

**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



Nuova esenzione RD0081,
specificata per mastocitosi
sistemica

2018: le novità - mastocitosi

Piano Terapeutico

➔ Copertura per tutti i trattamenti previsti

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

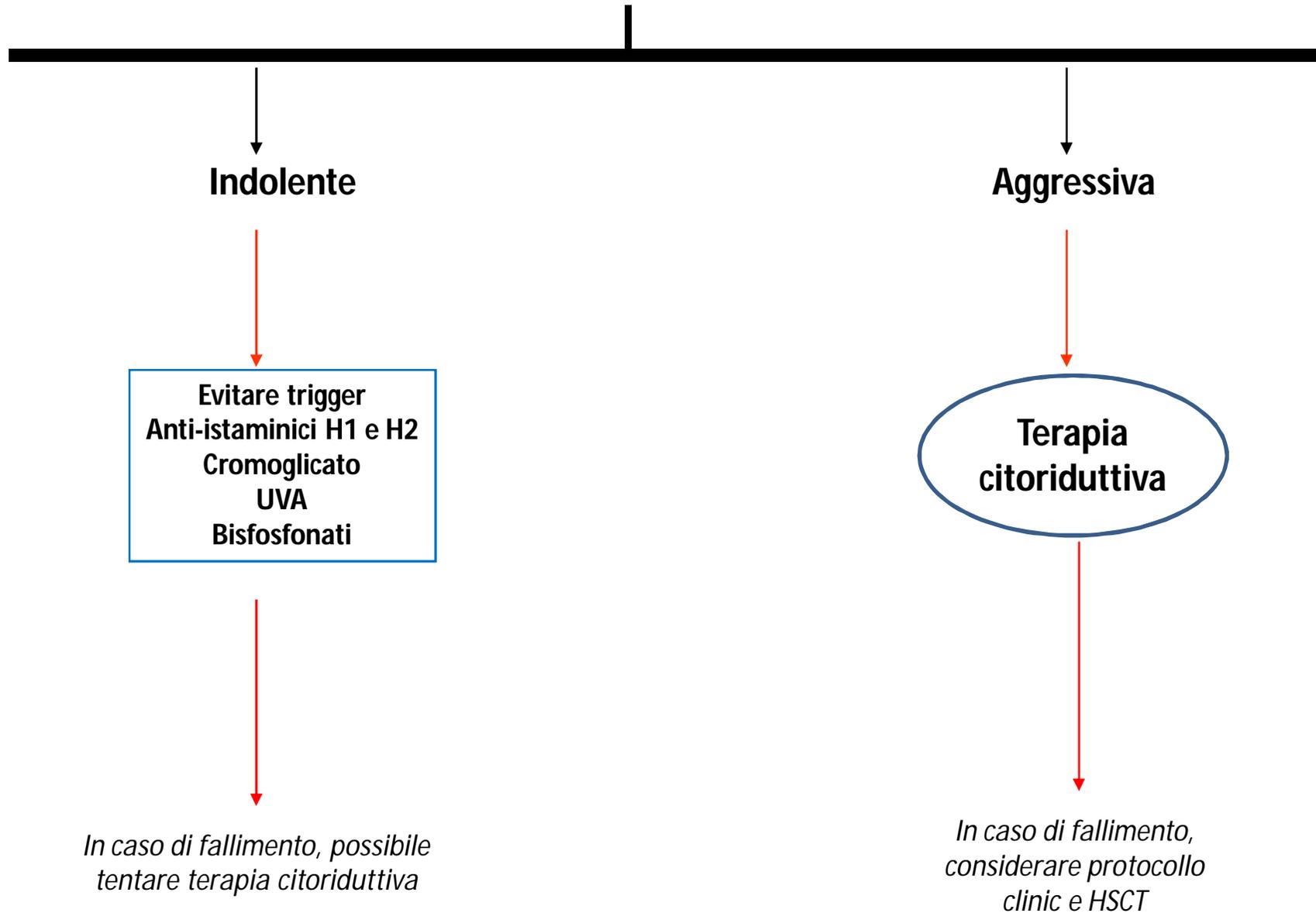
DOCUMENTO PER IL PAZIENTE

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 prescribo prescrittore è prescribo accreditato della Rete regionale toscana per le malattie rare ai sensi della normativa nazionale e regionale in materia.
(DM 27/9/2001; DGRT 17/8/2017; DPCM 12.1.2017; DGRT 9/2/2017).
L'elenco completo e aggiornato dei prescribi della rete regionale toscana è consultabile su www.malattierare.toscana.it

