



DECIMA GIORNATA FIORENTINA DEDICATA AI PAZIENTI
CON MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE

Aula VIOLA

Mastocitosi Sistemica: i nuovi farmaci

Francesca Crupi

Mastocitosi - terapia convenzionale

Indolente

Evitare trigger
Anti-istaminici H1 e H2
Cromoglicato
PUVA
Bisfosfonati

In caso di fallimento, possibile tentare terapia citoriduttiva o arruolamento in trial clinico

Avanzata

Terapia citoriduttiva

In caso di fallimento, considerare protocollo clinico e HSCT

Terapia citoriduttiva

➤ Farmaci convenzionali

Interferone α



Funzione immunomodulatoria, può determinare disturbi simil influenzali, meglio tollerato nella formulazione pegilata con aumento della durata



Cladribina



chemioterapico convenzionale, utile per avere una risposta rapida.
Può determinare immunodepressione



Terapia citoriduttiva

➤ Inibitori di KIT

Midostaurina



Inibitore di KIT e altri recettori,
attivo contro KIT D816V



Imatinib



Inibitore chinasi di BCR-ABL, ma
attivo anche contro altre chinasi.
Indicato solo nei pazienti **SENZA**
mutazione di **KIT D816V**



Avapritinib

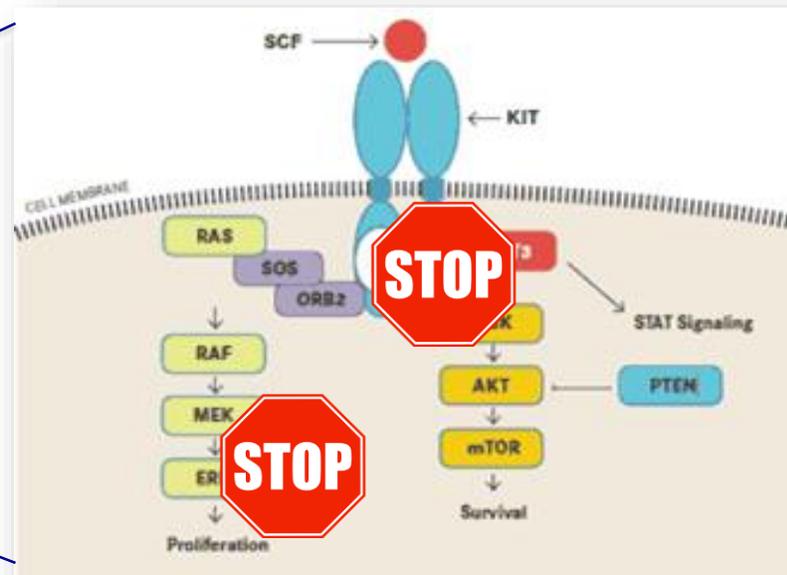
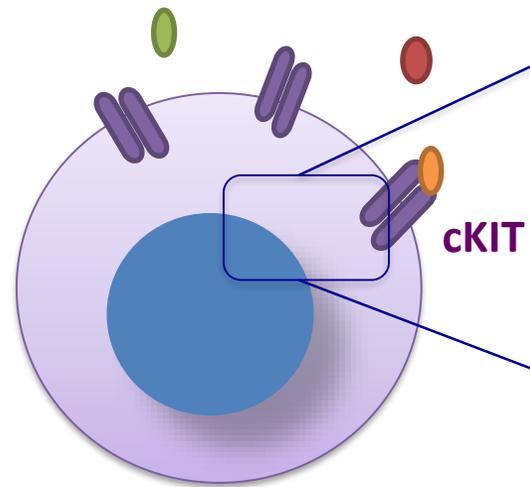


Inibitore selettivo e potente di KIT,
attivo contro cKIT D816V, approvato
in seconda linea di terapia



