

“ Nuovi farmaci nella mastocitosi”

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

Sabato 20 maggio 2023

Francesca Crupi

***CRIMM
AOU Careggi
Università degli Studi di
Firenze***



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

Aggressiva

Terapia citoriduttiva

In caso di fallimento, considerare protocollo clinico e HSCT

**Terapia
citoriduttiva
standard**

Midostaurina



Inibitore di cKIT e altri recettori,
attivo contro cKIT D816V



Imatinib



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



Terapia citoriduttiva standard

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



2023: i nuovi farmaci

ASM

- Avapritinib (Blu-265)
- Bezuclastinib

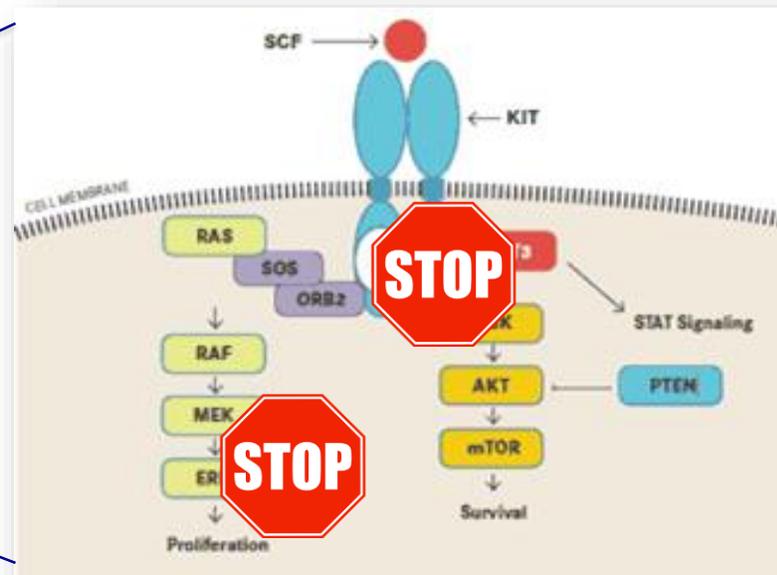
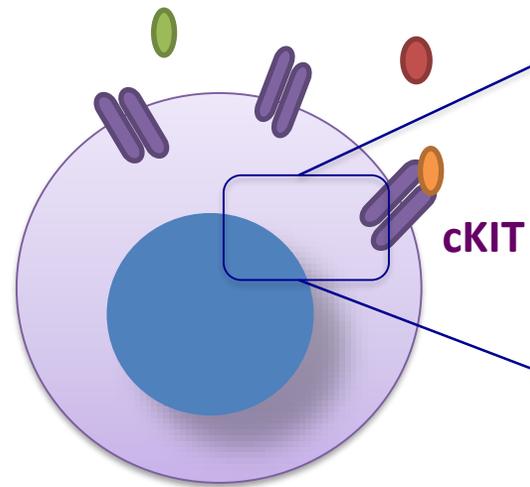
ISM