Pagina 1 di 1

Mastocitosi - terapia convenzionale



2018: i nuovi farmaci

➤ **Midostaurina**

➤ **Masitinib**

➤ **Mepolizumab**

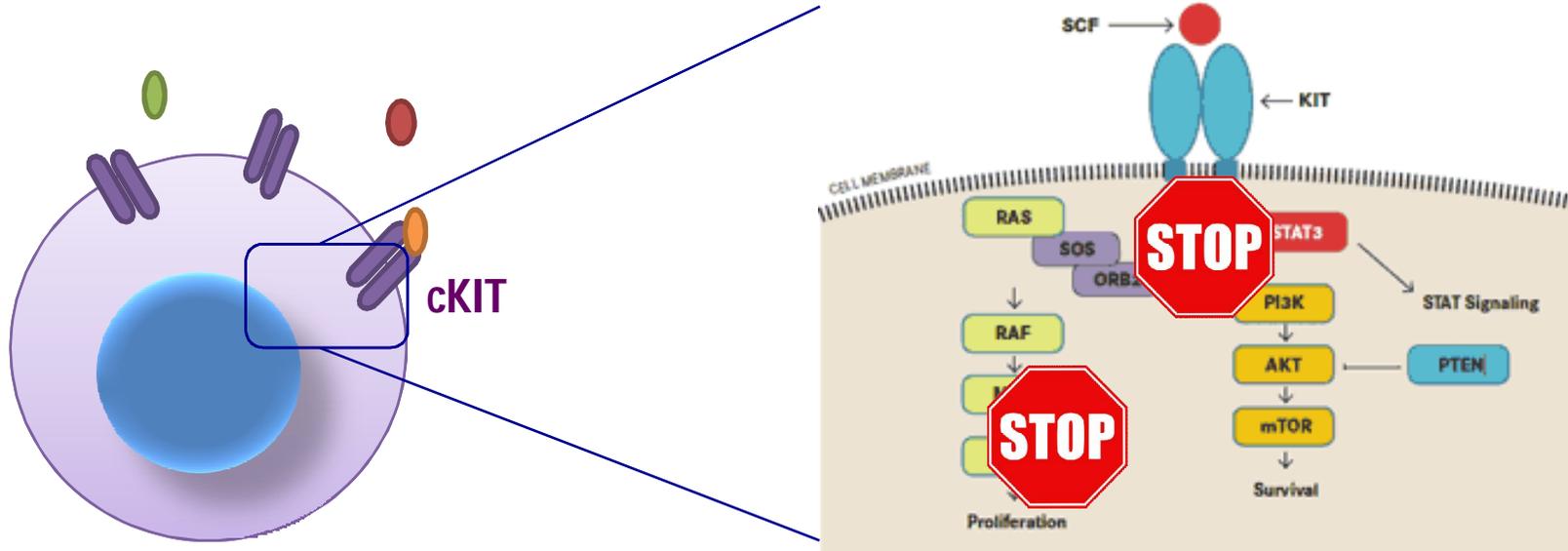
➤ **Altri farmaci**

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

