Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Informe de Posición de la SEHH

Mitapivat (Pyrukynd®) en el tratamiento de la deficiencia de la deficiencia de piruvato quinasa en pacientes adultos

1. DEFICIENCIA DE PIRUVATO QUINASA

Introducción

La deficiencia de piruvato quinasa (PK) es la causa más común de anemia hemolítica crónica congénita no esferocítica en todo el mundo. Los datos epidemiológicos de los que se dispone son escasos. La prevalencia estimada actual en Estados Unidos y en la Unión Europea (Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido) es de entre 1 de cada 100.000 a 300.000 individuos. Sin embargo, al igual que ocurre con muchas enfermedades genéticas raras, esta prevalencia probablemente está infraestimada debido a la baja sospecha clínica y por las dificultades diagnósticas, calculándose la prevalencia real en 1 cada 20.000 individuos según frecuencias alélicas [1,2].

Se trata de un trastorno autosómico recesivo que se produce por mutaciones en el *gen PKLR*, que codifica la enzima PK eritrocitaria, crucial para la producción de energía en forma de ATP en los hematíes y, por tanto, para que mantengan íntegra su función y su vida útil dentro de la normalidad [3].

Clínica y complicaciones a largo plazo

La deficiencia de PK se caracteriza por una anemia hemolítica crónica de gravedad variable, que varía desde una hemólisis crónica compensada sin anemia hasta formas graves con intensa anemia, potencialmente mortal, y altos requerimientos transfusionales. Los casos más graves suelen diagnosticarse en la infancia, mientras que los leves pueden detectarse en la edad adulta. Además, los pacientes con deficiencia de PK pueden presentar numerosas complicaciones derivadas del síndrome hemolítico crónico, que pueden ocurrir desde temprana edad y a lo largo de la vida [1,4].

Las complicaciones intraútero no son raras, produciéndose hasta en el 28% de los casos. Estas incluyen prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino y/o sufrimiento fetal que incluso se pueden complicar por *hidrops fetalis*. La anemia fetal en ocasiones requiere transfusiones intraútero. La mayoría de los recién nacidos desarrollan ictericia neonatal y otras complicaciones como esplenomegalia y hepatomegalia. En ocasiones es necesaria realizar exanguinotransfusión tras el nacimiento [2, 5, 6, 7].

En niños y adultos, los síntomas más comunes son los relacionados con la anemia, presente en la mayoría de los casos (90-95%) y la hemólisis crónica, como cansancio, intolerancia al esfuerzo y astenia. También son frecuentes complicaciones como esplenomegalia, ictericia y cálculos biliares, incluso desde edades tempranas. Otras

complicaciones menos habituales incluyen crisis aplásicas, alteraciones óseas, hematopoyesis extramedular, hipertensión pulmonar y úlceras [2,6,7].

La sobrecarga férrica es una complicación frecuente (50%), incluso en pacientes que no reciben transfusiones regularmente, debida a la hemólisis persistente que conlleva un aumento de absorción intestinal de hierro y otros factores como la eritropoyesis ineficaz [2,6,7].

Igualmente, la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) es muy prevalente, con mayor riesgo de osteopenia, osteoporosis y fracturas independientemente de la necesidad transfusional. En cohortes observacionales (registro PEAK) se observó presencia de osteopenia u osteoporosis en el 19% de los adultos, sin embargo, durante el desarrollo clínico de los ensayos con mitapivat, la monitorizaron periódica con densitometrías, estableció una prevalencia mucho mayor, el 71% de los pacientes presentaban disminución de la DMO con un 18% de osteoporosis [7, 8, 33].

Impacto en la calidad de vida y mortalidad

La enfermedad conlleva una sustancial carga debido a las numerosas complicaciones crónicas derivadas de la hemólisis, la sobrecarga de hierro, las alteraciones oseas y las complicaciones cardiopulmonares [1,5] que provocan un deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL). En adultos con déficit de PK, la carga de enfermedad percibida está dominada por síntomas derivados de la anemia (cansancio, fatiga, disnea, necesidad de descanso adicional) y por la ictericia (percepción negativa de su aspecto físico), con impacto amplio y transversal en la calidad de vida (dificultades para realizar esfuerzo físico y para las actividades básicas de la vida diaria, en la vida social, alteración del estado emocional, limitaciones en el trabajo, estudios, sueño y del estado cognitivo) [11,12].

Además, la deficiencia de PK se asocia con menor supervivencia y con un aumento de la mortalidad general en estudios observacionales de vida real con controles emparejados. La anemia se asocia con un aumento progresivo del riesgo de mortalidad y a medida que descienden los niveles de hemoglobina, el riesgo de muerte aumenta progresivamente [13,14].

Todos estos datos subrayan su relevancia clínica y refuerzan la necesidad de un diagnóstico precoz, de un manejo proactivo de las complicaciones y de la administración de tratamientos eficaces para la prevención de las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con deficiencia de PK.

2. SITUACIÓN ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE PIRUVATO QUINASA EN ESPAÑA

En España, el tratamiento de la anemia por déficit de PK se basa en un manejo fundamentalmente de soporte para controlar la anemia hemolítica crónica y vigilar la aparición de complicaciones. Las transfusiones se emplean de forma intermitente según los síntomas o necesidades en situaciones especiales que la agravan (por ejemplo, embarazo o cirugía) o de forma regular en los casos de enfermedad más grave. En la práctica clínica habitual es fundamental un seguimiento longitudinal y proactivo, porque el impacto clínico de la deficiencia de PK no se explica únicamente por la cifra de hemoglobina, sino por la hemólisis crónica y la eritropoyesis ineficaz con sus consecuencias sistémicas [9]. El tratamiento quelante de hierro y la vigilancia de la sobrecarga férrica son componentes esenciales del manejo, ya que el hierro puede acumularse por mecanismos asociados a la enfermedad además de por las

transfusiones. Igualmente ocurre con la pérdida de DMO. La mayoría de los pacientes precisan suplementos de calcio y vitamina D y, cuando se establece la osteoporosis, el tratamiento es el de la misma [2, 4, 9].

En pacientes seleccionados, la esplenectomía se puede realizar para disminuir la hemólisis y los requerimientos transfusionales. Su indicación ha de hacerse con cautela por los riesgos tromboembólicos e infecciosos asociados. En la actualidad, la disponibilidad de alternativas farmacológicas puede hacer replantear la indicación de esplenectomía en muchos casos siguiendo las recomendaciones de expertos [2, 4, 9].

En cuanto a estrategias potencialmente curativas, el trasplante de progenitores hematopoyéticos es una opción a considerar en pacientes muy seleccionados con enfermedad muy grave y refractaria. Paralelamente, la terapia génica y otros abordajes innovadores se encuentran en desarrollo y no forman parte del estándar asistencial habitual en España, aunque configuran el horizonte terapéutico de la enfermedad [2, 4, 9].

En la actualidad en España, el tratamiento de la anemia por déficit de PK se sitúa en un escenario mixto en el que fundamentalmente, por un lado, continuamos con este manejo de soporte, pero por otro, se está incorporado de forma progresiva la terapia dirigida capaz de modificar la fisiopatología de la enfermedad en un subgrupo relevante de pacientes adultos, basada en la activación de la enzima PK y que está reordenando el algoritmo terapéutico. Este cambio se alinea con las guías internacionales recientes y con la evidencia clínica disponible [9].

3. MITAPIVAT

Farmacología

Mitapivat actúa como un activador alostérico de la enzima PK. Existen 4 isoenzimas de PK, codificadas por 2 genes diferentes *PKM* y *PKLR*. El primero da lugar a las isoformas PKM1 y PKM2 y el segundo a las isoformas PKL y PKR. Las isoformas M se encuentran ampliamente distribuidas en diversos tejidos adultos y embrionarios, y en precursores hematopoyéticos, siendo PKM2 la isoenzima predominante en los precursores eritroides. Cuando ocurre la diferenciación eritropoyética, se produce el cambio de PKM2 a PKR, que se encuentra exclusivamente en los eritrocitos. Una deficiencia en la enzima PK altera la vía glucolítica en dos sentidos: por un lado, disminuye la producción de ATP y NADH, con lo que se afecta su metabolismo energético y su capacidad de defensa frente a agentes oxidantes, y por otro, se acumulan metabolitos intermedios glucolíticos “aguas arriba”, como 2,3 DPG y PEP que contribuyen a reducir aún más la glucólisis. Ambas moléculas, ATP y NADH, son necesarias para que el hematíe mantenga su integridad y, por tanto, los hematíes con deficiencia de PK, reducen significativamente su vida útil en sangre periférica, lo que se manifiesta clínicamente como anemia hemolítica crónica [3, 16]. Además, en modelos murinos se ha comprobado que la alteración de la PKM2 en los precursores eritroides podría contribuir al desarrollo de la eritropoyesis ineficaz típica de los pacientes con déficit de PK, y que contribuiría a una falta de respuesta medular adecuada frente a la anemia [15].

Mitapivat es capaz de activar las isoenzimas PKR, PKL y PKM2, con una actividad similar para cada una, uniéndose directamente al tetrámero de PKR y potenciando alostéricamente su afinidad por el PEP. Mitapivat es capaz de restaurar la capacidad de

los hematíes para convertir PEP + ADP en piruvato + ATP, normalizando así el metabolismo de los y mejorando la eritropoyesis ineficaz de los precursores eritroides en la médula ósea [15-17].

Figura 1. Glucólisis en los hematíes de pacientes con deficiencia de PK. Abreviaturas: 1,3-DPG = 1,3-difosfoglicerato; 2,3-DPG = 2,3-difosfoglicerato; 3-PG = 3-fosfoglicerato; ADP = adenosín difosfato; ATP = adenosín trifosfato; FBP = fructosa 1,6-bifosfato; PEP = fosfoenolpiruvato; PKR = piruvato quinasa específica de los glóbulos rojos.

Desarrollo clínico

-Estudios preclínicos y ensayos fase 1 y 2

En los estudios preclínicos la molécula de mitapivat demostró actividad sobre la isoforma PKR, resultando ser un potente activador tanto de la forma nativa (wtPK-R), incrementando la actividad y niveles de ATP en hematíes de donantes sanos, como de múltiples formas recombinantes mutadas (mtPK-R) derivadas de células ex vivo de pacientes con déficit de PK. Así mismo se observó una mejoría de los niveles de los intermedios glucolíticos (PEP, 2,3-BPG) y mejoría del flujo glucolítico. La unión en la molécula de PKR se produce en la interfase dímero-dímero, e induce un cambio conformacional hacia el estado *R* activo del tetrámero PKR que aumenta la actividad de PK en los hematíes in vivo, por encima del umbral alcanzable por su activación alostérica fisiológica, induciendo cambios en el metabolismo del hematíe [15]. Mas recientemente se ha demostrado que mitapivat puede tener un efecto protector sobre la eritropoyesis ineficaz en modelos murinos talasémicos, al restaurar la actividad de PKM2 y mitigar el daño oxidativo [16].

En individuos sanos, el fármaco demostró inducción de la actividad PK, aumentando los niveles de ATP de los hematíes y disminuyendo 2,3-BPG, con un perfil de seguridad tolerable. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea (16%) y nauseas (14%) [18].

El **ensayo fase II Drive-PK** (NCT02476916) se llevó a cabo en 52 pacientes con deficiencia de PK sin dependencia de transfusiones, que se randomizaron para recibir 30 mgr/12h vs 300 mgr/12h. El objetivo principal del estudio fue evaluar el perfil de seguridad y efectos secundarios de mitapivat. Los objetivos secundarios fueron la caracterización farmacocinética y farmacodinámica y evaluar su eficacia clínica con ambas dosis en pacientes con déficit de PK, en función del cambio de nivel de hemoglobina (el criterio de respuesta fue la elevación de > 1 gr/dL en más del 50% de las determinaciones) y de los marcadores de hemólisis. También se determinaron los niveles basales de PK en los hematíes [19].

El perfil de seguridad fue aceptable. Los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea (44%), insomnio (40%) y nauseas (38%), que ocurrieron en el momento inicial y fueron transitorios resolviéndose en los primeros 7 días.

En cuanto a la eficacia no hubo diferencia entre las dos dosis empleadas y se observó un incremento de hemoglobina de > 1 gr/dL (rango 1,1-5,8) en el 50% de los pacientes. Este incremento se observó con término medio en los primeros 10 días y en todos los pacientes con al menos una mutación de tipo *missense* (a excepción de homocigotos R479H que no respondieron). En ninguno de los 10 pacientes homocigotos para una

mutación de tipo *no-missense* y en ninguno de los 5 pacientes homocigotos para R479H, se observó este incremento.

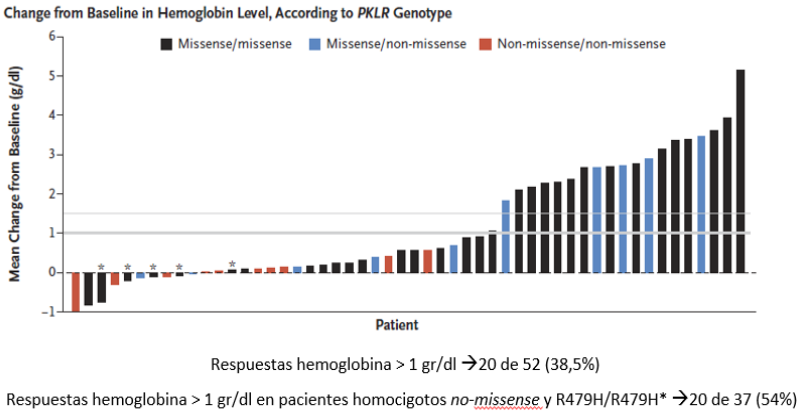


Figura 2. Representación gráfica del criterio primario de respuesta de hemoglobina en el ensayo DRIVE. Cada barra representa a un paciente que recibió mitapivat 30 o 300 mgr dos veces al día [19].

