

Settima
Giornata Fiorentina
dedicata ai pazienti con
malattie mieloproliferative
croniche

Sabato 13 Maggio 2017

CRIMM
Centro di Ricerca e Innovazione per le
Malattie Mieloproliferative
AOU Careggi

2017: le novità nella mastocitosi e nella ipereosinofilia

Francesco Mannelli

*CRIMM
AOU Careggi
Firenze*



2017: le novità - mastocitosi

Classificazione WHO 2008

Myeloproliferative neoplasms (MPN)

Chronic myelogenous leukemia, *BCR-ABL 1*-positive

Chronic neutrophilic leukemia

Polycythemia vera

Primary myelofibrosis

Essential thrombocythemia

Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified

Mastocytosis

Myeloproliferative neoplasms, unclassifiable

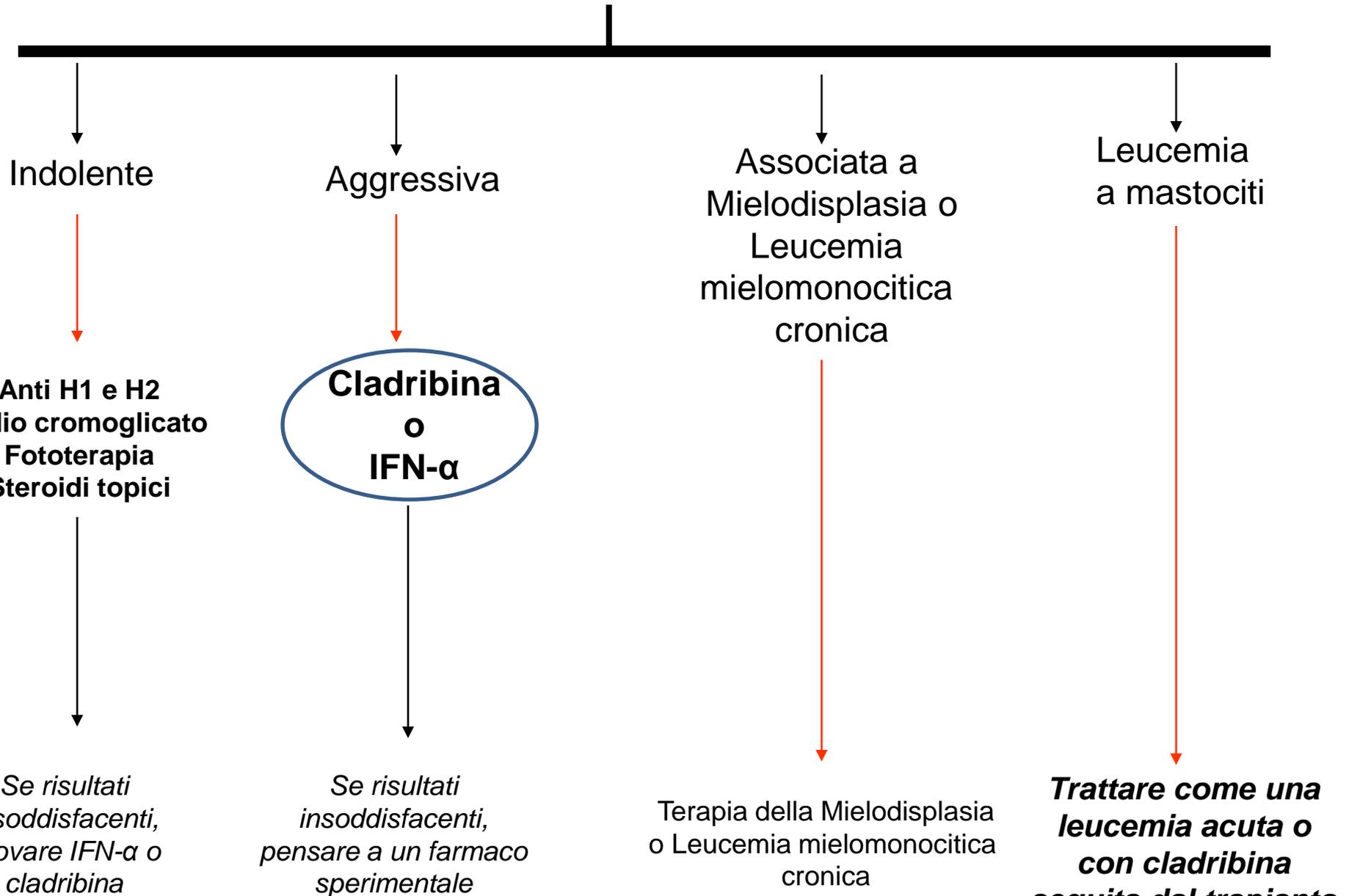


Classificazione WHO 2016

- ✓ Myeloproliferative neoplasms (MPN)
- ✓ **Mastocytosis**

Malattia a sé stante, separata per le sue caratteristiche uniche