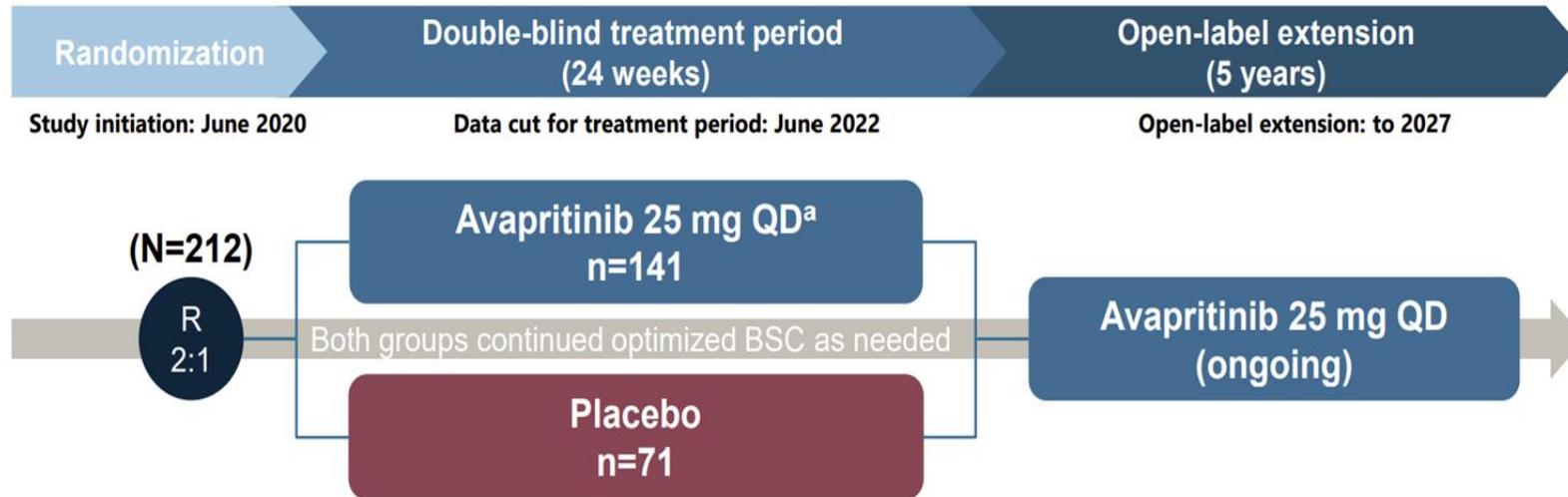
INIBITORI SELETTIVI DI KIT D816V NELLA MASTOCITOSI SISTEMICA

Mastocita



AVAPRITINIB NELLA MASTOCITOSI SISTEMICA INDOLENTE

PIONEER TRIAL



AVAPRITINIB 25 mg al giorno



AVAPRITINIB NELLA MASTOCITOSI SISTEMICA INDOLENTE

PIONEER TRIAL

Criteria di elegibilità:

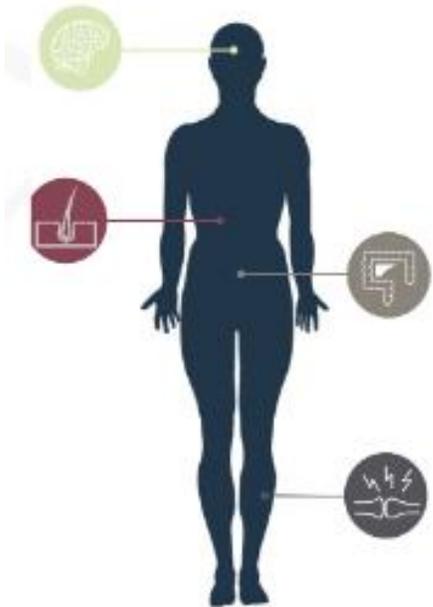
- Diagnosi di Mastocitosi Sistemica indolente
- Sintomi da mediatore **severi e non controllati** da almeno 2 farmaci antimediatore



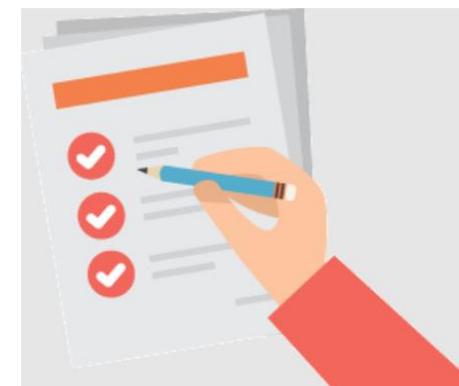
Richiesto un punteggio minimo ≥ 28 in questionari eseguiti giornalmente dal paziente per almeno 14 giorni