También se observó que la actividad enzimática residual parece tener cierta relación con la respuesta, sin embargo, pacientes con el mismo nivel residual de PK difieren en la respuesta por lo que, aunque es necesario presencia de cierto nivel enzimático para obtener respuesta, debe de haber otros factores implicados en ella [19].

Los pacientes también experimentaron mejoría en los marcadores de hemólisis (disminución del recuento de reticulocitos y bilirrubina indirecta e incremento de haptoglobina). Ambos, la respuesta en la hemoglobina y de los parámetros de hemólisis, se mantuvieron durante el periodo central del estudio (24 semanas) y en el periodo de extensión a los 42 meses [19, 20] y no se observaron nuevas señales de seguridad.

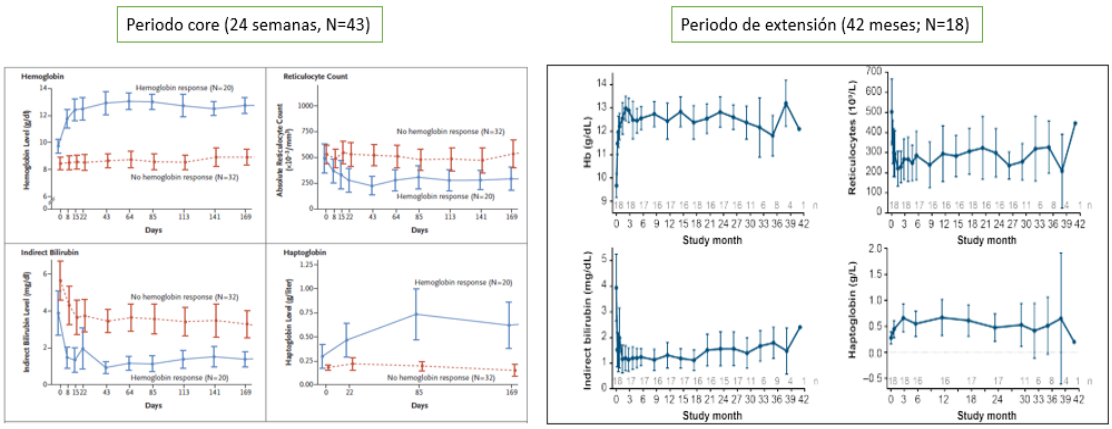


Figura 3. Evolución del cambio medio de mínimos cuadrados (MMC) con respecto al valor basal en el nivel de hemoglobina (respondedores y no respondedores) y de los marcadores de hemólisis (respondedores) durante el período central del ensayo de 24 semanas y extensión a n a 42 meses. Las barras verticales indican el error estándar [19, 20].

-Ensayos pivotales

En base a los anteriores resultados la molécula fue designada como medicamento huérfano por la EMA en Abril/2020 y se pusieron en marcha los dos ensayos fase III con su extensión para pacientes adultos no dependientes (**ACTIVATE**) y dependientes de trasfusión (**ACTIVATE-T**) [21, 22].

El **ensayo ACTIVATE** (NCT03548220) es un estudio fase 3 de 24 semanas de duración, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado (1:1), controlado con placebo. Se aleatorizaron 80 adultos con deficiencia de PK, hemoglobina basal ≤ 10 gr/dL, y que no recibían transfusiones de forma regular (≤4 episodios transfusionales en 12 meses previos y ninguna transfusión en 3 meses previos), en recibir mitapivat (n=40) frente a placebo (n=40). Se requería que todos los pacientes tuvieran documentados 2 alelos mutados de PKLR, con al menos una de ellas de tipo *missense* (excepto los homocigotos R479H que se excluyeron también) [21].

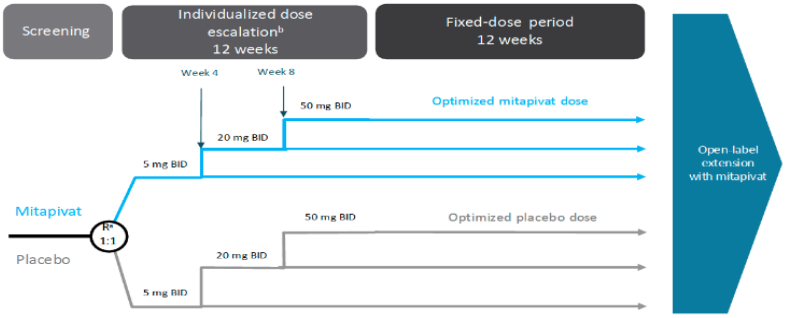


Figura 4. Diseño del ensayo ACTIVATE.

Según el objetivo primario definido (incremento de hemoglobina ≥ 1,5 gr/dl en al menos 2 de las 3 evaluaciones del periodo inicial de 24 semanas, en las semanas 16, 20 o 24), 16 pacientes (40%) lograron este objetivo frente a 0 del grupo placebo (p<0,0001), con un valor medio (± DE) de 3,5 ± 1,4 g/dL respecto al basal. A destacar que 25 pacientes (62,5%) lograron un incremento de Hb ≥ 1 gr/dl. El aumento de hemoglobina es temprano y mantenido, consistente en lo observado en el ensayo DRIVE, con una mejora media global en el estudio de 1,7 g/dl.

	Mitapivat N = 40	Placebo N = 40	Difference[a] (95% CI)	2-sided p-value
Hemoglobin response n (%)	16 (40.0)	0 (0)	39.3 (24.1, 54.6)	< 0.0001

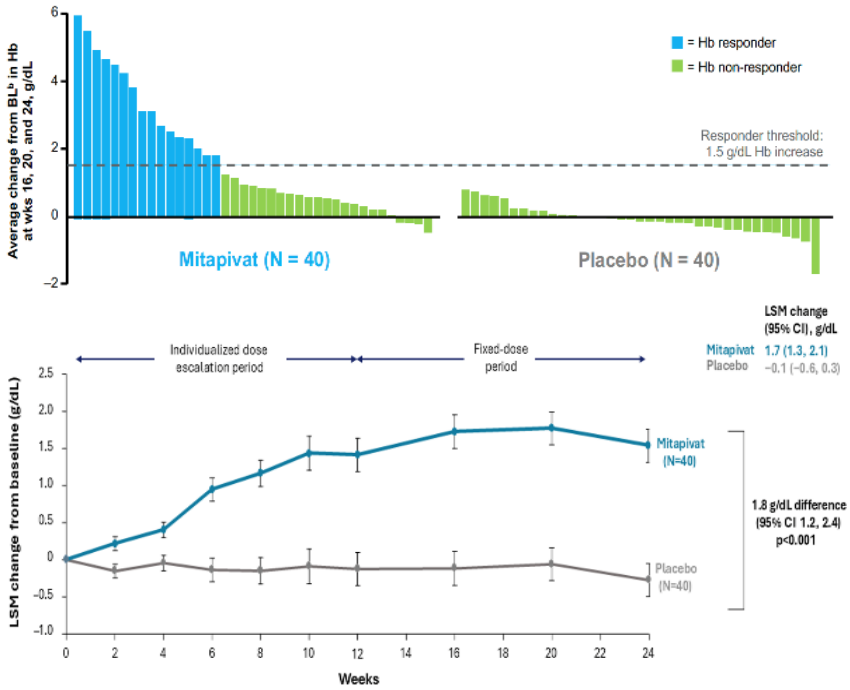


Figura 5. Izquierda. Representación gráfica del criterio primario de respuesta de hemoglobina (definida como un aumento de ≥1,5 g/dl en el nivel de hemoglobina con respecto al valor basal mantenido en dos o más evaluaciones programadas en las semanas 16, 20 y 24 durante el período de dosis fija). Cada barra representa a un paciente que recibió mitapivat o placebo. Derecha. Cambio medio de mínimos cuadrados (MMC) con respecto

al valor basal en el nivel de hemoglobina en ambos grupos durante el período del ensayo. Las barras verticales indican el error estándar [21].

Esta respuesta en la hemoglobina se observó en todos los subgrupos de pacientes predefinidos (hemoglobina < 8,5 vs ≥ 8,5 gr/dl; tipo de mutación missense/missense vs missense/non-missense; edad < 35 vs ≥ 35 años; sexo; etnia; región geográfica, presencia de esplenectomía, presencia de colecistectomía y tratamiento quelante previo), siendo consistentemente mayor en los pacientes tratados con mitapivat frente a placebo [21].

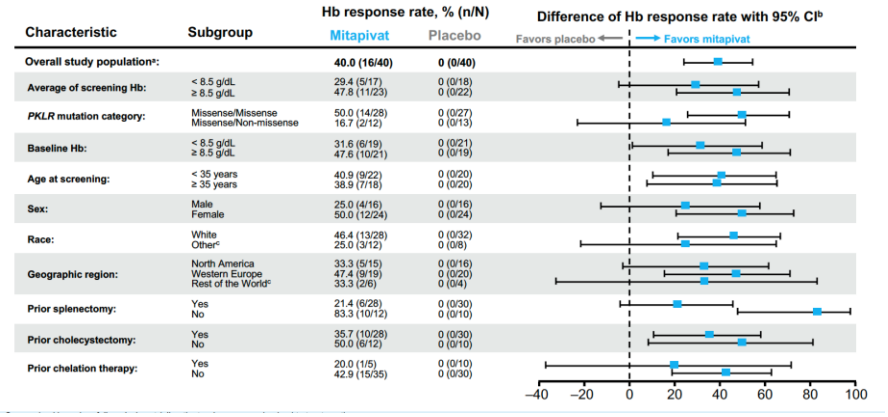


Figura 6. Respuesta en los diferentes subgrupos en el ensayo ACTIVATE [21].

Así mismo los pacientes tratados con mitapivat cumplieron el resto de los objetivos secundarios de eficacia mejorando durante este periodo los parámetros de hemólisis (bilirrubina indirecta, haptoglobina y LDH) y de actividad eritropoyética (reticulocitos) en comparación con el placebo, así como una mejoría los los síntomas reportados por los pacientes tanto diarios (PKDD score) y en el impacto de la enfermedad (PKDIA score), respecto al valor basal, en comparación con placebo [21].

Table 2. Least-Squares Mean Changes from Baseline in the Secondary End Points.*

Variable	Mitapivat (N=40)	Placebo (N=40)	Difference (95% CI)	P Value
	LSM Change (95% CI)	LSM Change (95% CI)		
Hemoglobin level — g/dl	1.7 (1.3 to 2.1)	−0.1 (−0.6 to 0.3)	1.8 (1.2 to 2.4)	<0.001
Indirect bilirubin level — μmol/liter	−21.2 (−29.6 to −12.7)	5.1 (−3.0 to 13.2)	−26.3 (−37.8 to −14.7)	<0.001
LDH level — U/liter	−92.0 (−124.5 to −59.5)	−21.2 (−53.3 to 10.9)	−70.8 (−115.9 to −25.7)	0.003
Haptoglobin level — g/liter	0.17 (0.09 to 0.25)	0.01 (−0.07 to 0.09)	0.16 (0.04 to 0.27)	0.008
Reticulocytes — %	−9.7 (−12.5 to −6.9)	0.4 (−2.4 to 3.1)	−10.1 (−13.9 to −6.3)	<0.001
PKDD score†	−5.2 (−7.1 to −3.3)	−2.1 (−4.0 to −0.1)	−3.1 (−5.8 to −0.4)	0.02
PKDIA score‡	−4.7 (−6.9 to −2.4)	−1.4 (−3.7 to 0.9)	−3.3 (−6.4 to −0.1)	0.04

Figura 7. Respuesta en los objetivos secundaros predefinidos: cambio medio global de hemoglobina en todos los pacientes, mejoría de los parámetros de hemólisis (bilirrubina indirecta, LDH, haptoglobina), de actividad eritropoyética (reticulocitos) y escalas PKDD y PKDIA reportadas por os pacientes [21].

Para pacientes con enfermedad más grave, que recibían transfusiones de forma regular, se diseñó el **ensayo ACTIVATE-T** (NCT03559699) que consistió en un ensayo multicéntrico, abierto, de un solo brazo, no aleatorizado, en el que se llevó a cabo un análisis descriptivo en 27 pacientes con deficiencia de PK y antecedentes de 5 o más

episodios transfusionales en los 12 meses previos. La carga transfusional en el estudio se comparaba con el histórico. Igualmente, al igual que en ACTIVATE, se requería que tuvieran al menos una mutación de tipo *missense* y se excluían los homocigotos R479H) [22].

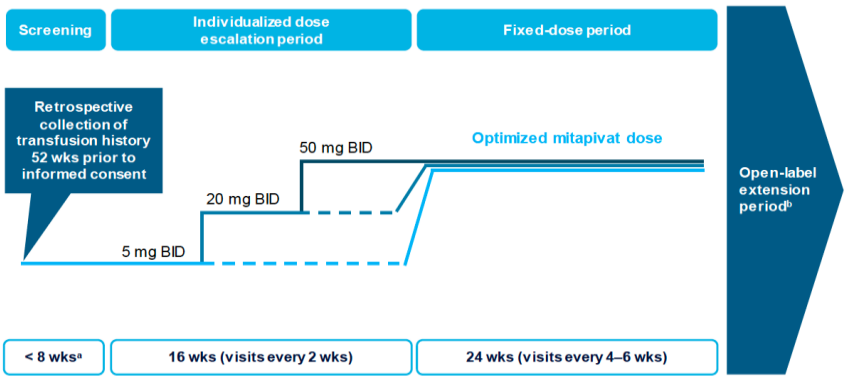


Figura 8. Diseño del ensayo ACTIVATE-T.

