



---

**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  $\alpha$**



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**

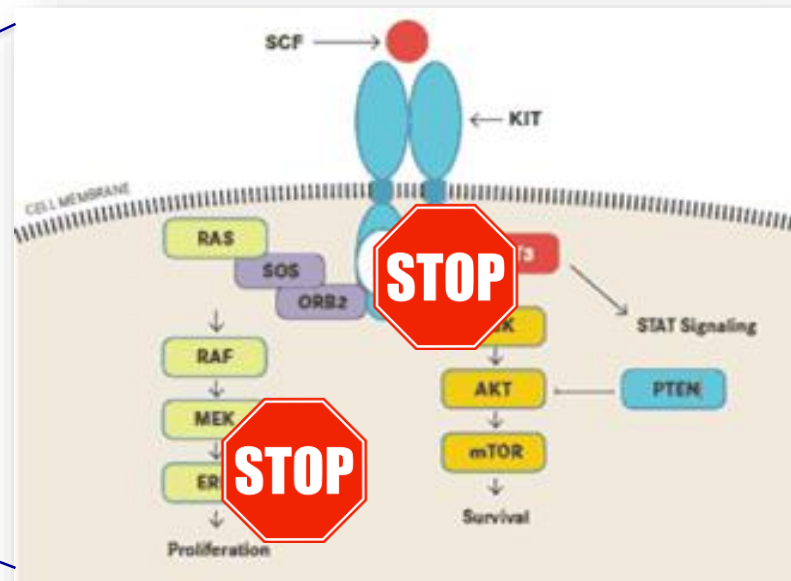
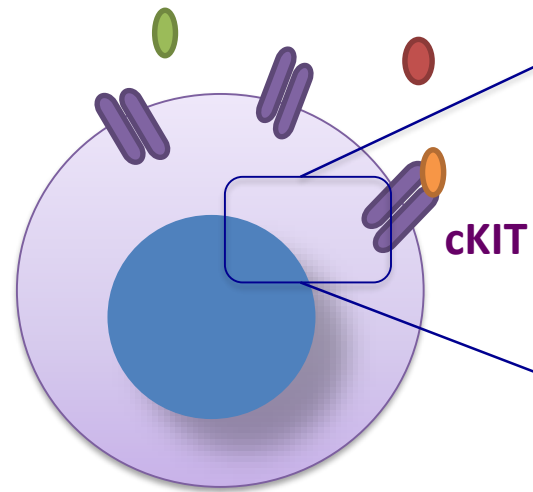


Inibitore selettivo e potente di KIT,  
**attivo contro cKIT D816V, approvato**  
**in seconda linea di terapia**