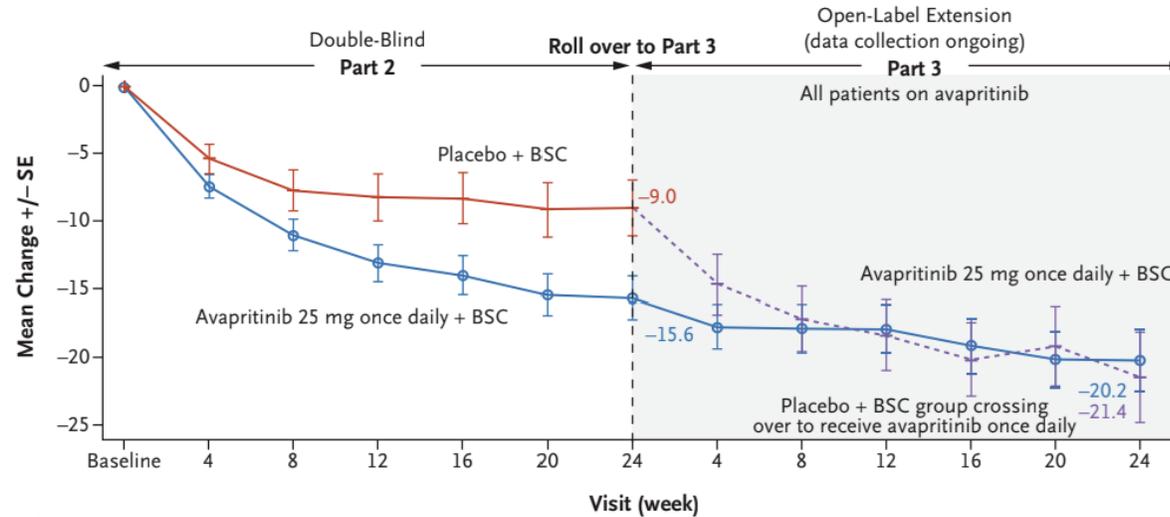
ISM Symptom
Abdominal pain
Diarrhea
Nausea
Spots
Itching
Flushing
Brain Fog
Headache
Dizziness
Bone pain
Fatigue



COMUNE IN MOLTI TRIAL PER ISM



AVAPRITINIB NELLA MASTOCITOSI SISTEMICA INDOLENTE



Number of Patients

Avapritinib + BSC	139	137	135	135	137	136	133	123	106	91	76	70	60
Placebo + BSC	71	71	71	68	67	66	66	60	51	41	39	33	26

Avapritinib 25 g die in pz ISM con sintomi severi
APPROVAZIONE FDA E EMA (NO AIFA)



Obiettivo Primario:

Miglioramento significativo e prolungato dei sintomi da mediatore nei pazienti trattati



Obiettivi secondari:

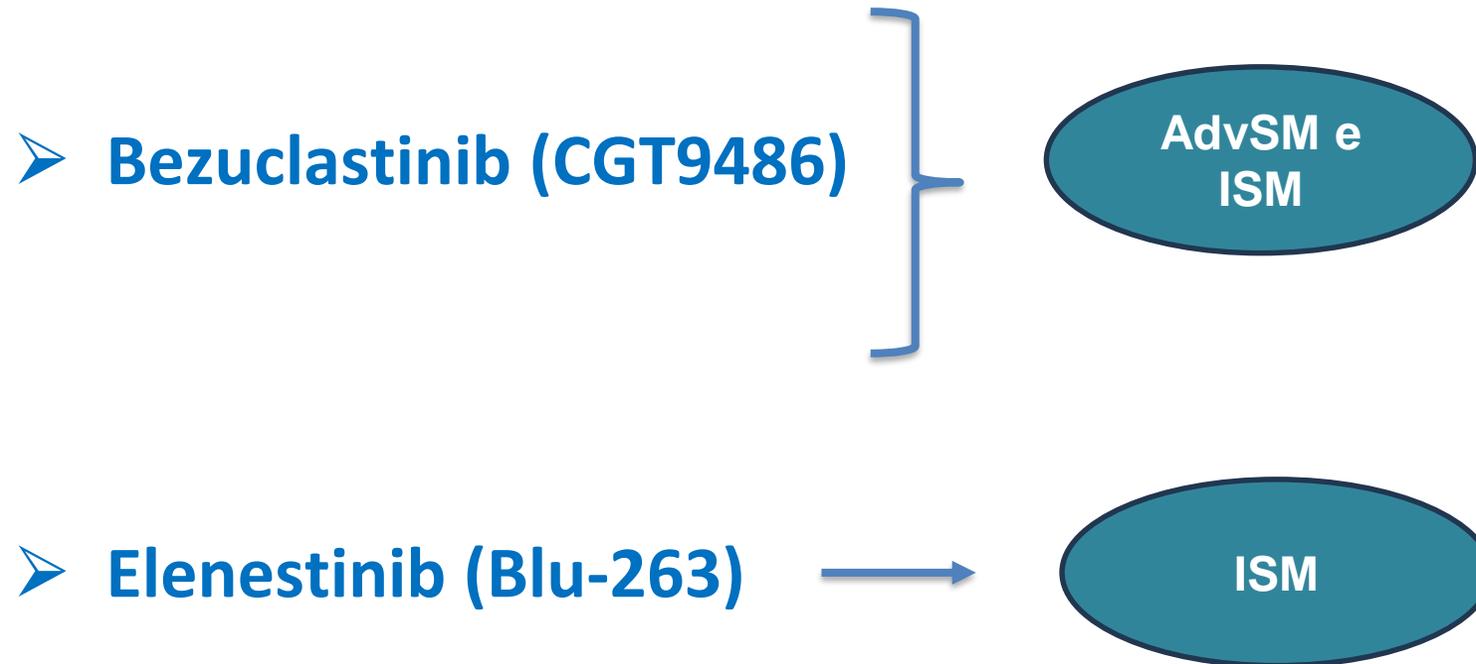
Riduzione >50% dei livelli di

- ✓ Triptasi sierica
- ✓ VAF KIT D816V
- ✓ Infiltrato mastocitario nel midollo

**Quali altri Inibitori
di KIT D816V?**



2024: i nuovi farmaci



Che cos'è uno studio clinico?

Uno studio clinico (*clinical trial*) è una ricerca medica condotta con lo scopo di raccogliere dati sulla **SICUREZZA** e sull'**EFFICACIA** di nuovi farmaci.

Si distinguono due tipi di studi clinici



Sperimentali
(o
interventistici)

Presuppongono un'azione diretta dei ricercatori, ad esempio attraverso la *somministrazione di farmaci*