Mastocitosi - terapia convenzionale



2017: i nuovi farmaci

➤ **Midostaurina**

➤ **Masitinib**

➤ **Mepolizumab**

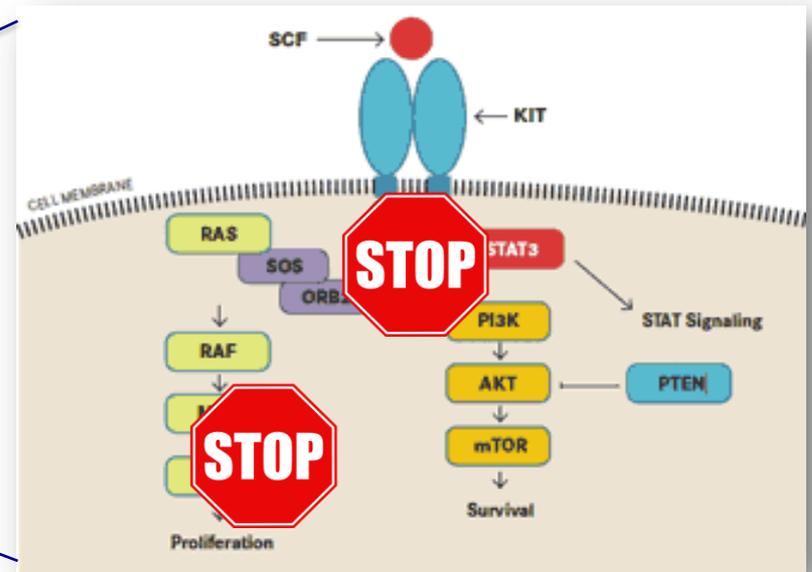
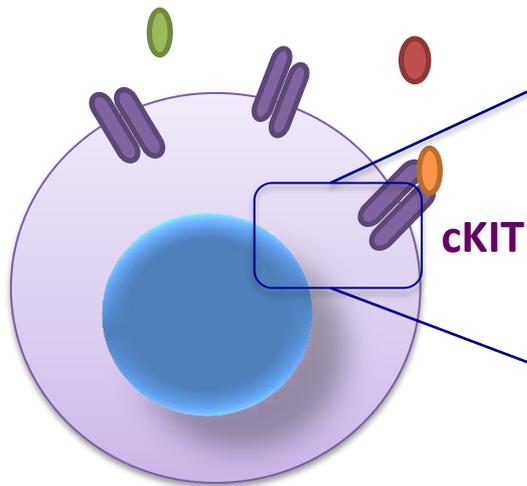
➤ **Altri farmaci**

MIDOSTAURINA (PKC412)

ASM

Inibitore di cKIT e altri recettori, attivo contro cKIT D816V

Mastocita



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis

Jason Gotlib, M.D., Hanneke C. Kluijn-Nelemans, M.D., Ph.D.,
Tracy I. George, M.D., Cem Akin, M.D., Ph.D., Karl Sotlar, M.D.,
Olivier Hermine, M.D., Ph.D., Farrukh T. Awan, M.D., Elizabeth Hexner, M.D.,
Michael J. Mauro, M.D., David W. Sternberg, M.D., Ph.D.,
Matthieu Villeneuve, M.Sc., Alice Huntsman Laped, Ph.D.,
Eric J. Stanek, Pharm.D., Karin Hartmann, M.D., Hans-Peter Horny, M.D.,
Peter Valent, M.D., and Andreas Reiter, M.D.