El objetivo del ensayo fue evaluar la reducción de la carga transfusional. El objetivo primario se definió como la reducción ≥33% en el número de unidades de concentrados de hematíes transfundidas durante el periodo de dosis fija (24 semanas) vs la carga transfusional histórica estandarizada a 24 semanas. Este objetivo fue alcanzado en 10 pacientes (37%). Adicionalmente 9 de ellos (33%) redujeron la carga transfusional en un 50%, 6 pacientes (22%) lograron la independencia transfusional, y 3 (11%) alcanzaron un nivel de hemoglobina en el rango de la normalidad [22].

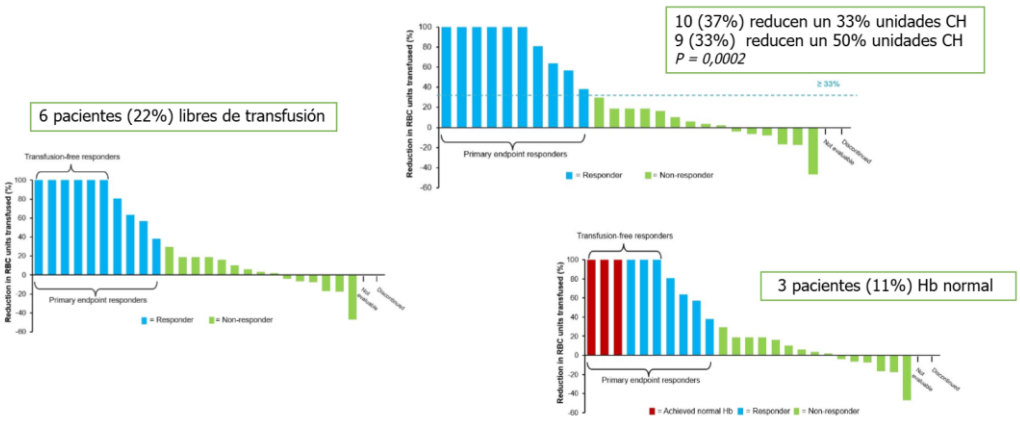


Figura 9. Representación gráfica de los resultados del ensayo ACTIVATE-T. Cada barra representa a un paciente que recibió mitapivat o placebo [22].

La reducción de la carga transfusional se objetivó en todos los subgrupos de pacientes predefinidos (hemoglobina, carga transfusional previa, estado mutacional, edad, sexo, etnia o antecedente de esplenectomía), siendo consistentemente mayor en los pacientes tratados con mitapivat frente a placebo.

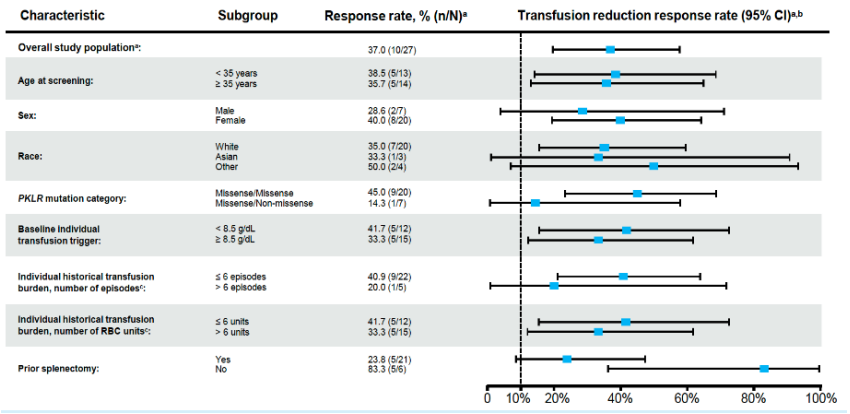
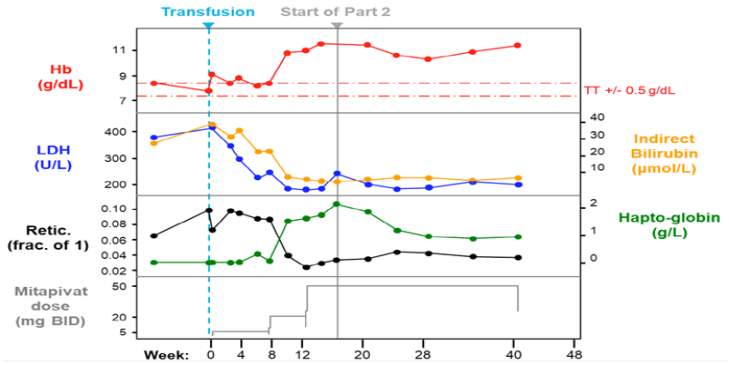


Figura 10. Respuesta en los diferentes subgrupos en el ensayo ACTIVATE-T [22].

Los pacientes que se mantienen libres de transfusión experimentan una mejora consistente y sostenida de los marcadores de hemólisis (LDH, bilirrubina indirecta y haptoglobina) y de actividad eritropoyética (reticulocitos). Mitapivat también demostró una mejora los síntomas diarios (PKDD-score) y el impacto funcional asociado a la enfermedad (PKDIA-score) reportado por los pacientes con dependencia transfusional [22].



PRO Score by study visit	Total (N = 27)	
	PKDD	PKDIA
Baseline		
n	24	24
Mean (SD)	51.9 (8.51)	52.6 (7.88)
Change from baseline, dose escalation period Week 12		
n	23	23
Mean (SD)	−5.3 (11.63)	−4.9 (9.97)
Change from baseline, fixed-dose period Week 12		
n	17	17
Mean (SD)	−3.6 (12.22)	−6.0 (12.30)
Change from baseline, fixed-dose period Week 24		
n	14	14
Mean (SD)	−2.4 (11.30)	−9.1 (11.50)

Figura 11. Mejoría de marcadores de hemólisis entre los pacientes respondedores y mejoría de los síntomas de calidad de vida y de carga de enfermedad reportados por los pacientes en el ensayo ACTIVATE-T [22].

Con estos resultados mitapivat fue aprobado por la EMA en febrero de 2022 para el tratamiento de los pacientes con anemia por déficit de PK, siendo el primer fármaco aprobado para una eritroenzimopatía con capacidad de modificar la enfermedad.

Estudios de extensión

Los pacientes que completaron el período de dosis fija del ensayo ACTIVATE (24 semanas) o ACTIVATE-T (40 semanas) continuaron en las respectivas fases de extensión (LTE), donde todos los pacientes recibieron mitapivat.

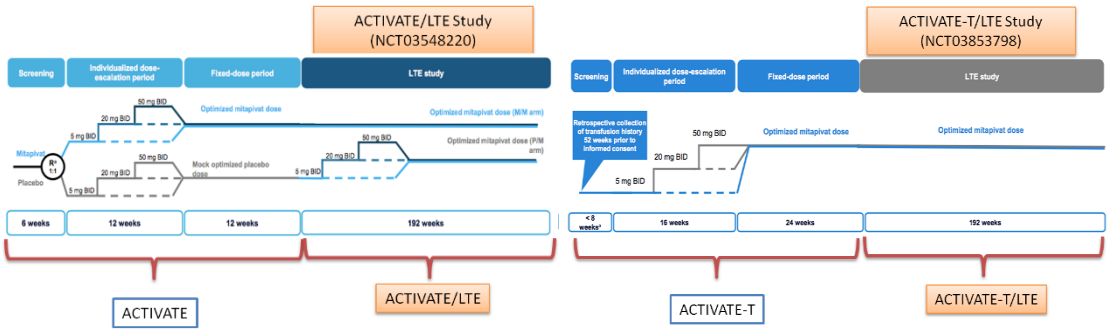


Figura 12. Diseño ensayos ACTIVATE y ACTIVATE-T y sus fases de extensión a largo plazo LTE.

En el estudio **ACTIVATE/LTE** se analizaron 2 cohortes entre los pacientes que lograron una respuesta de la hemoglobina en ACTIVATE (N= 31): los pacientes a los que se les asignó mitapivat desde el inicio en ACTIVATE se clasificaron en el brazo de mitapivat a mitapivat (M/M) y los pacientes a los que se les asignó placebo y luego recibieron mitapivat se clasificaron en el brazo de placebo a mitapivat (P/M):

• Los pacientes del brazo M/M mantuvieron la respuesta en la fase LTE (16 de 40). Las respuestas observadas en el brazo M/M (40%) se mantuvieron hasta 33 meses de seguimiento. También se mantuvieron las mejoras en los marcadores de hemólisis y hematopoyesis.

• Los pacientes del brazo de placebo a mitapivat (P/M), que recibieron placebo en ACTIVATE, cambiaron a mitapivat al inicio del LTE, logrando posteriormente una respuesta de la Hb a las 24 semanas del cambio a mitapivat y la mantuvieron en la fase LTE. Fueron el 39,5% (15 de 38).

Hay que destacar que 5 pacientes cayeron por debajo del umbral de 1,5 gr/dL, sin embargo 4 regresaron de nuevo por encima de dicho umbral en múltiples evaluaciones posteriores, mostrando un beneficio continuo del tratamiento [23].

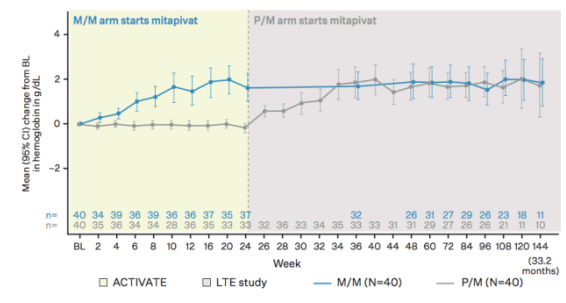


Figura 13 A. Cambio en el nivel de Hb desde nivel basal a lo largo del tiempo en los pacientes aleatorizados a M/M y P/M en ACTIVATE y que continuaron en LTE con mitapivat [23].

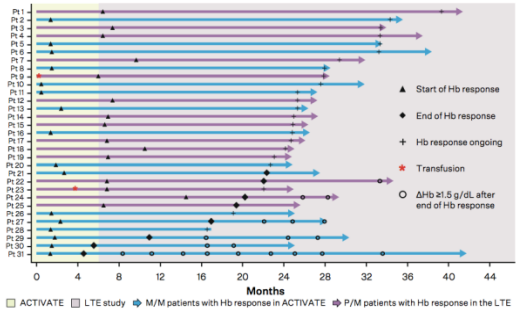


Figura 13B. Duración de la respuesta de Hb en el estudio LTE entre los 31 pacientes respondedores en ACTIVATE [23].

En **ACTIVATE-T/LTE**, las mejoras observadas tanto en la reducción de la carga transfusional (10 de 27 pacientes, 37%) como de la independencia transfusional (6 de 27 pacientes, 22%) se mantuvieron en el periodo de extensión a los 38 meses de seguimiento con una mediana de duración de la respuesta libre de transfusiones fue de 33,4 meses [24].

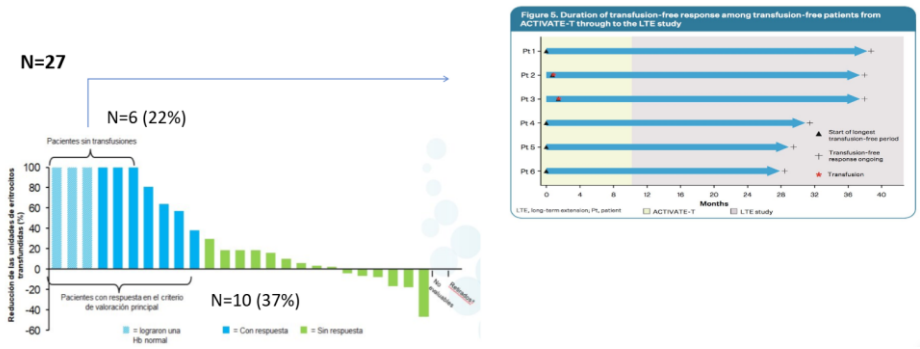


Figura 14. Ensayo ACTIVATE-T. Las respuestas de los 6 pacientes libres de transfusión se mantienen en el tiempo [24].

Subanálisis

Se han realizado diferentes subanálisis de estos ensayos que han demostrado beneficios adicionales:

-Mejoría de la hemólisis y actividad eritropoyética en pacientes no respondedores

Los pacientes que no alcanzan la respuesta de ≥ 1,5 gr/dL de la hemoglobina (N=24) en ACTIVATE, mejoran los marcadores de hemólisis y de eritropoyesis ineficaz a las 24 semanas (bilirrubina indirecta, reticulocitos, haptoglobina y LDH), es decir, mitapivat podría tener el potencial de minimizar las complicaciones derivadas de la hemólisis crónica en pacientes con deficiencia de PK, independientemente de la respuesta de la hemoglobina [25].

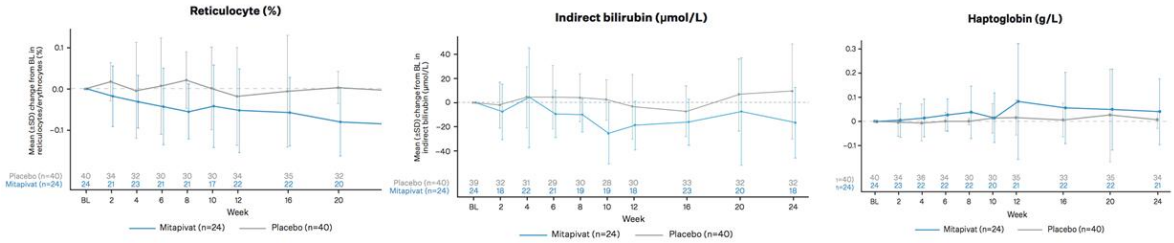


Figura 15. Subanálisis de ACTIVATE. Mejoría de los parámetros de hemólisis y actividad eritropoyética en pacientes que no mejoran la anemia [25].

