

**VIII Giornata Fiorentina  
dedicata ai pazienti con  
malattie mieloproliferative  
croniche**

**Sabato 28 aprile 2018**

**CRIMM**

Centro di Ricerca e Innovazione  
per le Malattie Mieloproliferative



**Le novità terapeutiche**

**Francesco Mannelli**

**CRIMM**

**AOU Careggi  
Università degli Studi di Firenze**



# 2018: 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*

# 2018: le novità - mastocitosi


## Aggiornamento Malattie Rare

Decreto Presidente del Consiglio dei Ministri 12 Gennaio 2017; entrato in vigore dal 15 Settembre 2017

 **MODULO CERTIFICAZIONE DIAGNOSI MALATTIA RARA**  
(DM 279/2001; DPCM 12/01/2017; DGRT 176/2017; DGRT 962/2017)

PRESIDIO CERTIFICATORE RETE REGIONALE MALATTIE RARE:  
AOU CAREGGI FIRENZE - EMATOLOGIA

---

ASSISTITO 

Cognome e Nome: \_\_\_\_\_

Sesso: **MASCHIO** Data Nascita: \_\_\_\_\_

Cod. Fiscale: \_\_\_\_\_

Azienda: **USL TOSCANA CENTRO EMPOLI**

Regione: **TOSCANA** Provincia: **Firenze**

Medico curante: \_\_\_\_\_

MALATTIA

Malattia: **MASTOCITOSI SISTEMICA**


Cod.esenzione: **RD0081** (ID RTMR: 1081)

Data certificazione: **27/04/2018** (modulo stampato il 27/04/2018)

COGNOME E NOME DEL MEDICO: MANNELLI FRANCESCO CODICE FISCALE: MNNFNC76T17G999I

FIRMA DEL MEDICO: \_\_\_\_\_

---

PROTOCOLLO 

**DOCUMENTO PER IL PAZIENTE**

Questo modulo firmato dal medico deve essere consegnato alla propria ASL di residenza ai fini del rilascio dell'attestato di esenzione per patologia rara.

**Registro Toscano Malattie Rare**

Questo documento non è rimborsabile e può essere emesso solo attraverso il Registro Toscano Malattie Rare che garantisce che il presidio certificatore è presente ed autorizzato dalla Rete regionale toscana per le malattie rare ai sensi della normativa nazionale e regionale in materia (DM 279/2001 - DCM 11/06/2017 - DPCM 12/01/2017 - DGRT 962/2017). L'elenco completo e aggiornato dei presidi della rete regionale toscana è consultabile su [www.malattierare.toscana.it](http://www.malattierare.toscana.it)



Nuova esenzione RD0081,  
specificata per mastocitosi  
sistemica


# 2018: le novità - mastocitosi

## Piano Terapeutico

➔ Copertura per tutti i trattamenti previsti

**PIANO TERAPEUTICO PER MALATTIA RARA**  
(DM 279/2001; DPCM 12/01/2017; DGRT 178/2017; DGRT 962/2017)

**REGIONE TOSCANA**  
PRESIDIO PRESCRITTORE RETE REGIONALE MALATTIE RARE: AOU CAREGGI FIRENZE - EMATOLOGIA  
Tel. 055 7947688 CODICE PROCEDURA AZIENDALE:

**ASSISTITO** 

Cognome e Nome: \_\_\_\_\_ Sesso: **MASCHIO** Data Nascita: \_\_\_\_\_ Cod. Fiscale: \_\_\_\_\_  
Tel: \_\_\_\_\_ Azienda: **USL TOSCANA CENTRO EMPOLI** Regione: **TOSCANA (Firenze)** Medico curante: \_\_\_\_\_  
Malattia: **MASTOCITOSI SISTEMICA** Cod. esenzione: **RD0081** Data certificazione: **27/04/2018**