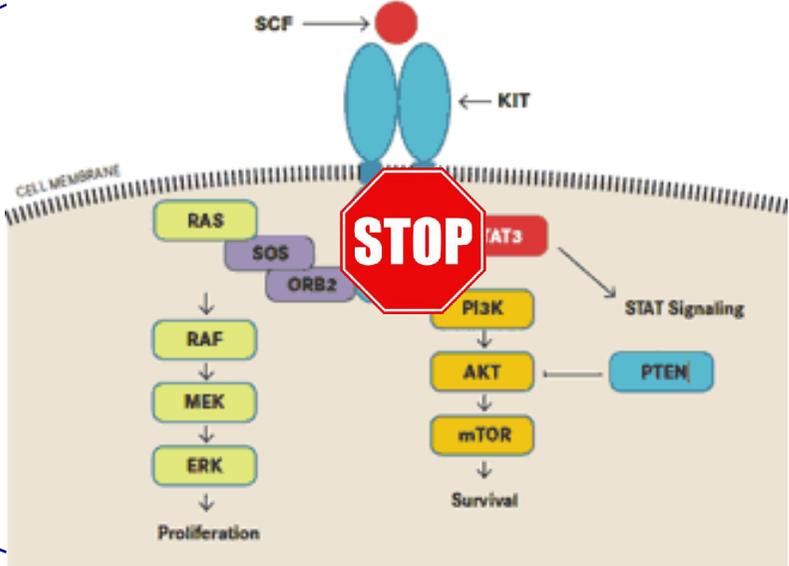
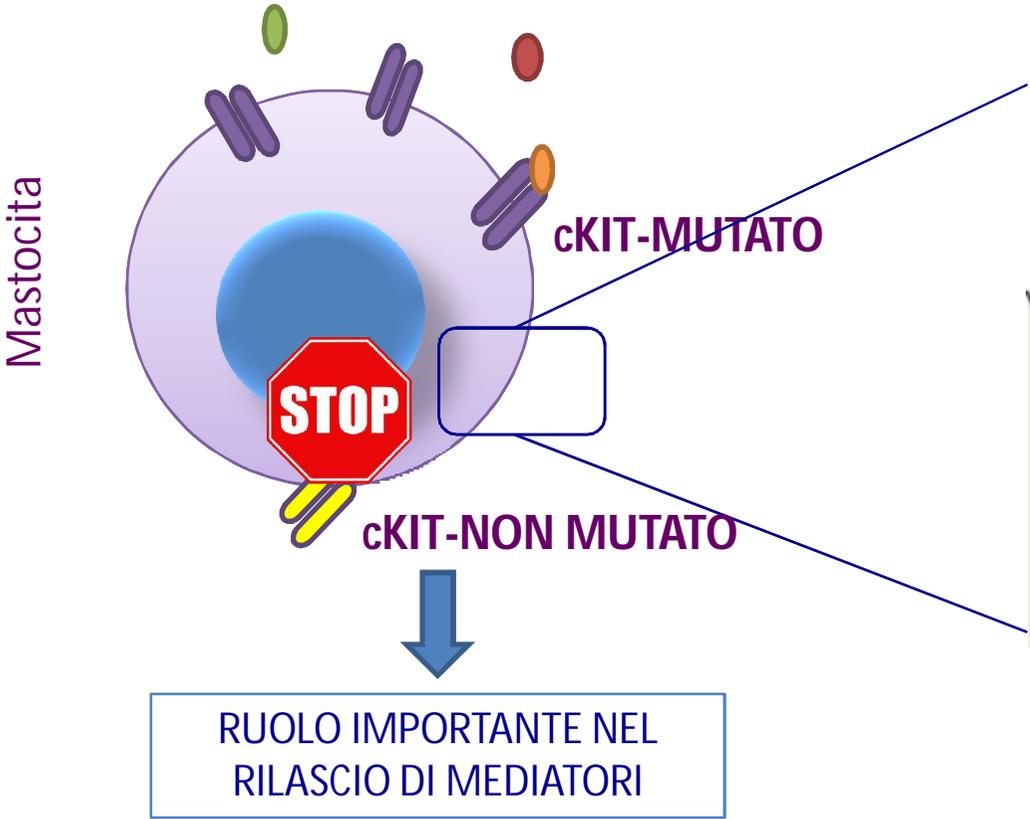
➔ **Farmaco richiedibile per casi selezionati con procedura ministeriale**



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 Lavialle, 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)**