-Mejoría de los pacientes con incrementos de hemoglobina de ≥ 1 gr/dL, que no alcanzan el objetivo primario

Estas respuestas, que no alcanzan el criterio del *end-point* primario al ser inferiores a 1,5 gr/dl, se denominaron “respuestas clínicamente significativas” (RCR). El porcentaje

de pacientes con RCR fue del 62,5% y estos pacientes mejoran además los parámetros de hemólisis y las escalas de calidad de vida PKDD y PKDIA. Por tanto, mitapivat es capaz de mejorar la anemia y reducir la hemólisis en pacientes con déficit de PK que no alcanzan el objetivo primario. Hay que destacar que algunas de estas respuestas fueron tardías, se alcanzaron después de 6 meses del tratamiento con mitapivat, lo que indica que algunos pacientes pueden alcanzar este umbral de respuesta de forma retardada con el tratamiento continuo, independientemente de la respuesta inicial [26].

Figura 16. Subanálisis de ACTIVATE. Comportamiento de los pacientes que no alcanzan el end-point primario (EP-1º) [26].

-Reducción de las necesidades de transfusión en eventos agudos

En el ensayo ACTIVATE se objetivó que 2 de los 40 (5%) pacientes en el brazo de mitapivat frente 7 de 39 (18%) en el brazo de placebo precisaron alguna transfusión debida a algún factor desencadenante. Por tanto, mitapivat podría contribuir a disminuir las necesidades de transfusión debidas a eventos agudos en pacientes que no reciben transfusiones de forma regular [27].

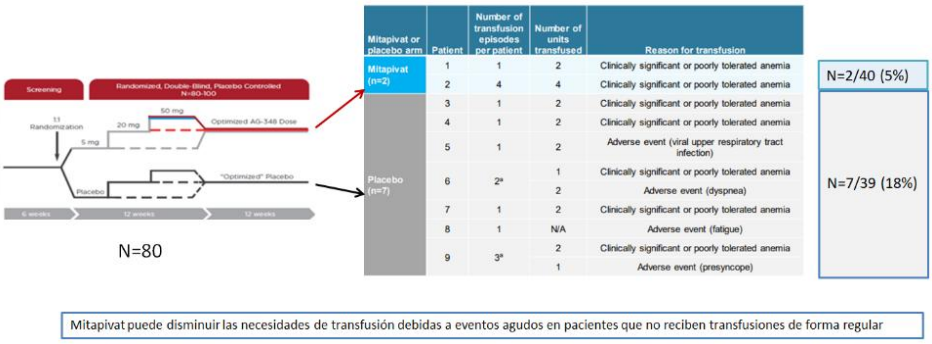


Figura 17. Subanálisis de ACTIVATE. Comportamiento de los pacientes que precisan transfusiones tras un evento agudo [27].

- Mejoría de los pacientes con hemoglobina basal > 10 gr/dl

En el ensayo DRIVE los pacientes incluidos tenían un nivel de hemoglobina ≤ 12 gr/dl (hombres) y ≤ 11 gr/dl (mujeres). En ACTIVATE los pacientes tenían un nivel de hemoglobina basal ≤ 10 gr/dl (hemoglobina promedio de todas las evaluaciones de detección dentro del periodo de screening). Se analizaron 10 pacientes ambos ensayos con una hemoglobina basal > 10 gr/dl, 6 pacientes procedentes del ensayo DRIVE (rango de 10,2–12,3 g/dL) y 4 de ACTIVATE 1(rango de 10,1–10,2 g/dL, procedentes del brazo de placebo con hemoglobina > 10 gr/dl en el momento de hacer el *switch*).

Mitapivat mostró que mejora los niveles de hemoglobina en este subgrupo de pacientes, apoyando también un beneficio terapéutico en ellos. Estos pacientes también experimentaron una reducción en los marcadores de hemólisis, lo que sugiere que podría ser beneficioso para evitar la probabilidad de complicaciones dentro de este subgrupo de pacientes [28].

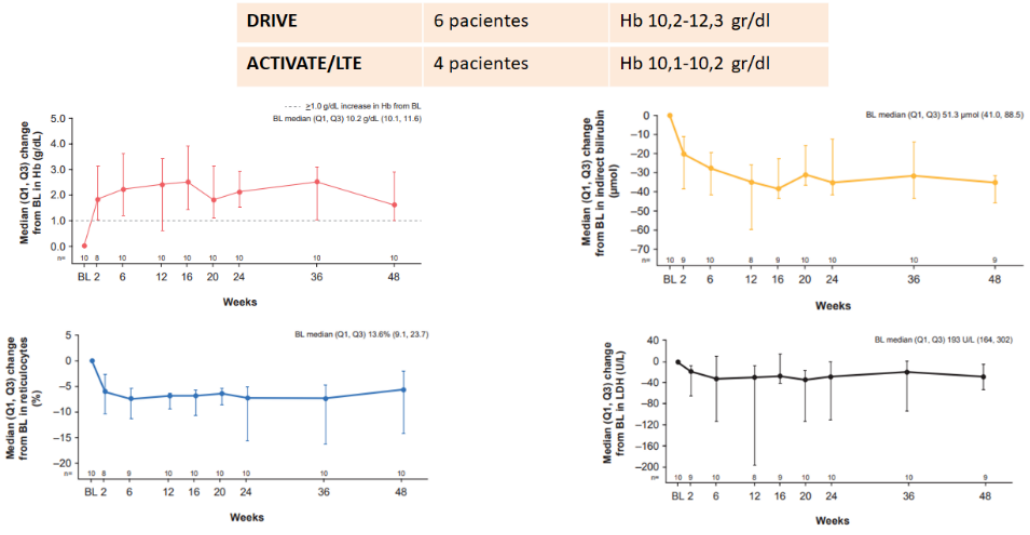


Figura 18. Subanálisis de DRIVE y ACTIVATE. Comportamiento con mitapivat de los pacientes con nivel basal de hemoglobina > 10 gr/dl [28].

-Mejoría de la homeostasis férrica

Los pacientes con déficit de PK no transfundidos tratados con mitapivat en el estudio de extensión (ACTIVATE/LTE) mostraron mejorías significativas en marcadores

importantes de homeostasis férrica y eritropoyesis ineficaz como hepcidina, eritroferrona, receptor soluble de la transferrina (sTfR) y concentración de hierro hepático medido por resonancia (LIC), hasta la semana 96 de seguimiento en ambos brazos (M/M y P/M). Estas mediciones mejoraron desde el principio, dentro de las 24 semanas posteriores al inicio del tratamiento en el brazo M/M, permanecieron relativamente sin cambios en el brazo P/M mientras recibían placebo, observándose mejorías similares después de cambiar a mitapivat en LTE en la semana 48 [29-31].

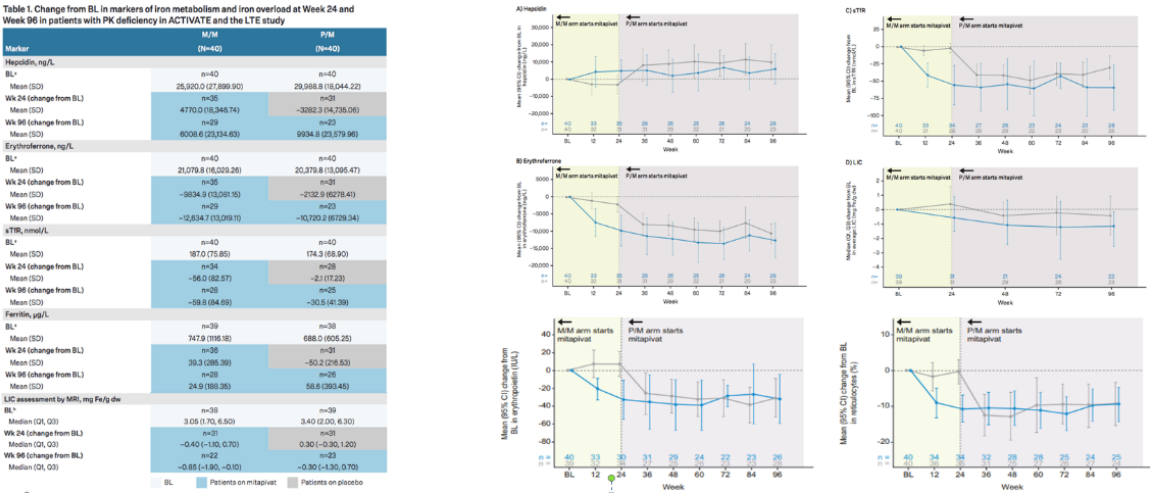


Table 1. Change from BL in markers of iron metabolism and iron overload at Week 24 and Week 96 in patients with PK deficiency in ACTIVATE and the LTE study

Marker	M/M (N=40)	P/M (N=40)
Hepcidin, ng/L		
BL*	n=40	n=40
Mean (SD)	25,920.0 (27,899.90)	29,988.8 (18,044.22)
Wk 24 (change from BL)	n=35	n=31
Mean (SD)	4770.0 (18,346.74)	−3282.3 (14,735.06)
Wk 96 (change from BL)	n=29	n=23
Mean (SD)	6008.6 (23,134.63)	9934.8 (23,579.96)
Erythroferrone, ng/L		
BL*	n=40	n=40
Mean (SD)	21,079.8 (16,029.26)	20,379.8 (13,095.47)
Wk 24 (change from BL)	n=35	n=31
Mean (SD)	−9834.9 (13,081.15)	−2132.9 (6278.41)
Wk 96 (change from BL)	n=29	n=23
Mean (SD)	−12,634.7 (13,019.11)	−10,720.2 (6729.34)
sTfR, nmol/L		
BL*	n=40	n=40
Mean (SD)	187.0 (75.85)	174.3 (68.90)
Wk 24 (change from BL)	n=34	n=28
Mean (SD)	−56.0 (82.57)	−2.1 (17.23)
Wk 96 (change from BL)	n=28	n=25
Mean (SD)	−59.8 (84.69)	−30.5 (41.39)
Ferritin, µg/L		
BL*	n=39	n=38
Mean (SD)	747.9 (1116.18)	688.0 (605.25)
Wk 24 (change from BL)	n=36	n=31
Mean (SD)	39.3 (285.39)	−50.2 (216.53)
Wk 96 (change from BL)	n=28	n=26
Mean (SD)	24.9 (188.35)	58.6 (393.45)
LIC assessment by MRI, mg Fe/g dw		
BL*	n=38	n=39
Median (Q1, Q3)	3.05 (1.70, 6.50)	3.40 (2.00, 6.30)
Wk 24 (change from BL)	n=31	n=31
Median (Q1, Q3)	−0.40 (−1.10, 0.70)	0.30 (−0.30, 1.20)
Wk 96 (change from BL)	n=22	n=23
Median (Q1, Q3)	−0.85 (−1.90, −0.10)	−0.30 (−1.30, 0.70)

BL Patients on mitapivat Patients on placebo

Figura 19. Subanálisis de ACTIVATE/LTE. Mejoría de la homeostasis férrica y de la eritropoyesis ineficaz [29-31].

-Mejoría de los pacientes con sobrecarga férrica en pacientes no transfundidos

Entre los pacientes tratados con mitapivat (78), el 55,1 % (43) cumplieron con los criterios establecidos de sobrecarga de hierro en la evaluación basal (debían cumplir al menos 1 criterio de 3: ferritina basal >1000 µg/L, LIC >3 mg Fe/g o tratamiento quelante en el último año antes de iniciar el ensayo). Estos pacientes mostraron mejoras clínicamente significativas y continuas en la sobrecarga de hierro a lo largo del tiempo y desde fases precoces medido por resonancia hepática (disminución mediana LIC [Q1, Q3] desde la evaluación basal hasta la semana 96 de tratamiento con mitapivat, de -1,95 [-4,85, -0,70] mg Fe/g) [30, 31].

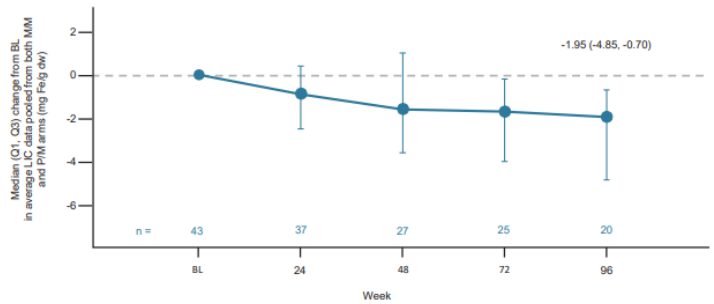


Figura 20. Subanálisis de ACTIVATE/LTE. Mejoría de la sobrecarga férrica hepática en los pacientes no transfundidos [30, 31].

-Mejoría de la sobrecarga férrica de los pacientes transfundidos

Se analizaron los 10 pacientes del estudio ACTIVATE-T con criterios de respuesta de reducción de carga transfusional. El tratamiento con mitapivat demostró un beneficio continuo, mantenido y significativo en la sobrecarga de hierro medida a través de resonancia (LIC), con una disminución mediana de -2,5 mgr/gr (semana 136). Destacar que los pacientes que nunca habían recibido quelación, así como los pacientes que la suspendieron durante el tratamiento con mitapivat, continuaron mostrando mejorías significativas y estabilización del LIC, apoyando la idea de un efecto beneficioso de mitapivat sobre la sobrecarga de hierro, independientemente de la terapia de quelante. El tratamiento continuo a largo plazo con mitapivat mejora la sobrecarga de hierro en adultos con deficiencia de PK y por tanto puede proporcionar beneficios clínicos adicionales a estos pacientes [31, 32].