**PRESCRIZIONE SPECIALISTICA**  
Validità dal: 27/04/2018 al: 26/04/2019

Farmaco	Non Sostit.	Forma farm. e dosaggio	Classe	Off label	Posologia	Durata	Motivazioni cliniche
<b>BENTELAN</b>	NO	IM IV 3F 2ML 4MG/2ML	A	NO	1 f in caso di crisi	27/04/2018-26/04/2019	
<b>MALCROM</b>	NO	OS GRAT 24BUST 500MG	C	NO	1 bust prima dei 3 pasti principali e prima di dormire	27/04/2018-26/04/2019	
<b>RAMITIDINA ABC</b>	NO	20CPR RIV 150MG	A	NO	1 cp la mattina	27/04/2018-26/04/2019	
<b>RUPAFIN</b>	NO	30CPR 10MG	A	NO	1 cp la sera	27/04/2018-26/04/2019	
<b>TRIMETON</b>	NO	INIET 5F 1ML 10MG	C	NO	1 f in caso di crisi	27/04/2018-26/04/2019	

**Allegati:**

DATA EMISSIONE: 27 Aprile 2018 COGNOME E NOME DEL MEDICO: MANNELLI FRANCESCO CODICE FISCALE: MNNFNG76T17G999I

**FIRMA DEL MEDICO:** \_\_\_\_\_

PROTOCOLLO: R45FUPWGV2FQ94R7 

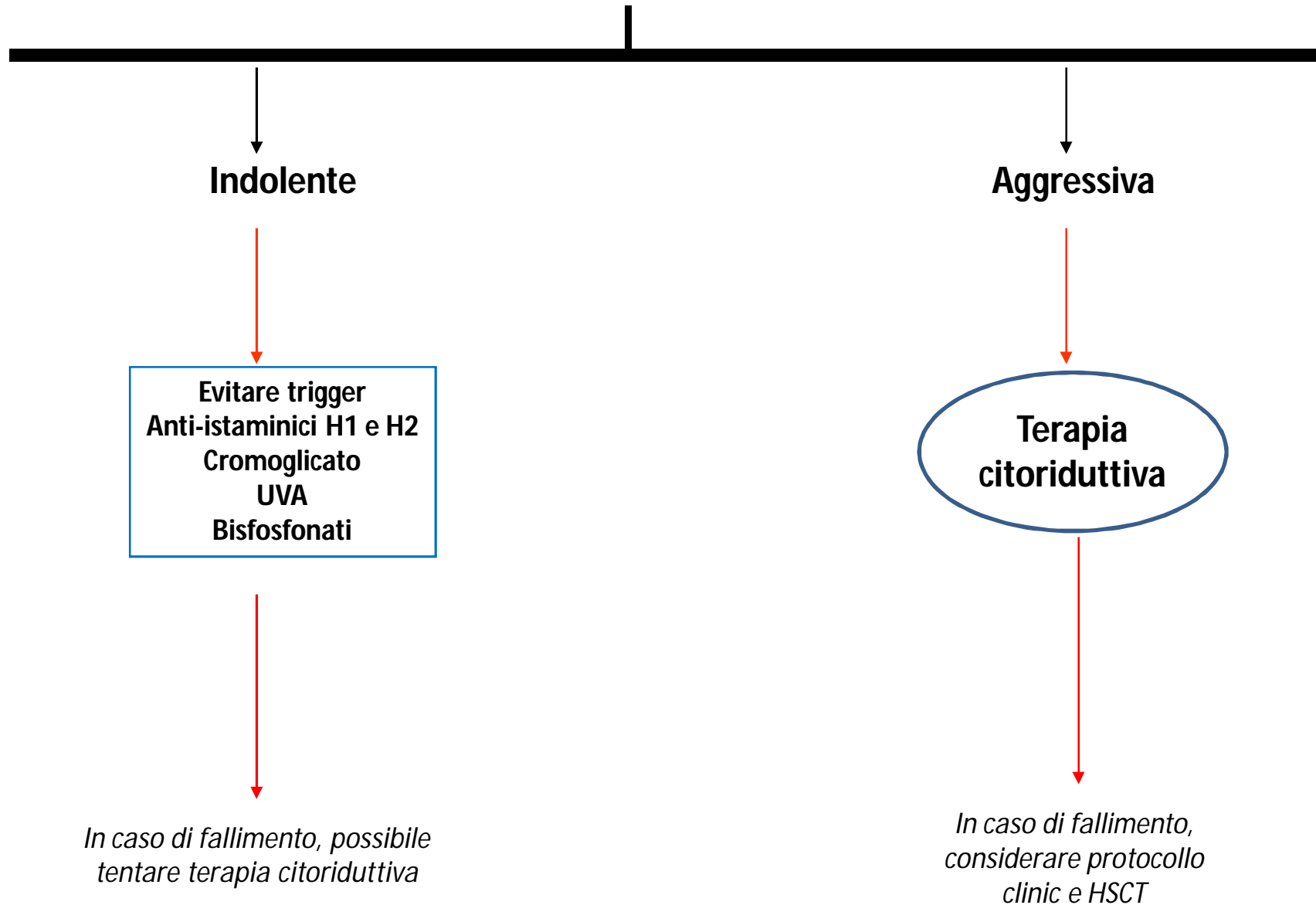
**DOCUMENTO PER IL PAZIENTE**

**NOTA AI FINI DELLA DISPENSAZIONE E CONCEDIBILITA':** ai fini dell'erogazione dei prodotti prescritti i pazienti devono rivolgersi presso le Farmacie di continuità della ASL di residenza/domicilio sanitario.  
**I farmaci che non rientrano in classe A potrebbero non essere rimborsati/dispensati secondo la specifica normativa regionale in materia.**

Regione Toscana Malattie Rare  
Questo documento non è riproducibile e può essere ammesso solo attraverso il Registro Toscano Malattie Rare che garantisce che il presidio prescrittore è presidio accreditato della Rete regionale toscana per le malattie rare ai sensi della normativa nazionale e regionale in materia.  
(DM 279/2001; DGRT 178/2017; DPCM 12.1.2017; DGRT 962/2017).  
L'elenco completo e aggiornato dei presidi della Rete regionale toscana è consultabile su [www.malattierare.toscana.it](http://www.malattierare.toscana.it)