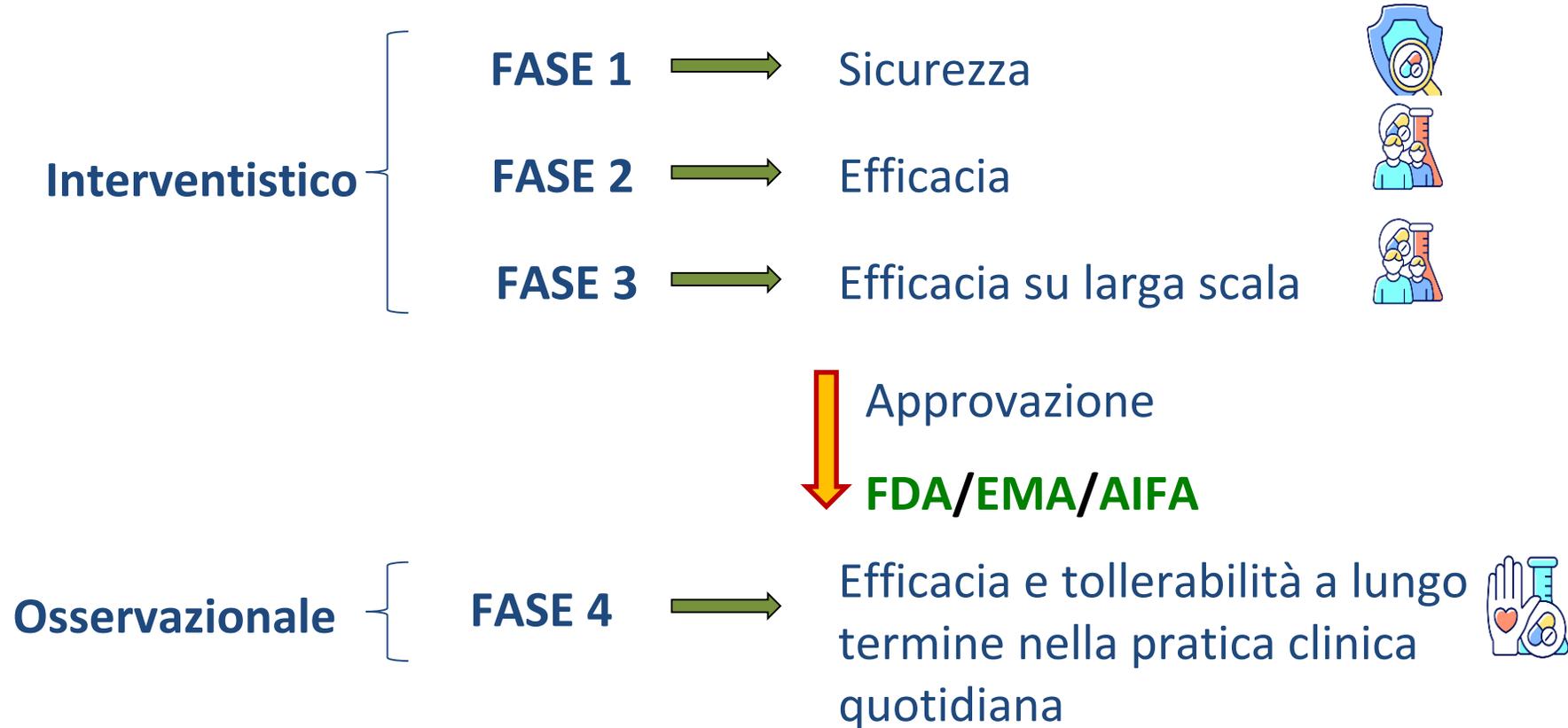


Osservazionali



Presuppongono la raccolta da parte dei ricercatori di dati su farmaci già approvati e utilizzati nella normale pratica clinica

Come sono organizzati gli studi clinici?



In entrambi i casi lo studio clinico viene condotto sulla base di un **PROTOCOLLO** che descrive le finalità e modalità di svolgimento della ricerca.

Come si partecipa ad uno studio clinico interventistico?

Esempio di studio clinico di fase 3 randomizzato



BEZUCLASTINIB

- Inibitore selettivo di KIT D816V che a differenza delle precedenti molecole non interagisce significativamente con altri recettori
- Soprattutto non PDGFR α e PDGFR β  minor rischio di piastrinopenia severa
- Minima penetrazione nel Sistema Nervoso Centrale
- Risultati fase 1 (n 11 pazienti): 100% dei pz hanno avuto una riduzione >50% dei livelli di triptasi; 72% riduzione >50% dei mastociti nel midollo.

BEZUCLASTINIB

ATTIVO
A
BREVE

AdvSM

APEX (CGT201)

studio di fase II che prevede:
Parte 1 per valutare dosaggio
ottimale del farmaco **(chiusa)**
Parte 2 di espansione con 2
bracci randomizzati a 2 differenti
dosaggi (300 e 150 mg) **(in corso)**

NO PLACEBO

Risultati preliminari: ORR 73%
33% dei pz precedente trattati con
midostaurina e 15% con avapritinib

ATTIVO

ISM

CGT-202

studio di fase II che prevede:
Parte 1 per valutare dosaggio
ottimale del farmaco **(chiusa)**
Parte 2 randomizzata 2:1
farmaco vs placebo, al C7 rottura
del cieco e crossover al farmaco
sperimentale se nel braccio
placebo **(in corso)**

Sintomi severi e
non controllari
dalla tp
antimediatori.
Richiesto
punteggio minimo
ai questionari

Ben tollerato
Principali AE:
Incremento (transitorio e
reversibile) enzimi epatici
Edema periferico
Ipertensione arteriosa

ELENESTINIB

- BLU-263 Inibitore selettivo di KIT D816V
- Minima penetrazione nel Sistema Nervoso Centrale

Arruolamento
al momento
chiuso

ISM

HARBOR (BLU 263)

Fase 1 (chiusa): valutazione tollerabilità del farmaco,

Fase 2 PK (chiusa): valutazione del dosaggio ottimale del farmaco, richiesto punteggio minimo TSS score;

Fase 2: randomizzato 2:1 farmaco vs placebo.