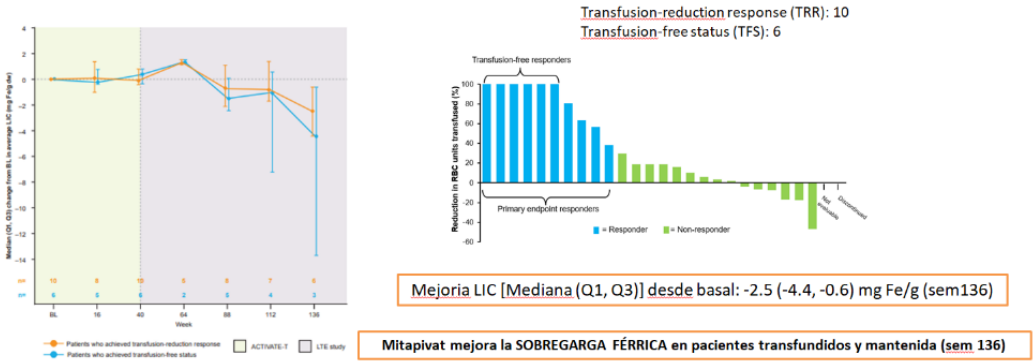


Figura 21. Subanálisis de ACTIVATE/LTE. Mejoría de la sobrecarga férrica hepática en los pacientes no transfundidos [31, 32].

-Estabilización de la densidad mineral ósea (DMO)

Se analizaron las exploraciones densitométricas basales (T-score) de los pacientes de los ensayos DRIVE, ACTIVATE Y ACTIVATE-T (159 pacientes incluidos en el análisis total, de los cuales 107 recibieron mitapivat ≥12 meses con seguimiento de hasta 5,9 años) y se compararon con la última evaluación. A destacar que el 71% de los pacientes presentaban disminución de la DMO en forma de osteopenia u osteoporosis al inicio de los ensayos.

Baseline		T-score at last assessment, n (%)		
Prior category[a]	Patients, n (%)	Normal BMD ≥ –1.0	Osteopenia > –2.5 to < –1.0	Osteoporosis ≤ –2.5
Normal BMD ≥ –1.0	24 (26.7)	21 (23.3)	3 (3.3)	0
Osteopenia > –2.5 to < –1.0	48 (53.3)	6 (6.7)	40 (44.4)	2 (2.2)
Osteoporosis ≤ –2.5	16 (17.8)	0	1 (1.1)	15 (16.7)

Improved Stable Worsened

Figura 21. Subanálisis de DRIVE, ACTIVATE Y ACTIVATE-T. La mayoría de los pacientes tenían disminución de la DMO [33, 34].

Durante el seguimiento, las puntuaciones T-score se mantuvieron estables o mejoraron en la mayoría de los pacientes hasta aproximadamente 5,5 años de seguimiento [33, 34].

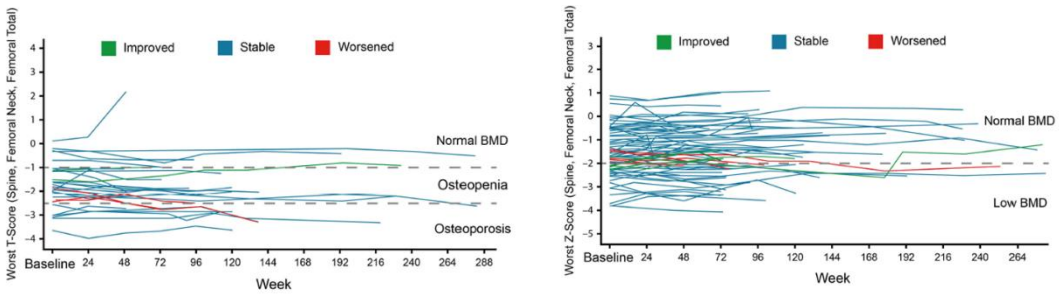


Figura 22. Subanálisis DRIVE, ACTIVATE/LTE Y ACTIVATE-T/LTE. Evolución de los T-scores a más de 5 años de seguimiento [33, 34].

Cabe establecer la hipótesis de que, dada la baja DMO basal en estos pacientes, mitapivat podría detener o estabilizar la pérdida ósea al disminuir la hemólisis, mejorar la eritropoyesis ineficaz y estabilizar la homeostasis del hierro [33, 34].

-Mejoría de la calidad de vida en base a resultados reportados por los pacientes (PROs)

El tratamiento con mitapivat produce mejoras clínicamente significativas, tempranas y sostenidas en síntomas, impacto funcional y calidad de vida en pacientes con deficiencia de PK, independientemente del estado transfusional. Más del 50% de los pacientes alcanzaron cambios clínicamente significativos MCIC (*minimal clinically important change*) en ambas escalas a largo plazo (PKDD-score y PKDIA-score) en el análisis de la extensión a largo plazo (LTE) de ACTIVATE/ACTIVATE-T [35].

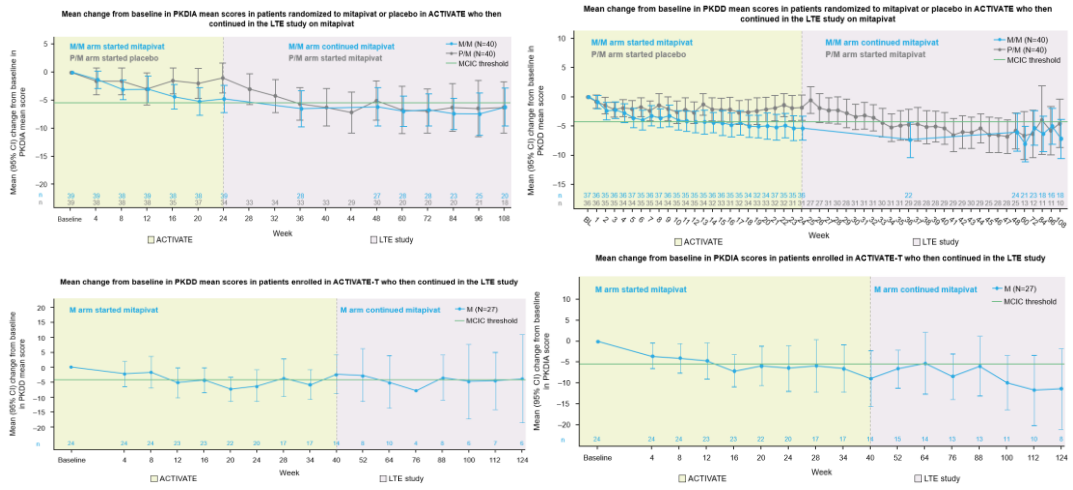


Figura 23. Subanálisis ACTIVATE/LTE Y ACTIVATE-T/LTE. Evolución de los T-scores a más de 5 años de seguimiento [35].

En un análisis *post-hoc* se observó interferencia en el desempeño laboral o escolar al inicio del estudio en pacientes adultos con deficiencia de PK. Durante el ensayo, se observó un impacto positivo sobre el rendimiento laboral o escolar en estos pacientes adultos del estudio ACTIVATE a lo largo del tiempo entre los pacientes tratados con mitapivat que asistieron al trabajo o a la escuela [36].

Efectos adversos y seguridad

El perfil de seguridad es muy bueno, siendo generalmente bien tolerado y con resultados que se han reproducido en todos los estudios. En el ensayo DRIVE fase 2 la mayoría de los eventos adversos fueron de grado 1 o 2. Los más comúnmente observados fueron cefalea (44%), insomnio (40%) y náuseas (38%) en ambos grupos de dosis (50 vs 300 mgr). Suelen ser tolerables, aparecer inicialmente y desaparecen con el tiempo [19].

El perfil de seguridad de mitapivat en ACTIVATE (déficit de PK en pacientes no dependientes de transfusiones) y ACTIVATE-T (déficit de PK en pacientes dependientes de transfusiones) fue en general aceptable, con efectos adversos (EA) principalmente de carácter leve–moderado [21, 22].

En ACTIVATE el perfil de seguridad fue manejable y comparable al de placebo. La incidencia de TEAEs (*treatment-emergent adverse events*) de cualquier grado fue del 88% con mitapivat vs 90% con placebo. Los TEAEs más frecuentes (de cualquier grado) fueron náuseas 18% con mitapivat vs 23% placebo y cefalea, 15% con mitapivat vs 33% con placebo. Se produjeron TEAEs ≥ grado 3 en el 25% de los pacientes con mitapivat vs 13% con placebo. Los TEAEs ≥ grado 3 más comunes que se produjeron con mitapivat fueron hipertrigliceridemia 5% (2/40) e hipertensión 5%. Se describieron 4 (10%) eventos serios (SAEs) con mitapivat (vs 5% con placebo) que fueron gastroenteritis, fibrilación auricular, fractura costal y dolor musculoesquelético. Solamente este último fue considerado relacionado con mitapivat por el investigador.

Patients, n (%)	Mitapivat N = 40	Placebo N = 39
Any TEAEs	35 (87.5)	35 (89.7)
Treatment-related TEAEs	23 (57.5)	14 (35.9)
Grade ≥ 3 TEAEs	10 (25.0)	5 (12.8)
Grade ≥ 3 treatment-related TEAEs	3 (7.5)	0
Serious TEAEs	4 (10.0)	2 (5.1)
TEAEs leading to dose reduction of study drug	0	0
TEAEs leading to interruption of study drug	0	2 (5.1)
TEAEs leading to discontinuation of study drug	0	0
TEAEs leading to death	0	0

Preferred Term	Mitapivat N = 40	Placebo N = 39
Patients with events, n (%)	35 (87.5)	35 (89.7)
Nausea	7 (17.5)	9 (23.1)
Headache	6 (15.0)	13 (33.3)
Nasopharyngitis	5 (12.5)	6 (15.4)
Fatigue	5 (12.5)	4 (10.3)
Back pain	5 (12.5)	3 (7.7)
Diarrhea	4 (10.0)	7 (17.9)
Dizziness	4 (10.0)	3 (7.7)
Abdominal pain	4 (10.0)	2 (5.1)
Arthralgia	4 (10.0)	2 (5.1)
Dyspnea	3 (7.5)	4 (10.3)
Alanine aminotransferase increased	1 (2.5)	6 (15.4)
Initial insomnia	1 (2.5)	4 (10.3)
Upper respiratory tract infection	0	4 (10.3)

Figura 24. Base de datos de seguridad con mitapivat en el ensayo ACTIVATE [21].

No hubo efectos adversos relacionados con el tratamiento que llevaran a la reducción, interrupción, discontinuación de dosis o muerte en el brazo de mitapivat [21].

En el ensayo ACTIVATE-T, los resultados de seguridad fueron similares a los reportados en el estudio ACTIVATE. Los TEAEs descritos en ACTIVATE-T fueron predominantemente elevaciones de transaminasas y síntomas inespecíficos (cefalea, fatiga, náuseas), con muy pocos TEAEs grado 3 relacionados. Los TEAEs más frecuentes (de cualquier grado) fueron aumento de ALT en 10 pacientes (37%), cefalea en 10 pacientes (37%), aumento de AST en 5 pacientes (19%), fatiga en 5 pacientes

(19%) y náuseas en 5 (19%). Los TEAEs ≥ 3 relacionados con el tratamiento fueron 2, hinchazón articular en 1 paciente (4%) y amento de AST también en 1 paciente (4%). Se produjeron 3 eventos adversos serios (SAEs) en 3 pacientes, ninguno relacionado con mitapivat según los investigadores (elevación de triglicéridos, un quiste ovárico y un cólico renal). No hubo interrupciones ni discontinuaciones del tratamiento (en una paciente se redujo la dosis) ni se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento [22].

Patients, n (%)	Total (N = 27)
Any TEAE	27 (100)
Grade ≥ 3 TEAE	8 (29.6)[a]
Treatment-related TEAEs	18 (66.7)
Grade ≥ 3 treatment-related TEAEs	2 (7.4)
Serious TEAEs	3 (11.1)
Serious treatment-related TEAEs	0
TEAEs leading to discontinuation of study drug	0
TEAEs leading to dose reduction of study drug	1 (3.7)
TEAEs leading to interruption of study drug	0
TEAEs leading to death	0

Most common TEAEs (occurring in ≥ 15%)	Any grade	Grade ≥ 3
ALT increased	10 (37.0)	0
Headache	10 (37.0)	0
AST increased	5 (18.5)	1 (3.7)
Fatigue	5 (18.5)	0
Nausea	5 (18.5)	0

Figura 25. Base de datos de seguridad con mitapivat en el ensayo ACTIVATE-T [22].

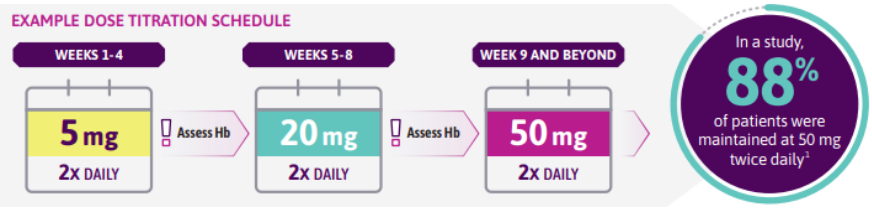
Los resultados del seguimiento a largo plazo muestran un perfil de seguridad estable en el tiempo (sin eventos nuevos relevantes) y consistente con los estudios anteriores, sin la aparición de nuevos efectos adversos. La mayoría de los efectos adversos fueron de grado 1 o 2, siendo el más común la cefalea (28,9%).

Hay que destacar que mitapivat es un inhibidor leve y reversible de la aromatasa. Por ello, los ensayos mostraron especial atención a los niveles hormonales, observándose frecuentes cambios en los mismos. En hombres se observó un aumento de los niveles de testosterona y disminución de estrona y estradiol, aunque en rango de la normalidad y reversible con la interrupción del tratamiento, mientras que en mujeres los resultados son más confusos por las variaciones fisiológicas de las hormonas sexuales durante el ciclo reproductivo y el uso de contracepción hormonal en los ensayos. No existen datos en humanos relativos al efecto de mitapivat sobre la fertilidad [19].