Pagina 1 di 1

# Mastocitosi - terapia convenzionale



# 2018: i nuovi farmaci

➤ **Midostaurina**

➤ **Masitinib**

➤ **Mepolizumab**

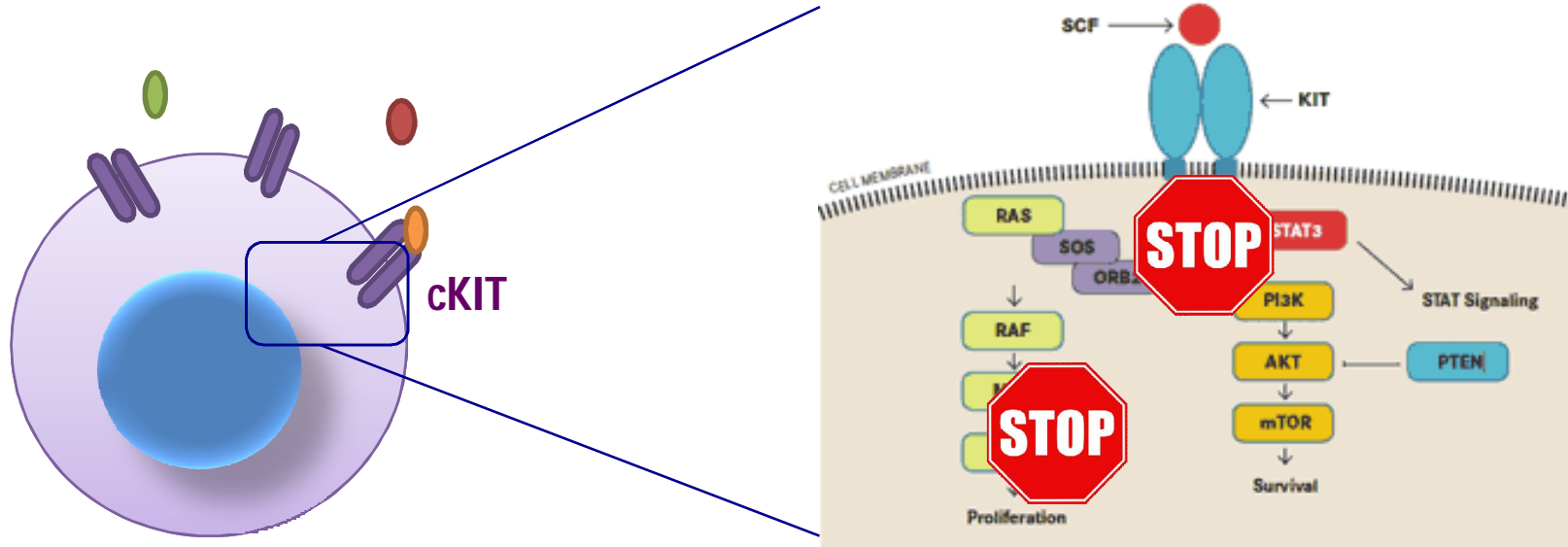
➤ **Altri farmaci**

# MIDOSTAURINA (PKC412)

ASM

Inibitore di cKIT e altri recettori, attivo contro cKIT D816V

Mastocita



# MIDOSTAURINA NELLA MASTOCITOSI SISTEMICA AGGRESSIVA

ASM

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%