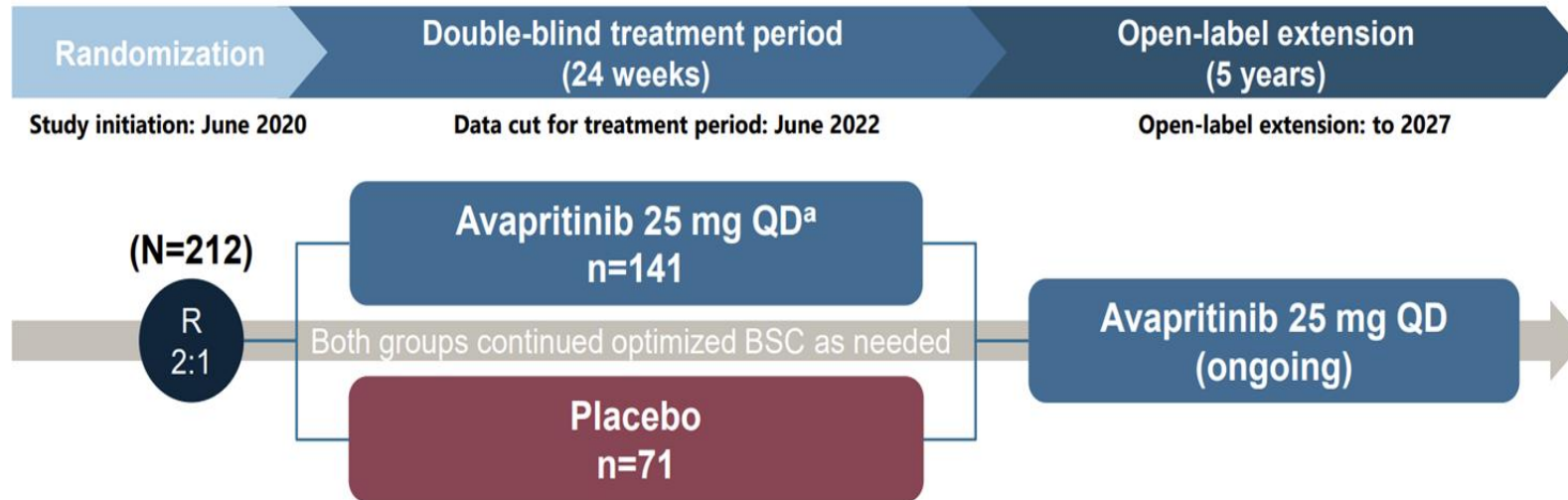
# INIBITORI SELETTIVI DI KIT D816V NELLA MASTOCITOSI SISTEMICA

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



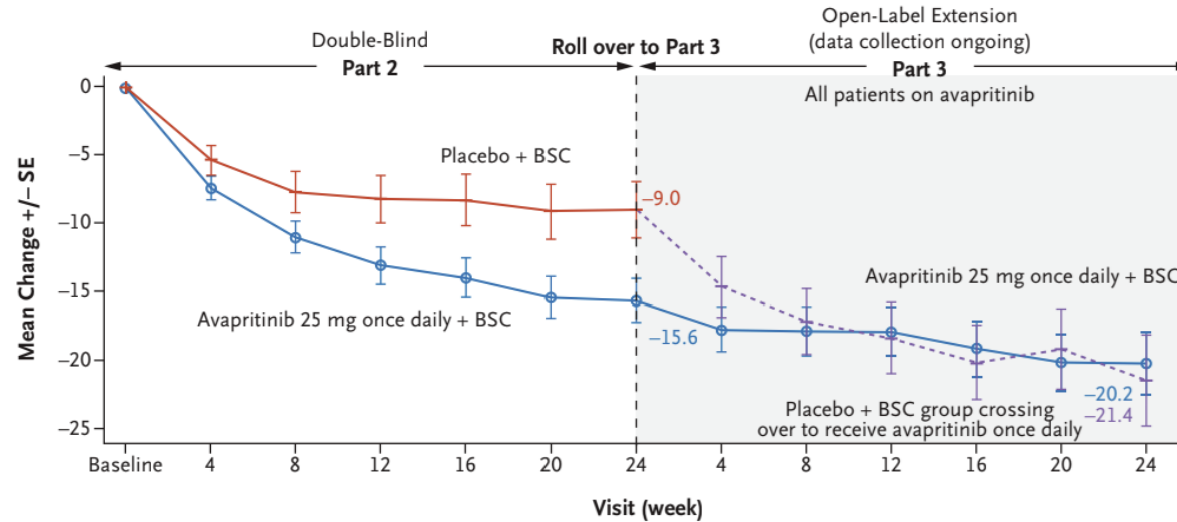
ISM Symptom
Abdominal pain
Diarrhea
Nausea
Spots
Itching
Flushing
Brain Fog
Headache
Dizziness
Bone pain