Otros datos en relación con la ficha técnica del medicamento

-Posología y ajustes de dosis

La semivida efectiva de mitapivat se ha estimado en aproximadamente de 3 a 6 horas. La dosis de inicio recomendada es de 5 mg vía oral/12 horas. Para aumentar gradualmente los niveles de hemoglobina y maximizar el efecto, se debe ajustar la dosis secuencialmente (5 mg dos veces al día, 20 mg dos veces al día y 50 mg dos veces al día), con aumentos secuenciales cada 4 semanas, evaluando el nivel de hemoglobina y la necesidad de transfusión antes de aumentar al siguiente nivel de dosis. Algunos pacientes pueden alcanzar y mantener niveles normales de Hb con 5 mg dos veces al día o 20 mg dos veces al día, aunque lo normal es llegar a la dosis máxima recomendada de 50 mg dos veces al día:



Mitapivat se metaboliza principalmente por CYP3A4 y es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp). Fármacos inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden disminuir o aumentar respectivamente las concentraciones plasmáticas de mitapivat, lo que podría reducir la eficacia o aumentar el riesgo de efectos secundaros como insomnio, respectivamente. También puede modificar la exposición sistémica de ciertos fármacos que son sustratos sensibles de CYP3A4, como los anticonceptivos hormonales u otros fármacos con margen terapéutico estrecho (midazolanm, carbamazepina, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus).

Mitapivat también puede inducir P-gp, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y UGT1A1 y eventualmente disminuir la exposición sistémica a los sustratos de estas enzimas. Además, presenta una solubilidad dependiente del pH, por lo que la coadministración con reductores de la acidez gástrica puede disminuir la absorción de mitapivat.

POSIBLE INTERACCIÓN	ACCIÓN
Inhibidores potentes CYP3A	Evitar co-administración
Inhibidores moderados CYP3A	Valorar dosis máxima de 20 mgr/12h
Inductores potentes CYP3A	Evitar co-administración
Inductores moderados CYP3A	Considerar alternativas. Si es necesario se puede valorar 50 mgr/12h
Sustratos UGT1A1, CYP2B6, P-gp y CYP2C	Evitar el uso concomitante con sustratos que tengan un índice terapéutico estrecho. Si la coadministración es inevitable, se debe controlar a los pacientes para detectar la pérdida del efecto terapéutico de los sustratos de estas enzimas, especialmente aquellos con un índice terapéutico estrecho.
Reductores de acidez gástrica	Si el uso concomitante de agentes reductores del ácido gástrico es inevitable, se debe controlar la eficacia reducida de mitapivat.

Figura 26. Recomendaciones según ficha técnica [22].

-Hemólisis agudas

Se ha observado hemólisis aguda con anemia posterior tras la interrupción o suspensión abrupta de mitapivat en el ensayo DRIVE en dos pacientes con dosis de 300 mgr. Se ha de evitar la suspensión brusca del tratamiento y en caso de retirada esta ha de ser gradual hasta suspender el tratamiento, si es posible [19]. Se debe suspender el tratamiento si el paciente no presenta una mejoría de la anemia con la dosis máxima recomendada, pero siempre de forma secuencial para evitar una hemólisis brusca de rebote.

4. DISCUSIÓN

La deficiencia de PK es una enzimopatía rara. Aun así, constituye la primera causa de anemia hemolítica crónica no esferocítica. Clínicamente se caracterizada por anemia hemolítica crónica, hemólisis persistente y eritropoyesis ineficaz, con una carga clínica acumulativa que no depende exclusivamente del grado de anemia. Los estudios sobre la historia natural de la enfermedad reflejan que se asocia a complicaciones relevantes a largo plazo, muchas de ellas silentes y que requieren un seguimiento activo, como la

sobrecarga férrica, afectación ósea, esplenomegalia, complicaciones cardiopulmonares y deterioro de la calidad de vida. A largo plazo estas complicaciones afectan a la calidad de vida y pueden limitar la expectativa de vida de los pacientes.

Hasta la disponibilidad de mitapivat, el manejo terapéutico se ha basado fundamentalmente en medidas de soporte, que incluyen transfusiones de concentrados de hematíes, tratamiento quelante del hierro, esplenectomía en casos seleccionados y vigilancia y tratamiento de las complicaciones conforme vayan surgiendo, sin disponer de terapias farmacológicas dirigidas al mecanismo fisiopatológico de la enfermedad.

Mitapivat constituye el primer activador alostérico de la enzima PK eritrocitaria autorizado en esta indicación y el primer tratamiento aprobado con potencial para modificar la propia fisiopatología de la enfermedad en el hematíe, en un subgrupo de pacientes adultos y cubrir una necesidad terapéutica para estos pacientes hasta ahora no cubierta.

Su posicionamiento debe valorarse a la luz de la magnitud del beneficio demostrado, la calidad de la evidencia disponible, la aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica y las incertidumbres todavía existentes, particularmente en relación con la duración del beneficio, el impacto sobre complicaciones a largo plazo y la evidencia en determinados subgrupos de pacientes.

Eficacia en pacientes no dependientes de transfusión

La eficacia y seguridad de mitapivat en adultos con deficiencia de PK se sustenta principalmente un ensayo fase 2, DRIVE PK, y en dos estudios pivotales fase III, el ensayo ACTIVATE dirigido a pacientes con enfermedad de carácter moderado sin necesidades transfusionales regulares, y en ensayo ACTIVATE-T, dirigido a pacientes con enfermedad grave y con necesidades transfusionales periódicas. Ambos disponen de estudios de extensión a largo plazo.

En adultos con deficiencia de PK sin transfusiones regulares la evidencia pivotal procede del ensayo ACTIVATE, un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. En cuanto a las características demográficas y clínicas basales. Los grupos de tratamiento del estudio ACTIVATE pueden considerarse globalmente equilibrados y la población incluida razonablemente representativa de la enfermedad evaluada. Aunque se excluyeron los pacientes con genotipos de baja respuesta, estos son infrecuentes en general.

La variable principal de eficacia, el incremento de hemoglobina respecto a la cifra basal se considera aceptable y además incorpora variables secundarias de eficacia como mejoría de diversos marcadores de hemólisis (LDH, bilirrubina indirecta, haptoglobina), marcadores de actividad eritropoyética (reticulocitos) y evaluaciones de las puntuaciones informadas por los pacientes en base a dos medidas de resultados: una sobre la evaluación del impacto de la deficiencia de la enfermedad (*pyruvate kinase deficiency impact assessment* o PKDD) y la otra consistente en un cuestionario diario sobre calidad de vida (*pyruvate kinase deficiency diary* o PKDIA). Se incluyeron pacientes con niveles de hemoglobina $\leq$ 10 gr/dl con al menos dos alelos PKLR mutados (y al menos uno de tipo missense) y se estratificó la aleatorización acorde a los niveles de hemoglobina (<8.5 o ≥ 8.5 g/dl) y de la categoría de la mutación en PKLR (missense/missense o missense/non-missense).

En este ensayo, mitapivat demostró superioridad frente a placebo en la variable principal de eficacia, definida como un incremento sostenido de hemoglobina ≥1,5 g/dL en al

menos 2 de 3 determinaciones entre las semanas 16, 20 y 24. La tasa de respuesta fue del 40% en el brazo de mitapivat frente al 0% en el brazo placebo, con una diferencia clínicamente significativa entre ambos grupos, con un valor medio (± DE) de 3,5 ± 1,4 g/dl respecto al basal. La respuesta es temprana y mantenida, y se observó en todos los subgrupos de pacientes, siendo consistentemente mayor en los pacientes tratados con mitapivat frente a placebo.

Si consideramos los pacientes que alcanzaron un incremento de hemoglobina ≥ 1 gr/dl, el porcentaje se incrementa a 62,5% de los pacientes. Además, el tratamiento se asoció a mejoría en marcadores de hemólisis y de actividad eritropoyética, así como a mejoría en las escalas específicas reportadas por los pacientes (PKDD y PKDIA), lo que refuerza la consistencia clínica del beneficio observado.

La magnitud del efecto puede considerarse relevante en una enfermedad en la que no existen alternativas farmacológicas modificadoras. La magnitud del efecto sobre la hemoglobina es clínicamente relevante y se acompaña de mejoras concordantes en marcadores de hemólisis, hematopoyesis y PROs, lo que refuerza coherencia biológica y clínica del beneficio. El hecho de que la respuesta hematológica se acompañe de mejoría en otras variables acompañantes y en resultados percibidos por los pacientes aporta solidez a la relevancia clínica del tratamiento y sugiere que el beneficio no se limita a un cambio analítico aislado. Asimismo, la respuesta se observó de forma relativamente precoz, en general se inicia en los 10 primeros días (aunque se han descrito respuestas tardías a más de 3 meses). La respuesta se mantiene estable durante los periodos de extensión, aunque se pueden producir bajadas en el nivel de hemoglobina en alguna de las evaluaciones concordante con pérdida de la respuesta (caída por debajo del 1,5 gr/dl conseguido), esta no debe considerarse como tal pues se vuelve a recuperar en evaluaciones posteriores.

No obstante, los resultados deben interpretarse teniendo en cuenta determinadas limitaciones en su aplicabilidad. La población incluida en el ensayo ACTIVATE fue reducida (80 pacientes) y seleccionada, ya que únicamente se incluyeron adultos con una concentración basal de hemoglobina <10 g/dL, sin dependencia transfusional regular y se excluyeron aquellos genotipos asociados con una baja probabilidad de respuesta al tratamiento. En consecuencia, la evidencia de eficacia es especialmente robusta para este subgrupo de pacientes, mientras que la extrapolación del beneficio a otros perfiles genéticos, a pacientes con enfermedad más leve, a pacientes pediátricos o a pacientes con características no representadas en el ensayo debe realizarse con cautela.

En relación con la durabilidad de la eficacia, la evaluación de este aspecto debe sustentarse en los datos del estudio de extensión a largo plazo (LTE) pues el periodo de seguimiento del ensayo controlado fue limitado. En la fase de extensión del ensayo fase 2 los pacientes respondedores mantuvieron la respuesta durante una mediana de 42 meses y en la fase de extensión del ACTIVATE fue de mitapivat mostró el mantenimiento de la respuesta hasta los 33,2 meses de seguimiento. La consistencia de la duración del efecto en ambos ensayos respalda la persistencia del efecto terapéutico y apoya la hipótesis de que se trata de un tratamiento de administración crónica con un efecto sostenido en el tiempo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se trata de fases no controladas en la que todos los pacientes reciben mitapivat, y la evidencia de la eficacia pierde robustez.

Más allá de los objetivos primarios para los que fueron diseñados los ensayos clínicos, se han publicado diversos subanálisis que sugieren beneficios clínicos adicionales de mitapivat en pacientes con déficit de piruvato quinasa.

En primer lugar, se ha planteado que algunos pacientes que no alcanzan el criterio de respuesta establecido en los ensayos (incremento de hemoglobina ≥1,5 g/dL) podrían, aun así, experimentar un beneficio clínico. En este sentido, análisis derivados del estudio ACTIVATE muestran que, tras 24 semanas de tratamiento, pueden observarse mejorías en marcadores de hemólisis (bilirrubina indirecta, LDH y haptoglobina) y de actividad eritropoyética (recuento de reticulocitos), incluso en ausencia de respuesta según el *end-point* primario [25]. Estos hallazgos son biológicamente plausibles y podrían reflejar situaciones observadas en la práctica clínica habitual. Sin embargo, las diferencias reflejadas en los marcadores de hemólisis/eritropoyesis en el subgrupo "no respondedores de Hb" son cambios medios en bilirrubina indirecta, haptoglobina, LDH y reticulocitos sin contraste estadístico reportado por lo que no es posible afirmar significación estadística y debe interpretarse como señal exploratoria/post hoc.

En la misma línea, también se ha sugerido que pacientes con incrementos de hemoglobina $\geq$ 1 g/dL, pero inferiores al umbral de ≥1,5 g/dL, podrían obtener un beneficio clínicamente relevante. En un subanálisis de ACTIVATE, este subgrupo (62,5% de los pacientes tratados con mitapivat) presentó mejoras en la concentración de Hb, acompañadas de una reducción de los marcadores de hemólisis y de mejoras en las escalas específicas de calidad de vida PKDD y PKDIA [26]. Estos resultados respaldan la idea de que la respuesta clínica podría no quedar plenamente reflejada por el punto de corte definido para el objetivo primario. Sin embargo, los resultados no pueden considerarse estadísticamente significativos, porque no se reportan comparaciones estadísticas frente a placebo, y el periodo LTE es abierto y sin control. Lo que se muestra son estimaciones descriptivas. Las mejorías en PKDD −7.2 (IC95% −11.1 a −3.2) y PKDIA −7.3 (IC95% −10.8 a −3.8) a la semana 108 reflejan que el cambio medio dentro del grupo, pero sin prueba de significación comparativa ni efecto causal (especialmente al mezclar ACTIVATE+LTE y seleccionar respondedores ≥1.0 g/dL).

Otros subanálisis de ACTIVATE sugieren además que mitapivat podría reducir la necesidad de transfusiones ocasionales en pacientes no regularmente transfundidos ante situaciones agudas [27]. Sin embargo, la evidencia disponible es limitada debido al escaso número de eventos y al corto periodo de seguimiento (2/40 [5%] pacientes tratados con mitapivat frente a 7/39 [18%] con placebo durante 24 semanas), sin que se realizara un análisis comparativo formal. En consecuencia, estos resultados deben interpretarse con cautela.

Asimismo, se han comunicado datos exploratorios procedentes de los estudios DRIVE y ACTIVATE en pacientes con hemoglobina basal $\geq$ 10 g/dL, en los que se observaron incrementos de esta y una reducción de los marcadores de hemólisis [28]. No obstante, el reducido tamaño muestral (aproximadamente 10 pacientes) limita la solidez de estas observaciones, aunque aporta apoyo adicional a la hipótesis de que un único punto de corte de hemoglobina podría no captar todo el espectro del beneficio clínico del fármaco.

