza; **ITT:** intención de tratar; **LM:** leucemia de mastocitos; **MO:** médula ósea; **MS:** mastocitosis sistémica; **MSA:** mastocitosis sistémica agresiva; **MS-ANH:** mastocitosis sistémica asociada a neoplasia hematológica; **MSAS:** *Memorial Symptom Assessment Scale*; **NA:** no alcanzado; **PEP:** población de eficacia primaria; **PHYS:** subescala de síntomas físicos de la escala MSAS; **PSYCH:** subescala de síntomas psicológicos de la escala MSAS; **SG:** supervivencia global, **SLP:** supervivencia libre de progresión; **TMSAS:** puntuación total de la escala MSAS; **vo:** vía oral.

REFERENCIAS

1. Gotlib J, *et al.* N Engl J Med 2016;374(26):2530-41.
2. Ficha Técnica Rydapt®. Novartis Europharm Ltd.
3. Gotlib J, *et al.* Supplementary Appendix N Engl J Med. 2016;374(26):2530-41.