- Dati su **89 pazienti con forma aggressiva**
- Il **60%** dei pazienti ha avuto una **risposta alla terapia**, di cui:
 - Risposta *maggiore* nel 75% dei casi
 - Risposta *parziale* nel 25% dei casi
- Nel rimanente 40%: malattia stabile: 12%
- Risposte sulla **splenomegalia**: complessivamente 77%, riduzione >35%: 26% dei casi
- **Miglioramento dei sintomi e qualità di vita**
- **Nausea di grado lieve è comune ma gestibile con farmaci anti emetici e con la somministrazione a stomaco pieno**



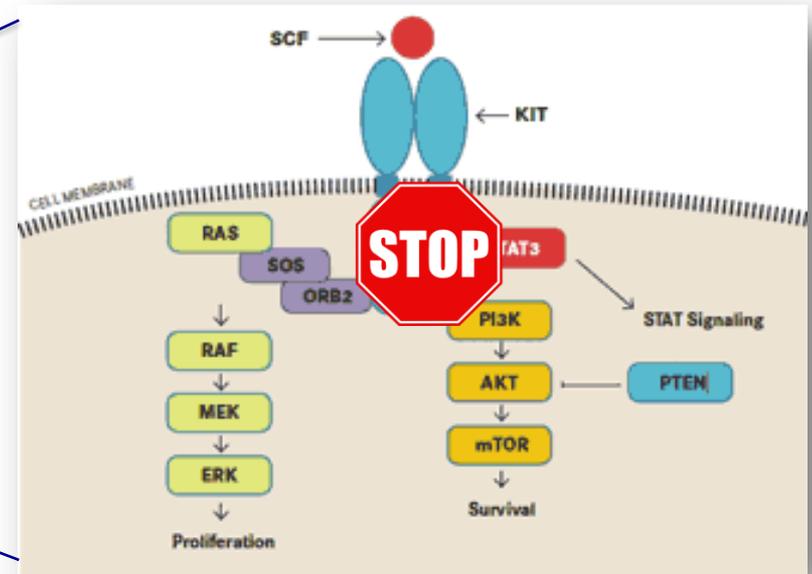
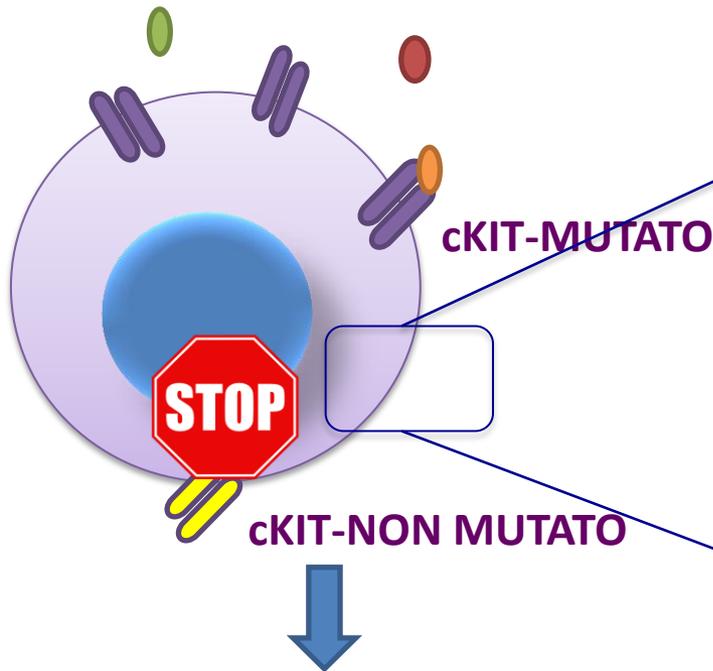
Farmaco richiedibile per casi selezionati con procedura ministeriale