Si que revisten especial interés los subanálisis centrados en la homeostasis del hierro y la sobrecarga férrica, ámbitos que requieren seguimientos prolongados para valorar adecuadamente el impacto del tratamiento. Los datos combinados de ACTIVATE y su extensión a largo plazo (LTE) muestran mejorías precoces y sostenidas en marcadores de eritropoyesis ineficaz y de regulación del metabolismo del hierro, como la hepcidina, la eritroferrona y el receptor soluble de transferrina, junto con una reducción progresiva

de la concentración de hierro hepático (LIC) evaluada mediante resonancia magnética. Estos hallazgos aportan una señal consistente de potencial relevancia clínica [29-31]. Sin embargo, aunque hay claramente diferencias, carecemos de análisis comparativo y de significación estadística, no puede concluirse superioridad de mitapivat frente a placebo y entra dentro de la categoría de análisis exploratorio/post hoc por el LTE abierto. En pacientes que experimentan una reducción de la carga transfusional también se ha descrito una disminución de la sobrecarga de hierro [31, 32]. Sin embargo, en ausencia de un grupo comparador, no es posible discernir en qué medida este efecto es atribuible a la menor exposición transfusional o a un posible efecto farmacológico directo de mitapivat sobre el metabolismo del hierro, por lo que esta hipótesis debe interpretarse con prudencia.

En relación con la salud ósea [33, 34], la evidencia disponible procede principalmente de análisis descriptivos sin grupo control y sin comparaciones formales (ni frente a placebo ni frente a cambio esperado) aunque con periodos prolongados de seguimiento. En consecuencia, no puede establecerse con certeza si mitapivat estabiliza o mejora la pérdida de densidad mineral ósea (DMO). No obstante, existe una base biológica que respalda esta posibilidad, dada su capacidad para reducir la hemólisis, modular la eritropoyesis ineficaz y mejorar la homeostasis del hierro.

Por último, es importante destacar la mejoría de la calidad de vida en base a resultados reportados por los pacientes (PROs). Estos resultados derivan de análisis realizados en los estudios de extensión a largo plazo (LTE) de ACTIVATE y ACTIVATE-T [35]. Mitapivat mejora de forma significativa los PROs específicos de la enfermedad (síntomas e impacto funcional) en pacientes no transfundidos frente a placebo a las 24 semanas y muestra mantenimiento de la mejoría (análisis descriptivo) hasta aproximadamente 84 semanas en la fase de extensión abierta sin comparativo, por lo que la evidencia para HRQoL es moderada-alta en el corto plazo y limitada a largo plazo con más del 50% de los pacientes alcanzando cambios clínicamente significativos MCIC (*minimal clinically important change*) en ambas escalas a largo plazo (PKDD-score y PKDIA-score) [35]. Igualmente se ha comunicado que mitapivat reduce la interferencia de la enfermedad en el rendimiento laboral/escolar (ítem único de la PKDIA) en adultos con déficit de PK, con mejoría ya a la semana 24 frente a placebo y mantenimiento en la extensión a largo plazo (análisis post hoc, descriptivo). Los resultados relevantes para los PROs globales (PKDD y PKDIA) en ACTIVATE, donde mitapivat mostró diferencias estadísticamente significativas vs placebo a semana 24 (PKDD p=0.02; PKDIA p=0.04). Sin embargo, no se puede afirmar significación estadística para los análisis de extensión (LTE) ni para la variable de interferencia trabajo/escuela, porque se reportan resultados descriptivos [36].

Eficacia en pacientes dependientes de transfusión

La evidencia en pacientes adultos dependientes de transfusión con deficiencia de PK procede del ensayo ACTIVATE-T, un estudio abierto, de un solo brazo, en el que la eficacia de mitapivat se evaluó frente a la carga transfusional histórica del propio paciente y de su fase de extensión LTE. En este estudio, un 37% (10/27) de los pacientes alcanzó el objetivo principal de reducción ≥33% de la carga transfusional, y un 22% (6/27) logró independencia transfusional [22]. El *end-point* primario (reducción ≥33% de la carga transfusional vs la carga histórica individual) fue estadísticamente significativo (37%, 10/27; p=0.0002), pero se trata de un estudio de un solo brazo (sin comparador concurrente), por lo que la significación es frente a un valor preespecificado (transfusiones históricas) y no frente a placebo. Estos resultados son clínicamente relevantes, ya que se trata de una enfermedad rara, de pacientes con elevada carga

asistencial y riesgo de complicaciones asociadas a la exposición transfusional crónica, como la sobrecarga de hierro.

Los resultados de la fase de extensión LTE sugieren que la respuesta se mantiene a largo plazo (hasta 38 meses; mediana de duración de respuesta libre de transfusión 33,4 meses en los pacientes libres de transfusión), lo cual es clínicamente muy relevante para carga asistencial y para la sobrecarga férrica. Sin embargo, la interpretación de la magnitud del beneficio en este subgrupo debe realizarse con mayor cautela que en el escenario de los pacientes no dependientes de transfusión. La ausencia de un grupo comparador, el escaso número de pacientes analizado, el carácter abierto del ensayo y la utilización del historial transfusional previo como referencia introducen una incertidumbre metodológica y limitan la certeza de la evidencia. Puede haber factores como la variabilidad en los umbrales transfusionales, la práctica clínica local, la evolución natural de la enfermedad o la regresión a la media que podrían influir en los resultados observados. Por ello, aunque los hallazgos apoyan la actividad y beneficio clínico de mitapivat en pacientes transfusión-dependientes, el nivel de evidencia es inferior al disponible para pacientes no dependientes de transfusión y su posicionamiento debe ser más prudente.

Relevancia del beneficio clínico, más allá de la mejoría de la hemoglobina

La carga de la enfermedad en los pacientes con deficiencia de PK no se explica únicamente por la mejoría del nivel de hemoglobina, sino también por la mejoría del síndrome hemolítico crónico, de la eritropoyesis ineficaz y por tanto de las complicaciones sistémicas derivadas de estas. Los datos exploratorios procedentes de los estudios de extensión y de diversos subanálisis sugieren que el tratamiento continuado con mitapivat podría asociarse a una mejoría del síndrome hemolítico crónico (bilirrubina indirecta, LDH, haptoglobina), de la homeostasis férrica y eritropoyesis ineficaz (hepcidina, eritroferrona, receptor soluble de la transferrina). Esto se traduce en efectos favorables descritos en las concentraciones de hierro hepático medido por resonancia (LIC) y estabilización de T-scores en las densitometrías, lo que puede repercutir en un mejor control y menor desarrollo de las complicaciones crónicas (sobrecarga férrica, alteraciones oseas, etc).

Por tanto, uno de los aspectos de interés de mitapivat es que los beneficios observados no se limitan a la respuesta hematológica, sino que sugieren que se acompañan de mejoría de otros parámetros y de variables relacionadas con complicaciones crónicas como la sobrecarga férrica o la densidad mineral ósea.

Desde un punto de vista fisiopatológico, estos hallazgos son plausibles y coherentes con la reducción de la hemólisis, la mejoría de la eritropoyesis y la disminución de la necesidad transfusional.

No obstante, la evidencia sobre el impacto en la sobrecarga férrica, en la densidad mineral ósea y parte de los resultados de calidad de vida a largo plazo proceden fundamentalmente de subanálisis *post hoc* y análisis de extensión abiertos, de seguimiento corto, y con el consiguiente riesgo de sesgo de selección y sobreestimación del efecto.

En consecuencia, estos resultados refuerzan la plausibilidad sobre un efecto modificador de la enfermedad, pero no permiten establecer con certeza un beneficio demostrado sobre las complicaciones a largo plazo ni sobre la historia natural de la enfermedad en sentido estricto.

Calidad de vida y resultados percibidos por el paciente

La mejoría en calidad de vida y síntomas constituye un elemento de especial valor en los pacientes con déficit de PK tratados con mitapivat. La fatiga, la intolerancia al esfuerzo, la ictericia y la repercusión funcional forman parte central de lo reportado por los pacientes. En ACTIVATE, mitapivat se asoció a mejoría en las escalas específicas PKDD y PKDIA frente a placebo a las 24 semanas, y los datos de extensión sugieren que esta mejoría puede mantenerse a largo plazo pues los análisis LTE sugieren que >50% alcanzan cambios clínicamente significativos en PKDD/PKDIA a largo plazo, lo que respalda relevancia funcional y que el beneficio sobre los síntomas y sobre el impacto funcional de la enfermedad se mantienen. No obstante, al tratarse de extensiones abiertas, existe un potencial riesgo de sesgo.

Estos resultados apoyan la relevancia clínica del beneficio, especialmente en una enfermedad rara donde la carga de síntomas y la afectación de la actividad diaria no siempre se reflejan adecuadamente en la cifra de hemoglobina. Sin embargo, como ocurre en otros escenarios de extensión, la interpretación de los resultados a largo plazo debe ser prudente por la naturaleza abierta de los estudios, el posible sesgo de expectativa y la retención preferente de pacientes respondedores o tolerantes al tratamiento. Aun así, la consistencia entre la mejoría hematológica, la reducción de hemólisis y los resultados reportados por los pacientes refuerza el valor global del tratamiento.

Seguridad y balance beneficio-riesgo

El perfil de seguridad de mitapivat puede considerarse globalmente favorable y manejable. En el conjunto del programa clínico, la mayoría de los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve o moderada. Los acontecimientos adversos más frecuentes incluyeron cefalea, náuseas, insomnio, fatiga y elevación de transaminasas. En el estudio ACTIVATE, la incidencia global de acontecimientos adversos emergentes con el tratamiento fue similar a la observada con placebo (TEAEs globales 88% vs 90%), y sin eventos que obligaran a reducción, interrupción, discontinuación o fallecimientos en relación con mitapivat. En ACTIVATE-T, la frecuencia de acontecimientos adversos fue elevada describiéndose en todos los pacientes (27/27, 100% de TEAEs). Las más comunes fueron elevación de ALT en el 37% (10/27) y cefalea 37% (10/27). Hubo que reducir dosis en un paciente (3,7%) y no hubo interrupciones ni discontinuaciones por TEAE ni muertes. El perfil de seguridad en general se describe como consistente con la experiencia previa y no se identificaron nuevas señales de seguridad relevantes.

Pese a ello, el tamaño limitado de la base de datos de seguridad y el escaso tamaño muestral, especialmente en los pacientes transfundidos parecen ser más frecuentes los TEAEs, obliga a interpretar con prudencia la tolerabilidad a largo plazo y la posibilidad de acontecimientos infrecuentes o raros. Además, determinados aspectos deben ser considerados de forma específica en la práctica clínica: la elevación de transaminasas, más frecuente en pacientes transfusión-dependientes, la necesidad de retirada gradual del tratamiento para evitar episodios de hemólisis aguda tras suspensión brusca, el potencial de interacciones farmacológicas derivadas del metabolismo por CYP3A4 y de su efecto inductor/inhibidor sobre otras vías metabólicas y la inhibición leve de la aromatasa, con cambios hormonales descritos durante el desarrollo clínico, aunque en rango dentro de la normalidad y sin traducción clínica claramente establecida hasta la fecha.

Por tanto, los datos de seguridad apoyan tolerabilidad general, pero se debe remarcar que:

-El tamaño muestral limita detectar eventos raros.
-La necesidad de monitorización hepática por elevaciones de transaminasas especialmente en pacientes transfundidos.
-El riesgo de hemólisis aguda tras retirada brusca que precisa retirada escalonada.
-En pacientes con comorbilidades endocrinas u oseas es recomendable vigilancia especial debido a posibles cambios hormonales por su efecto de inhibición leve de aromatasa. Los datos de seguimiento mediante densitometrías no apoyan que haya un deterioro relevante de la DMO en el seguimiento de los pacientes con mitapivat, pero dado que son resultados exploratorios en análisis de seguimiento, se debe mantener la vigilancia sobre posibles efectos a nivel óseo en los pacientes tratados con mitapivat.

En conjunto, el balance beneficio-riesgo parece favorable en la población adulta con deficiencia de PK y probabilidad genética de respuesta, especialmente en el escenario no dependiente de transfusión, donde la eficacia se sustenta en un ensayo controlado frente a placebo y el perfil de seguridad no muestra desequilibrios relevantes frente a este. En pacientes dependientes de transfusión, el balance también puede considerarse positivo en pacientes seleccionados, aunque el mayor grado de incertidumbre sobre la magnitud del beneficio y la limitada experiencia acumulada aconsejan un uso más condicionado y monitorizado.

Incertidumbres y limitaciones de la evidencia

La evidencia disponible para mitapivat presenta fortalezas relevantes, entre ellas la existencia de un ensayo pivotal aleatorizado y controlado con placebo en pacientes no dependientes de transfusión, la consistencia del efecto en distintos ámbitos clínicos y la disponibilidad de seguimiento prolongado en estudios de extensión. No obstante, persisten incertidumbres importantes que deben ser consideradas en el posicionamiento terapéutico.

En primer lugar, el tamaño muestral del desarrollo clínico es reducido, circunstancia esperable en una enfermedad rara, pero que limita la precisión de las estimaciones y la capacidad para detectar diferencias en subgrupos o acontecimientos adversos infrecuentes. En segundo lugar, la duración del periodo controlado en los ensayos pivotales es relativamente corta para una enfermedad crónica y no permite establecer con certeza el impacto del tratamiento sobre eventos clínicamente relevantes a largo plazo, como sobre las complicaciones crónicas de la enfermedad o la supervivencia. En tercer lugar, la evidencia en pacientes transfusión-dependientes se basa en un estudio no aleatorizado, lo que reduce el grado de certeza. Por último, la aplicabilidad de los resultados fuera de la población estudiada es limitada, especialmente en pacientes con genotipos no representados, considerados de baja respuesta.

Consideraciones para el posicionamiento terapéutico

A la luz de la evidencia disponible, mitapivat debe considerarse una terapia dirigida para un subgrupo definido de pacientes adultos con deficiencia de PK que conforman la mayoría del espectro de la enfermedad, aunque no una opción generalizable a toda la población con la enfermedad.