Fatigue

Richiesto un punteggio minimo  $\geq 28$  in questionari eseguiti giornalmente dal paziente per almeno 14 giorni

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

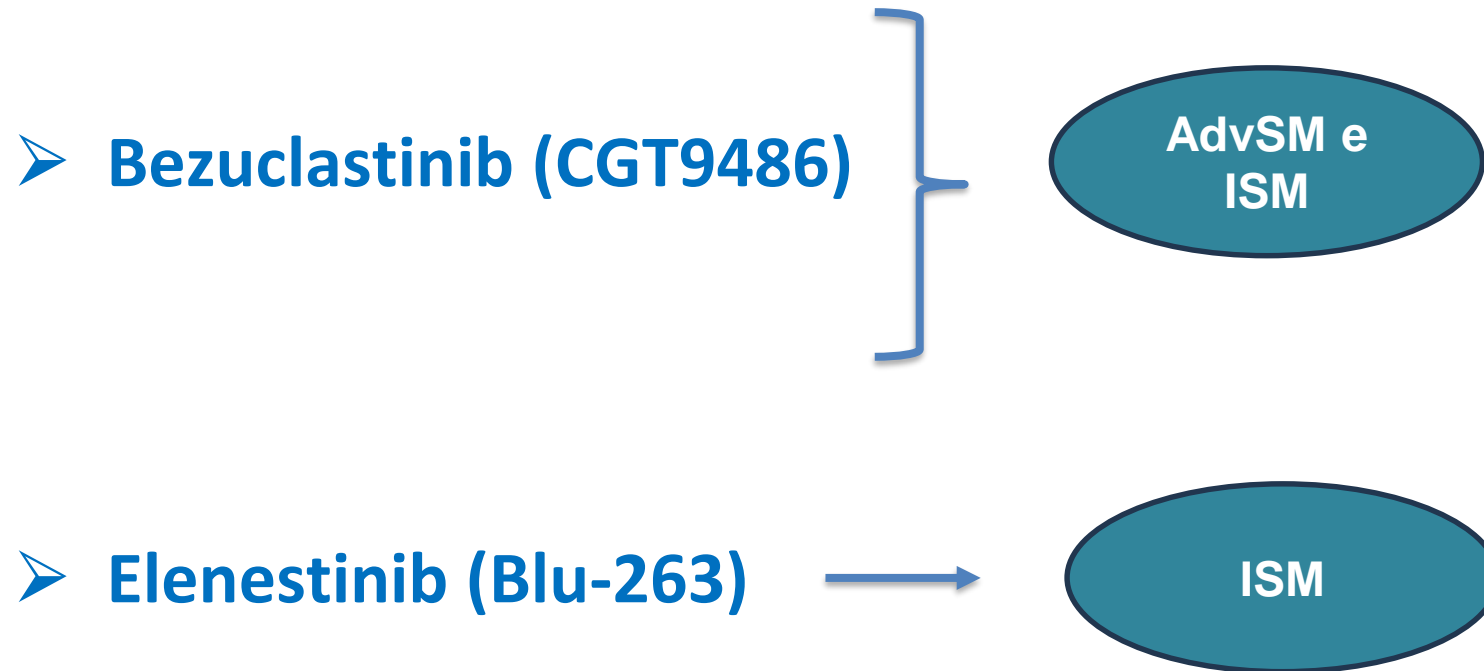
- ✓ Triptasi sierica
- ✓ VAF KIT D816V
- ✓ Infiltrato mastocitario nel midollo