MASITINIB

ISM

Inibitore di cKIT e altri recettori, ma scarsa attività contro cKIT D816V

Mastocita



Masitinib for treatment of severely symptomatic indolent systemic mastocytosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 study

Olivier Lortholary, Marie Olivia Chandesris, Cristina Bulai Livideanu, Carle Paul, Gérard Guillet, Ewa Jassem, Marek Niedoszytko, Stéphane Barete, Srdan Verstovsek, Clive Grattan, Gandhi Damaj, Danielle Canioni, Sylvie Fraitag, Ludovic Lhermitte, Sophie Georgin Lavielle, Laurent Frenzel, Lawrence B Afrin, Katia Hanssens, Julie Agopian, Raphael Gaillard, Jean-Pierre Kinet, Christian Auclair, Colin Mansfield, Alain Moussy, Patrice Dubreuil, Olivier Hermine

- Primo studio **RANDOMIZZATO** nella FORMA INDOLENTE
- 135 pz arruolati (71 Masitinib vs 64 placebo)
- Pazienti arruolati avevano **SINTOMI SEVERI non responsivi alla terapia standard** (anti-istaminici, sodio cromoglicato, inibitori di pompa, anti-depressivi)
- Il 19% (rispetto a 7%) dei pazienti ha avuto una **risposta maggiore almeno ad uno di quattro sintomi (flushing, astenia, prurito, depressione)**
- **Effetto collaterale** di grado severo più frequente: **diarrea (11%)**

Masitinib for treatment of severely symptomatic indolent systemic mastocytosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 study

Olivier Lortholary, Marie Olivia Chandesris, Cristina Bulai Livideanu, Carle Paul, Gérard Guillet, Ewa Jassem, Marek Niedoszytko, Stéphane Barete, Srdan Verstovsek, Clive Grattan, Gandhi Damaj, Danielle Canioni, Sylvie Fraitag, Ludovic Lhermitte, Sophie Georgin Laviolle, Laurent Frenzel, Lawrence B Afrin, Katia Hanssens, Julie Agopian, Raphael Gaillard, Jean-Pierre Kinet, Christian Auclair, Colin Mansfield, Alain Moussy, Patrice Dubreuil, Olivier Hermine

- Nei pazienti che rispondono, la **risposta si mantiene ai 2 anni di osservazione**



Importante perché terapia di lunga durata

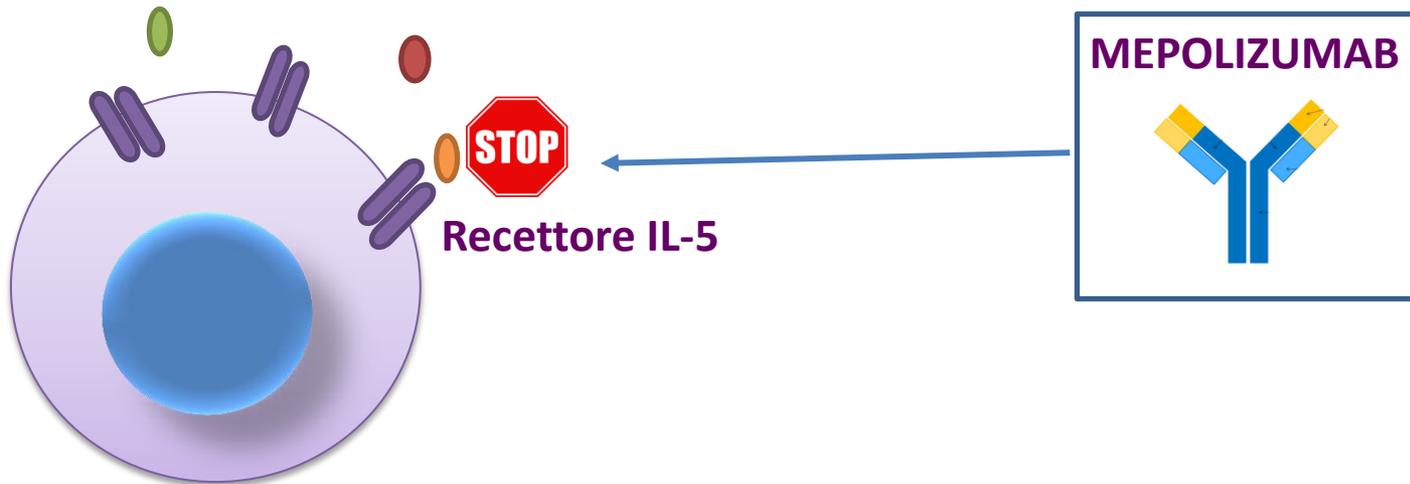
- **Tossicità comunque inferiore ad alternative** (IFN, cladribina) e:
 - Tendenza a migliorare dopo le prime 12 settimane
 - Gestione migliore con incremento progressivo delle dosi