El mayor nivel de evidencia se sitúa en pacientes adultos no dependientes de transfusión, con anemia clínicamente relevante (hemoglobina $\leq$ 10 gr/dl) y al menos una

mutación de tipo *missense* en el gen PKLR, que representan la población del ensayo pivotal ACTIVATE. Mitapivat se sitúa con menor evidencia en pacientes adultos con déficit de PK que reciben transfusiones regulares y que no tienen dos mutaciones *non-missense,* independientemente del estado de esplenectomía, para reducir la carga de transfusión.

Dado que los ensayos pivotales excluyeron genotipos con baja probabilidad de respuesta (homocigotos *non-missense* y homocigosis R479H), el posicionamiento, y de acuerdo con las guías de consenso actuales, debe incorporar criterios genéticos.

Mitapivat debe posicionarse como una opción terapéutica preferente en pacientes adultos con déficit de PK no dependientes de transfusión que presenten anemia y criterios clínicos de carga de enfermedad, independientemente del estado de la esplenectomía, siempre que exista una probabilidad razonable de respuesta en función del perfil genético, para mejorar la hemoglobina y HRQoL.

En pacientes transfusión-dependientes, mitapivat puede considerarse una alternativa terapéutica en pacientes seleccionados, cuando el objetivo clínico sea reducir la carga transfusional, si bien su uso debe acompañarse de criterios explícitos de evaluación de respuesta, continuidad y suspensión del tratamiento.

El tratamiento se debe suspender y volver a recibir el mejor tratamiento de soporte en pacientes con que no responden a mitapivat (ya sea en incremento del nivel de hemoglobina o en reducción transfusional). Sin embargo, se puede justificar una recomendación condicional de continuar tratamiento en pacientes que sin alcanzar el umbral primario de respuesta se evidencia un beneficio clínico integral (mejoría de la anemia, mejoría de la hemólisis, sobrecarga férrica, calidad de vida), siempre evitando la “inercia terapéutica” sin evidencia de efecto.

Asimismo, en la práctica clínica parece razonable que la decisión de mantener el tratamiento no se base exclusivamente en el cumplimiento estricto del criterio primario de respuesta hematológica del ensayo pivotal, sino en una valoración integral del beneficio clínico, que incluya evolución de la hemoglobina, marcadores de hemólisis, carga transfusional, síntomas y calidad de vida. No obstante, esta aproximación debe ir acompañada de criterios de reevaluación bien definidos para evitar la continuación del tratamiento en ausencia de beneficio objetivable.

5. CONCLUSIONES Y PROPUESTA DE POSICIONAMIENTO

Mitapivat es el primer tratamiento oral dirigido aprobado para adultos con anemia por déficit de PK y el primer fármaco con capacidad potencial para modificar la fisiopatología de esta enfermedad. La evidencia disponible demuestra un beneficio clínicamente relevante en pacientes adultos con déficit de PK no dependientes de transfusión y con al menos una mutación missense en PKLR, en los que mitapivat incrementa de forma significativa la hemoglobina, mejora parámetros de hemólisis y de actividad eritropoyética, y se asocia a mejoría en resultados reportados por los pacientes. En este subgrupo, el balance beneficio-riesgo puede considerarse favorable y la calidad de la evidencia es la más sólida del programa clínico, al sustentarse en un ensayo fase III aleatorizado y controlado con placebo.

En pacientes adultos con déficit de PK dependiente de transfusión, mitapivat ha mostrado resultados clínicamente relevantes en términos de reducción de la carga e

independencia transfusionales en una proporción de pacientes, si bien el grado de certeza de la evidencia es menor, al proceder de un estudio abierto no aleatorizado. En este contexto, el tratamiento puede considerarse una opción terapéutica en pacientes seleccionados, pero con un posicionamiento más condicionado, con criterios explícitos de respuesta y reevaluación estrecha.

Los datos disponibles sugieren además un posible beneficio sobre complicaciones crónicas de la enfermedad, como la sobrecarga férrica, la homeostasis del hierro, la densidad mineral ósea y la calidad de vida a largo plazo. Sin embargo, esta evidencia procede principalmente de estudios de extensión y subanálisis post-hoc, por lo que debe considerarse complementaria y no concluyente a efectos de posicionamiento terapéutico.

En conjunto, mitapivat se posiciona como:

-Opción preferente en pacientes adultos con anemia por déficit de PK no dependientes de transfusión, con genotipo elegible (al menos una mutación *missense* en PKLR y sin genotipos de baja probabilidad de respuesta) y/o con carga clínica relevante atribuible a la enfermedad.

-Opción preferente en pacientes adultos con déficit de PK que reciben transfusiones de concentrados de hematíes de forma regular, con genotipo elegible, siempre en el marco de una valoración individualizada, y preferentemente antes de elegir la esplenectomía.

Dadas las limitaciones de la evidencia actual, especialmente en pacientes transfusión-dependientes y en relación con el impacto a largo plazo sobre complicaciones orgánicas, es deseable disponer de datos adicionales de seguimiento en práctica clínica en vida real y de mayor duración que permitan definir con mayor precisión el perfil de paciente con mayor probabilidad de beneficio clínico y el posicionamiento terapéutico de mitapivat.

Mitapivat debe posicionarse en pacientes adultos con déficit de PK como la primera terapia oral modificadora de la enfermedad para un subgrupo genéticamente definido, con beneficio clínico demostrado sobre la anemia, hemólisis y PROs, con potencial impacto sobre las complicaciones crónicas (sobrecarga férrica, complicaciones oseas) y un perfil de seguridad globalmente favorable. Las principales limitaciones son el tamaño muestral limitado, los estudios de extensión no controlados y la evidencia menos robusta en pacientes transfusión-dependientes.

6. REFERENCIAS

1. Al-Samkari H, Van Beers EJ, Kuo KHM, et al. The variable manifestations of disease in pyruvate kinase deficiency and their management. Haematologica 2020; 105: 2229–39.+B1:B37
2. Morado M, Villegas AM, de la Iglesia S, et al. Consensus document for the diagnosis and treatment of pyruvate kinase deficiency. Med Clin (Barc). 2021 Sep 10;157(5): 253.e1-253.e8.
3. Bianchi P, Fermo E. Molecular heterogeneity of pyruvate kinase deficiency. Haematologica 2020; 105: 2218–28.
4. Grace RF, Barcellini W. Management of pyruvate kinase deficiency in children and adults. Blood. 2020 Sep 10;136(11):1241-1249. doi: 10.1182/blood.2019000945. PMID: 32702739.
5. Grace RF, Bianchi P, van Beers EJ, et al. Clinical spectrum of pyruvate kinase deficiency: data from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study. Blood 2018; 131: 2183–92.
6. Al-Samkari H, van Beers EJ, Morton DH, et al. Characterization of the severe phenotype of pyruvate kinase deficiency. Am J Hematol 2020; 95: e281–85.
7. Glenthøj A, Grace RF, Lander C, et al. Comorbidities and complications in adult and paediatric patients with pyruvate kinase deficiency: Analysis from the Peak Registry. Br J Haematol. 2024 Aug;205(2):613-623. doi: 10.1111/bjh.19601. Epub 2024 Jun 21. PMID: 39118415.
8. Al-Samkari H et al. Bone Mineral Density Remains Stable in Pyruvate Kinase Deficiency Patients Receiving Long-Term Treatment with Mitapivat. Blood 2021; 138 (Supplement 1): 924
9. Al-Samkari H, Shehata N, Bianchi P, et al. Diagnosis and management of pyruvate kinase deficiency: international expert guidelines. Lancet Haematol. 2024;11:e228–e239,
10. Al-Samkari H, van Beers EJ, Morton DH, et al. Characterization of the severe phenotype of pyruvate kinase deficiency. Am J Hematol 2020; 95: e281–85.
11. Al-Samkari H, van Beers EJ, Morton DH, et al. Health-related quality of life and fatigue in children and adults with pyruvate kinase deficiency. Blood Adv 2022; 6: 1844–53.
12. Grace RF, Cohen J, Egan S, et al. The burden of disease in pyruvate kinase deficiency: patients' perception of the impact on health-related quality of life. Eur J Haematol 2018; 101: 758–65.
13. Higa S, Keapoletswe K, Cirneanu L, Hagenaars S, Li J, Zagadailov E. The clinical characteristics and overall survival of patients with pyruvate kinase deficiency in the UK: a real-world study. HemaSphere 2023; 7: e011395.
14. Zagadailov E, Boscoe A, Garcia-Horton V, et al. Mortality among veterans with a diagnosis of pyruvate kinase (pk) deficiency: a real-world study using US Veterans Health Administration Data. Blood 2020; 136 (suppl 1): 24–25 (abstr).
15. Siciliano A, D'Alessandro A, Matte A, et al. Mitapivat metabolically reprograms human β-thalassemic erythroblasts, increasing their responsiveness to oxidation. Blood Adv. 2025 Jun 10;9(11):2818-2830.
16. Kung C, Hixon J, Kosinski PA, et al. AG-348 enhances pyruvate kinase activity in red blood cells from patients with pyruvate kinase deficiency. Blood. 2017 Sep 14;130(11):1347-1356.
17. Rab MAE, Van Oirschot BA, Kosinski PA, et al. AG-348 (Mitapivat), an allosteric activator of red blood cell pyruvate kinase, increases enzymatic activity, protein stability, and ATP levels over a broad range of PKLR genotypes. Haematologica. 2021 Jan 1;106(1):238-249.
18. Yang H, Merica E, Chen Y, et al. Phase I Single and Multiple-Ascending-Dose Randomized Studies of the Safety, Pharmacokinetics, and Pahrmacodynamics og AG-348, a Fisrt-in-Class Allosteric Activator os Pyruvate Kinase R, in Healthy Volunteers. Clininal Pharmacology in Drug development 2019, 8(2) 246-259.
19. Grace RF, Rose C, Layton DM, et al. Safety and Efficacy of Mitapivat in Pyruvate Kinase Deficiency. N Engl J Med. 2019; 381:933-944.
Grace RF, Layton DM, Galactéros F, et al. EP1561. Mitapivat (AG-348) long-term safety and efficacy in pyruvate kinase deficiency: 3-year results of the drive PK study. Paper presented at: 25th Virtual Congress of the European Hematology Association; 2020 June 11-21.
21. Al-Samkari H, Galactéros F, Glenthøj A, et al. Mitapivat versus Placebo for Pyruvate Kinase Deficiency. N Engl J Med. 2022 Apr 14;386(15):1432-1442.
22. Glenthøj A, et al. Mitapivat in adult patients with pyruvate kinase deficiency receiving regular transfusions (ACTIVATE-T): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2022 Oct;9(10):e724-e732.

23. Grace RF, et al. Long-Term Hemoglobin Response and Reduction in Transfusion Burden Are Maintained in Patients with Pyruvate Kinase Deficiency Treated with Mitapivat. Blood 2022; 140 (Supplement 1): 5313–5315.
24. Grace RF, et al. Durability of Hemoglobin Response and Reduction in Transfusion Burden is Maintained Over Time in Patients With Pyruvate Kinase Deficiency Treated with Mitapivatin a Long-Term Extension Study. Blood 2021; 138 (Supplement 1): 848.
25. Hanny Al-Samkari et al. Mitapivat Improves Markers of Hemolysis and Erythropoiesis in Patients with Pyruvate Kinase Deficiency Irrespective of Hemoglobin Response. Blood 2022; 140 (Supplement 1): 8159–8160
26. Hanny Al-Samkari, MD et al. Clinically relevant hemoglobin response in adults with pyruvate kinase deficiency treated with mitapivat – A sub-analysis of the ACTIVATE trial. EHA 2023 Annual Meeting. P1473.
27. Hanny Al-Samkari, MD et al. Mitapivat decreases the need for transfusions secondary to poorly tolerated anemia and acute events compared to placebo in patients with pyruvate kinase deficiency who are not regularly transfused. EHA 2022 Annual Meeting. P1573.
28. Rachel FG et al. Mitapivat efficacy in adults with pyruvate kinase deficiency and baseline hemoglobin levels >10 g/dL. EHA 2023 Annual Meeting. P1477.
29. Van Beers E et al. Mitapivat Improves Ineffective Erythropoiesis and Reduces Iron Overload in Patients with Pyruvate Kinase Deficiency. Blood 2021; 138 (Supplement 1): 2005.
30. Van Beers E et al. Mitapivat Improves Iron Overload in Patients with Pyruvate Kinase Deficiency. Blood 2022; 140 (Supplement 1): 2460–2462
31. Van Beers EJ et al. Mitapivat improves ineffective erythropoiesis and iron overload in adult patients with pyruvate kinase deficiency. Blood Adv. 2024 Feb 8:bloodadvances.2023011743.
32. Van Beers E et al. Mitapivat improves iron overload in patients with pyruvate kinase deficiency who are regularly transfused. EHA 2023 Annual Meeting. P1497.
33. Al-Samkari H et al. Bone Mineral Density Remains Stable in Pyruvate Kinase Deficiency Patients Receiving Long-Term Treatment with Mitapivat. Blood 2021; 138 (Supplement 1): 924
34. Al-Samkari H, Grace RF, Glenthøj A, et al. Bone mineral density in adult patients with pyruvate kinase deficiency on long-term mitapivat treatment. Haematologica. 2024 Mar 1;109(3):963-967.
35. Kuo KHM, Grace RF, Beers EJV et al. Long-term improvements in patient-reported outcomes in patients with pyruvate kinase deficiency treated with mitapivat. Blood (2022) 140 (Supplement 1): 1223–1225.
36. Rothman JA, Patel P, Zhao J, et al. Mitapivat Treatment Reduces Levels of Interference in Work/School Activity for Adult Patients with Pyruvate Kinase Deficiency. Blood (2023) 142 (Supplement 1): 2365.
37. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pyrukynd-epar-product-information_en.pdf