- **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**



# MIDOSTAURINA NELLA MASTOCITOSI SISTEMICA AGGRESSIVA



  
EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2017  
EMA/CHMP/263985/2017  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Rydapt  
midostaurin

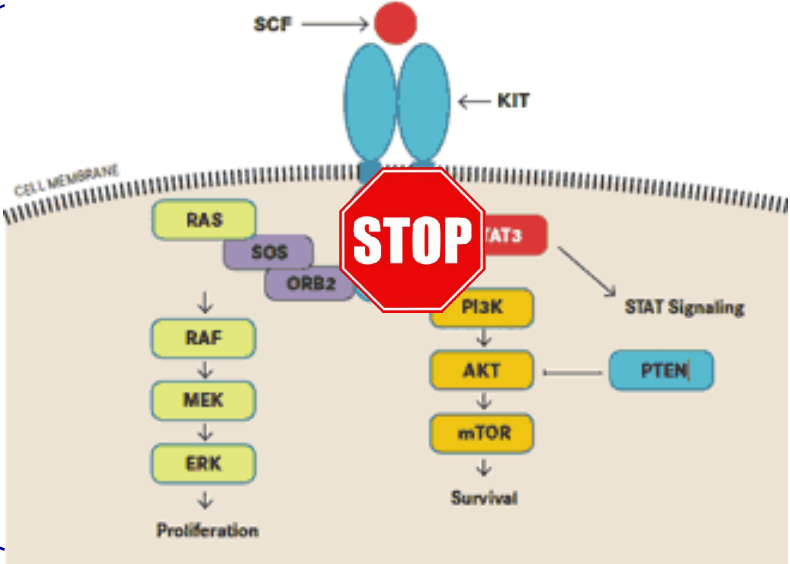
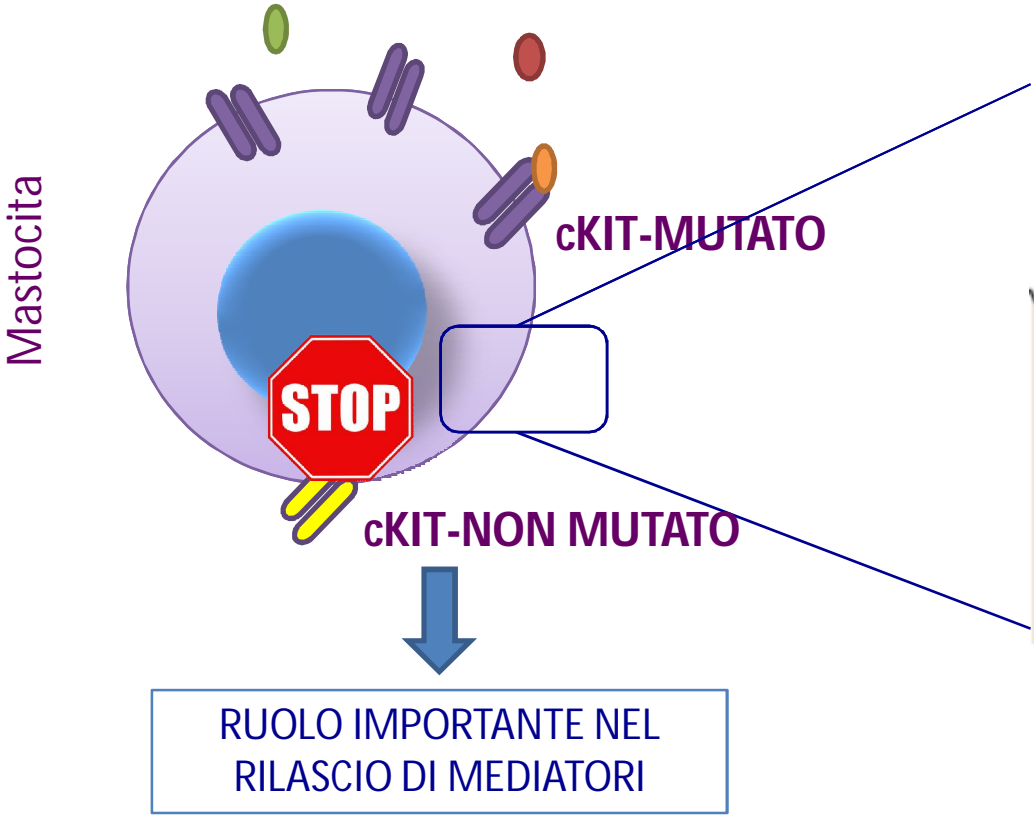
➔ **Farmaco richiedibile per casi selezionati** con procedura ministeriale