**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*

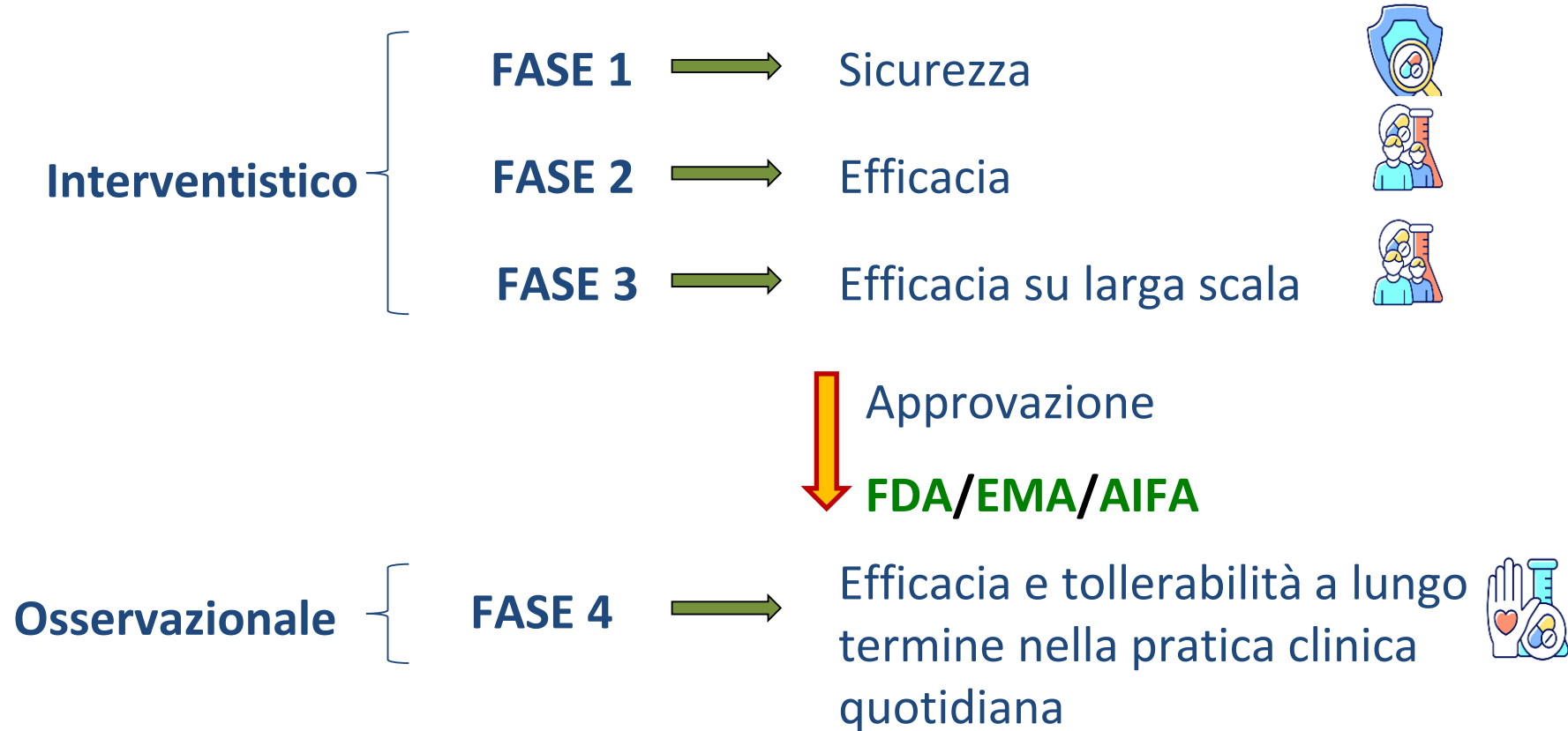


Osservazionali



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 $\alpha$  e PDGFR $\beta$   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



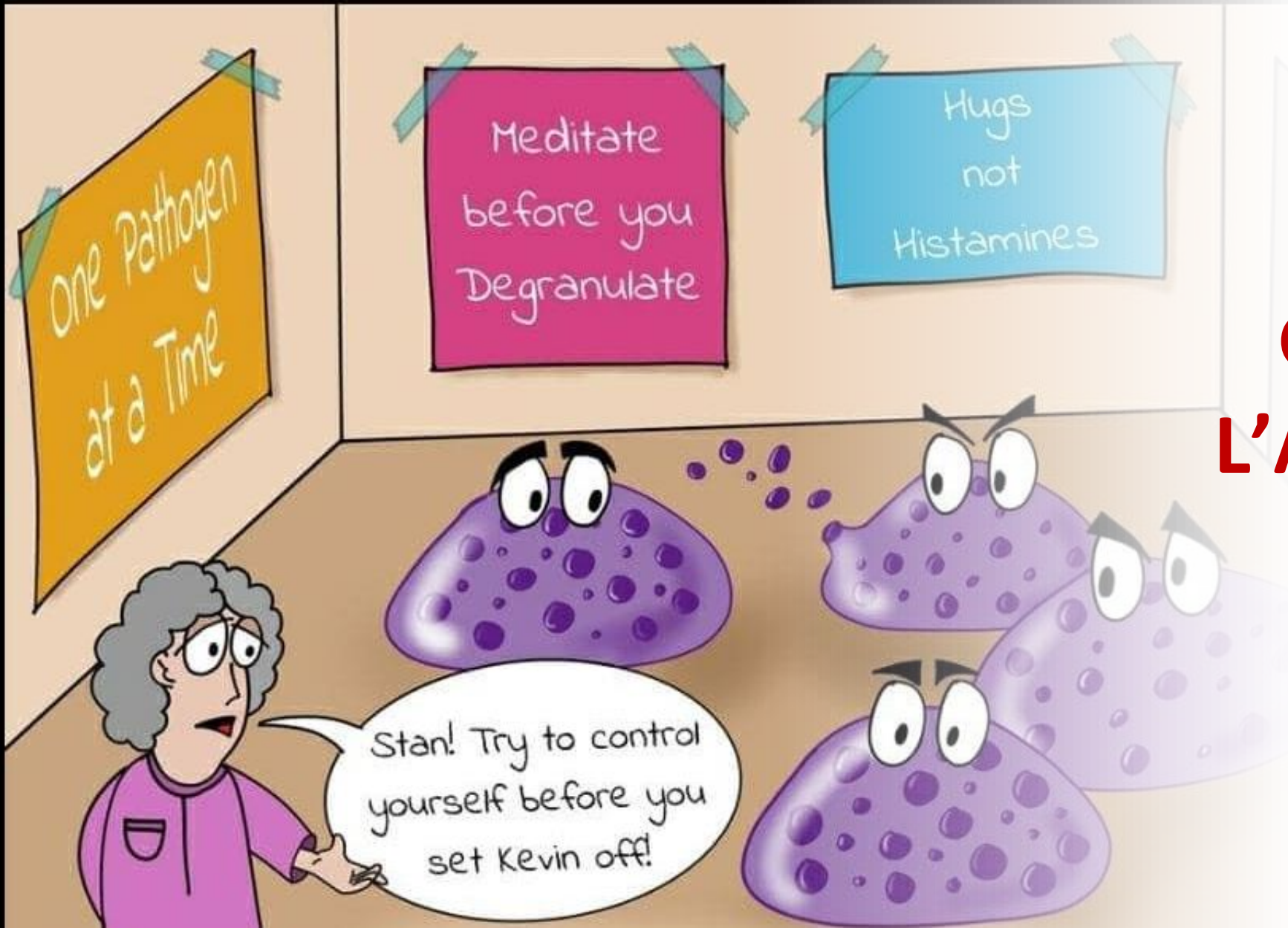
Dati preliminari: 122 pz con ISM.

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!**