MEPOLIZUMAB

HES

Anticorpo monoclonale anti-interleukina 5, stimolatore degli **eosinofili**

Eosinofilo



MEPOLIZUMAB

HES

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

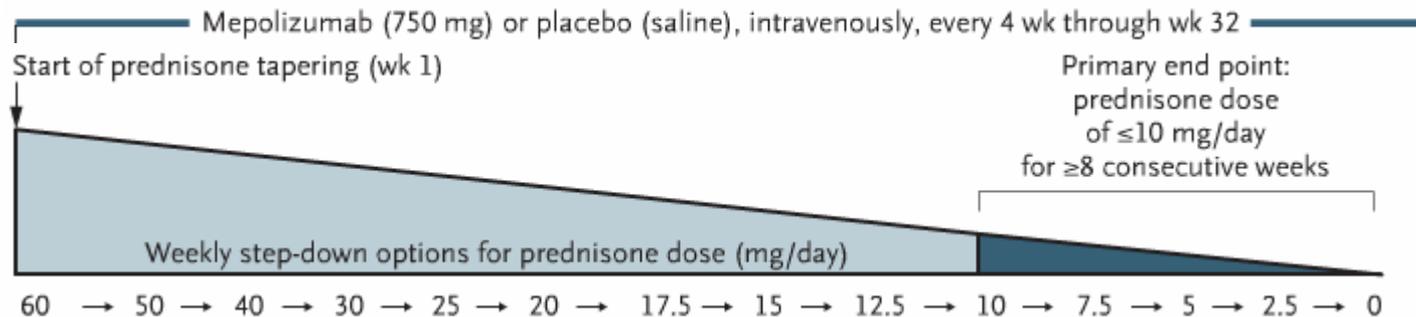
MARCH 20, 2008

VOL. 358 NO. 12

Treatment of Patients with the Hypereosinophilic Syndrome with Mepolizumab

Marc E. Rothenberg, M.D., Ph.D., Amy D. Klion, M.D., Florence E. Roufosse, M.D., Ph.D.,

- **85 pz** arruolati (43 Mepolizumab vs 42 placebo)
- **84%** (vs 43%) riducevano stabilmente la terapia con steroide necessaria a controllare i sintomi (**“risparmio” di terapia steroidea e relativi effetti collaterali**)



Studio 200622: di fase III randomizzato in doppio cieco con placebo per confrontare l'efficacia e la sicurezza di **mepolizumab** con placebo nel trattamento di pazienti con **sindrome iperesinofila severa**

- Attivazione protocollo clinico a breve, anche presso il Centro di Firenze
- **Obiettivo:** indurre **REMISSIONE CLINICA** e riduzione/sospensione terapia steroidea

- BLU-285 - mastocitosi

- ✓ Molecola in grado di **inibire selettivamente cKIT** con la mutazione D816V.
- ✓ La specificità per la mutazione potrebbe conferire maggior efficacia e **minor tossicità**.
- ✓ Due sperimentazioni di **fase 1 in corso**

- INCB054828 - ipereosinofilia

- ✓ Molecola in grado di **inibire selettivamente alterazioni genetiche coinvolgenti FGFR1**
- ✓ Studio di **fase 2 in attivazione a breve**, anche presso il Centro di Firenze