# MASITINIB



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



# MASITINIB

ISM

## 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

- 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)**

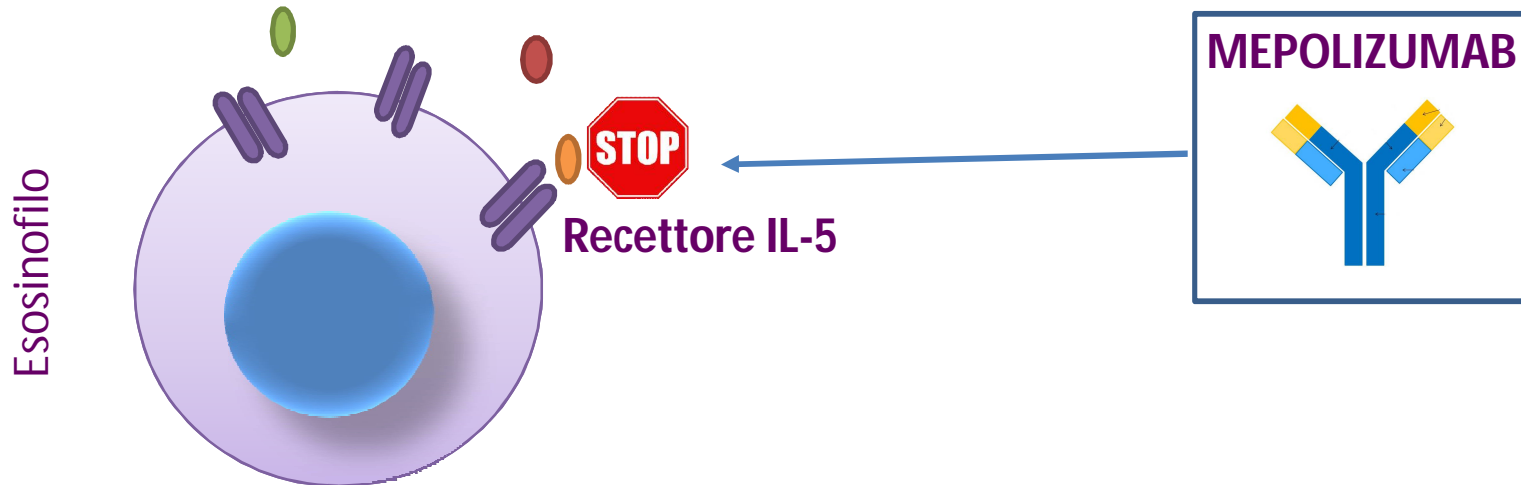


*Potenziale alternativa per sintomi severi*

# MEPOLIZUMAB

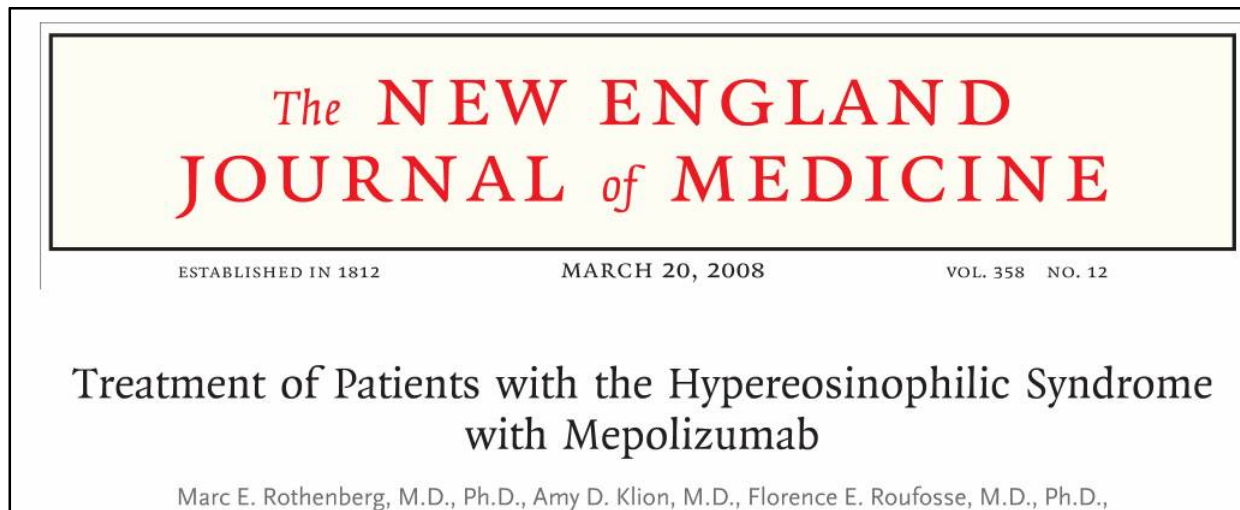
HES

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

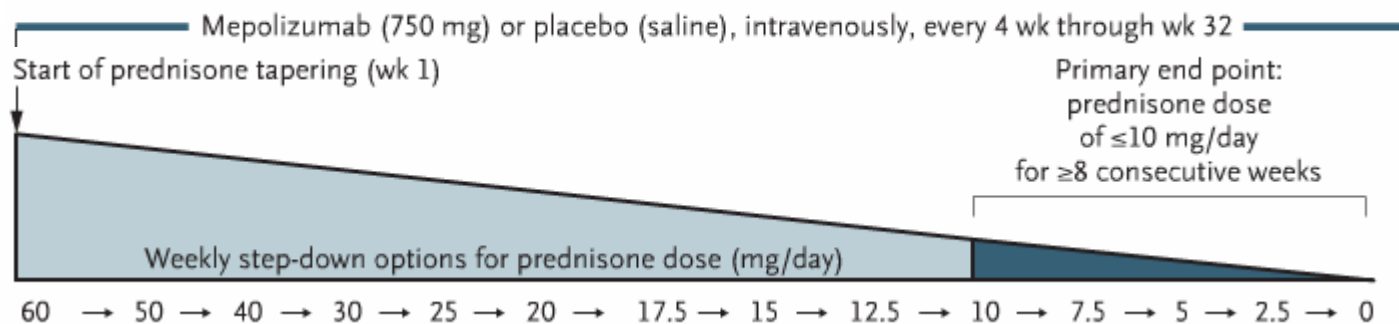


# MEPOLIZUMAB

HES



- **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**)



Rothenberg et al, NEJM 2008

# MEPOLIZUMAB

The logo consists of a purple, rounded rectangular shape with a white border, containing the letters 'HES' in white, uppercase font.

**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**

- Protocollo clinico attivo in Italia, anche presso il Centro di Firenze
- **Obiettivo:** indurre **REMISSIONE CLINICA** e riduzione/sospensione terapia steroidea

# ALTRI FARMACI

ASM/  
HES

- INCB054828 - ipereosinofilia

- ✓ Molecola in grado di **inibire selettivamente alterazioni genetiche coinvolgenti FGFR1**
- ✓ Studio di **fase 2 attivo** presso il Centro di Firenze
- ✓ **Risultati molto promettenti** in una malattia severa

- Brentuximab - mastocitosi

- ✓ Anticorpo monoclonale (ev) **anti-CD30**
- ✓ Riportati pochi casi trattati con dimostrazione di attività del farmaco
- ✓ **Studio pilota USA chiuso a febbraio 2018**, in attesa dei risultati