Sintomi severi e non controllari dalla tp antimediatori.
Richiesto punteggio minimo ai questionari

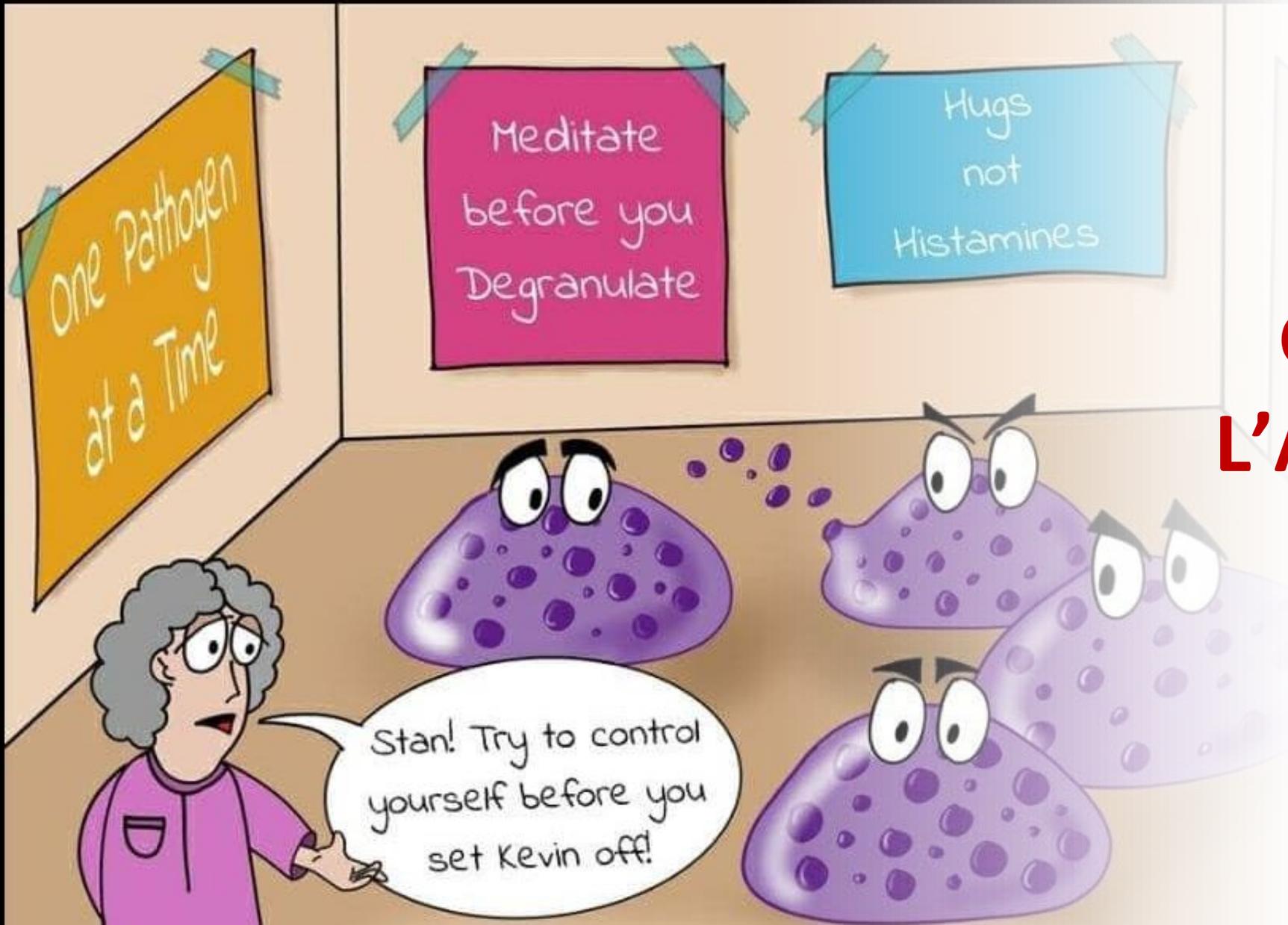


Dati preliminari: 122 pz con ISM.

Riduzione del carico sintomatologico, dei valori di triptasi e della VAF di KIT D816V.

Tollerato a tutti i dosaggi (25,50, 75, 100 mg) NO eventi avversi severi, NO eventi avversi che hanno determinato interruzione del farmaco.

Anger management class for mast c



**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE!**