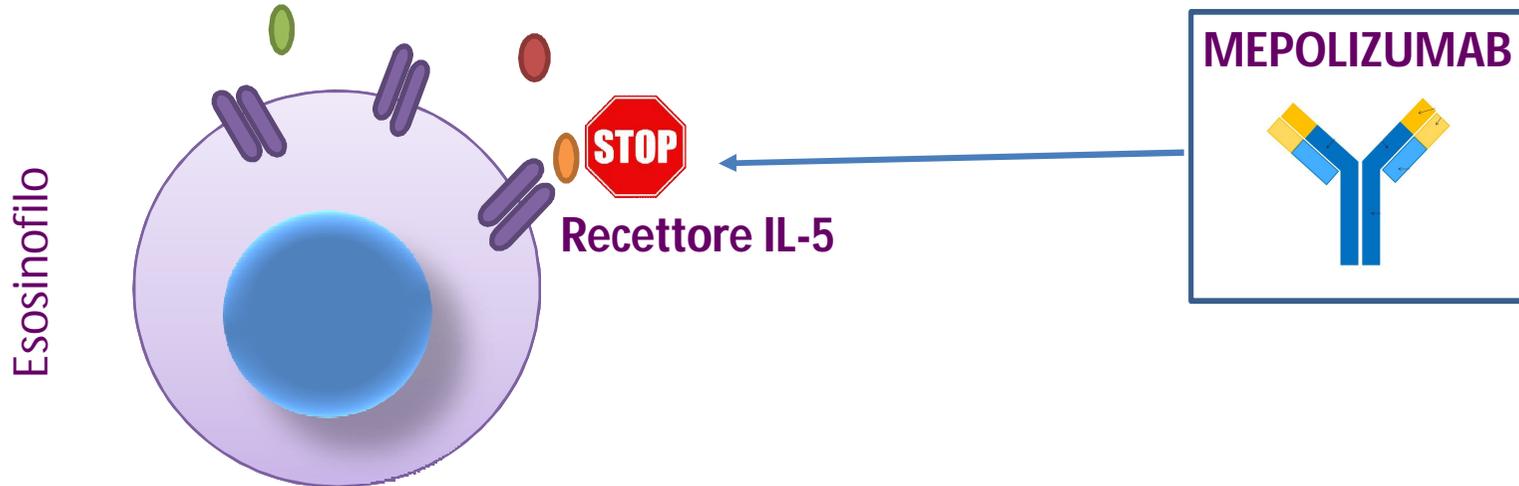


Potenziale alternativa per sintomi severi

MEPOLIZUMAB

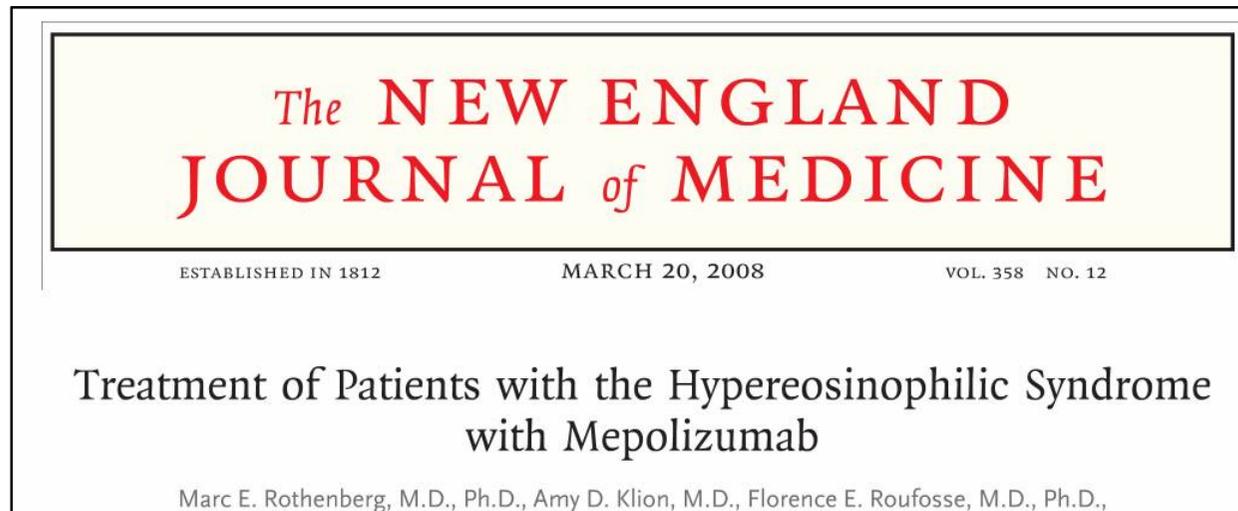


Anticorpo monoclonale anti-interleukina 5, stimolatore degli **eosinofili**

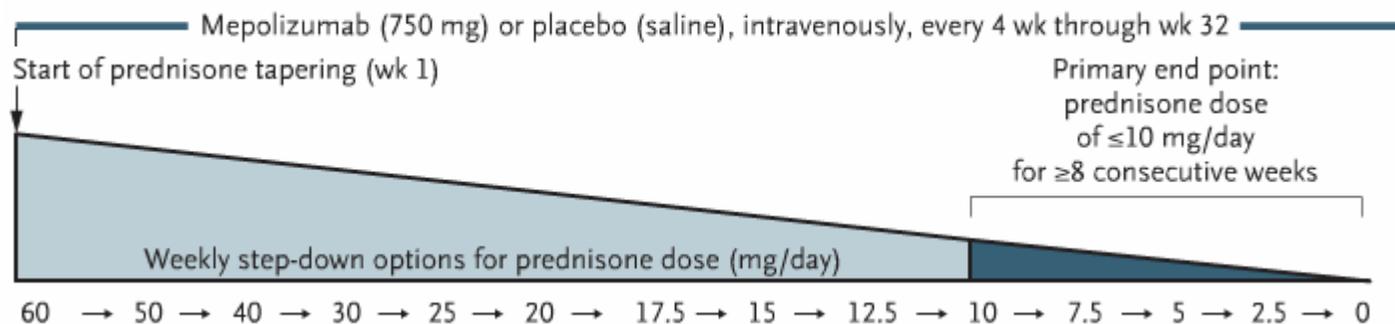


MEPOLIZUMAB

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. Inside the shape, the letters 'HES' are written in a white, sans-serif 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