- Blu-263

AVAPRITINIB NELLA MASTOCITOSI SISTEMICA AGGRESSIVA

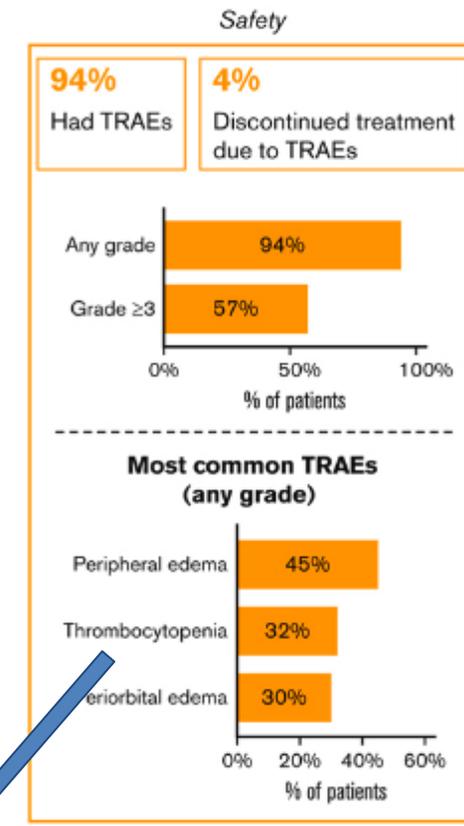
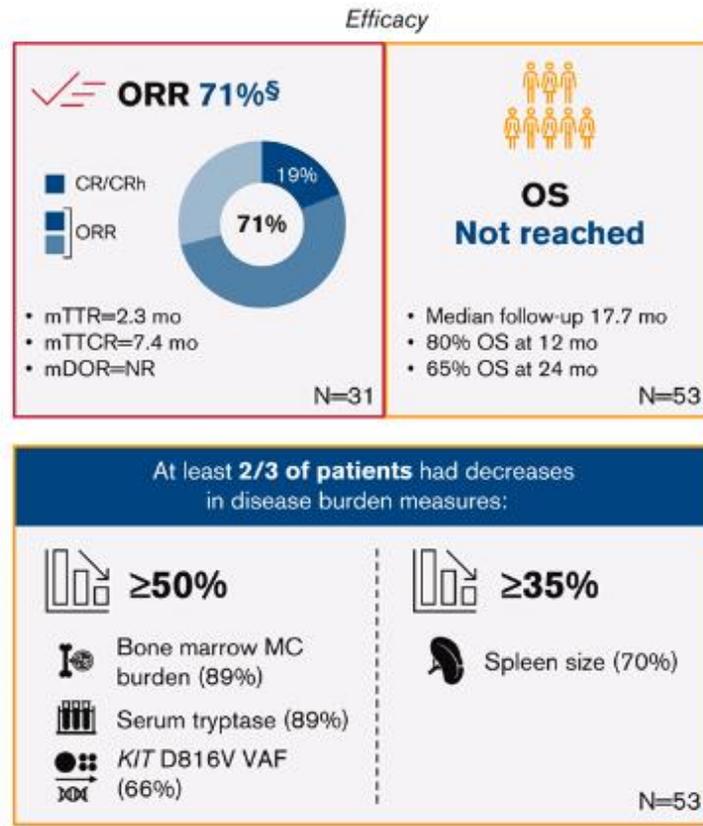
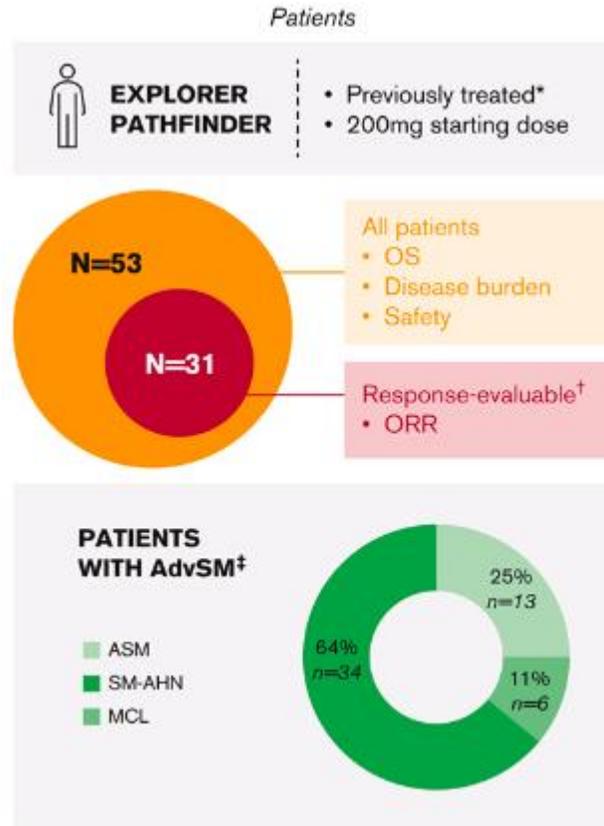
Inibitore selettivo di KIT con la mutazione D816V

Mastocita



AVAPRITINIB NELLA MASTOCITOSI SISTEMICA AGGRESSIVA

Efficacy and safety of avapritinib in previously treated patients with advanced systemic mastocytosis



Approvazione AIFA su Gazzetta Ufficiale
in attesa di rimborsabilità
Attesa disponibilità a breve

Alcuni episodi di emorragia intra-cranica
Correlati a piastrinopenia grave
Non raccomandato se $Plt < 50.000 \times 10^9$



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*

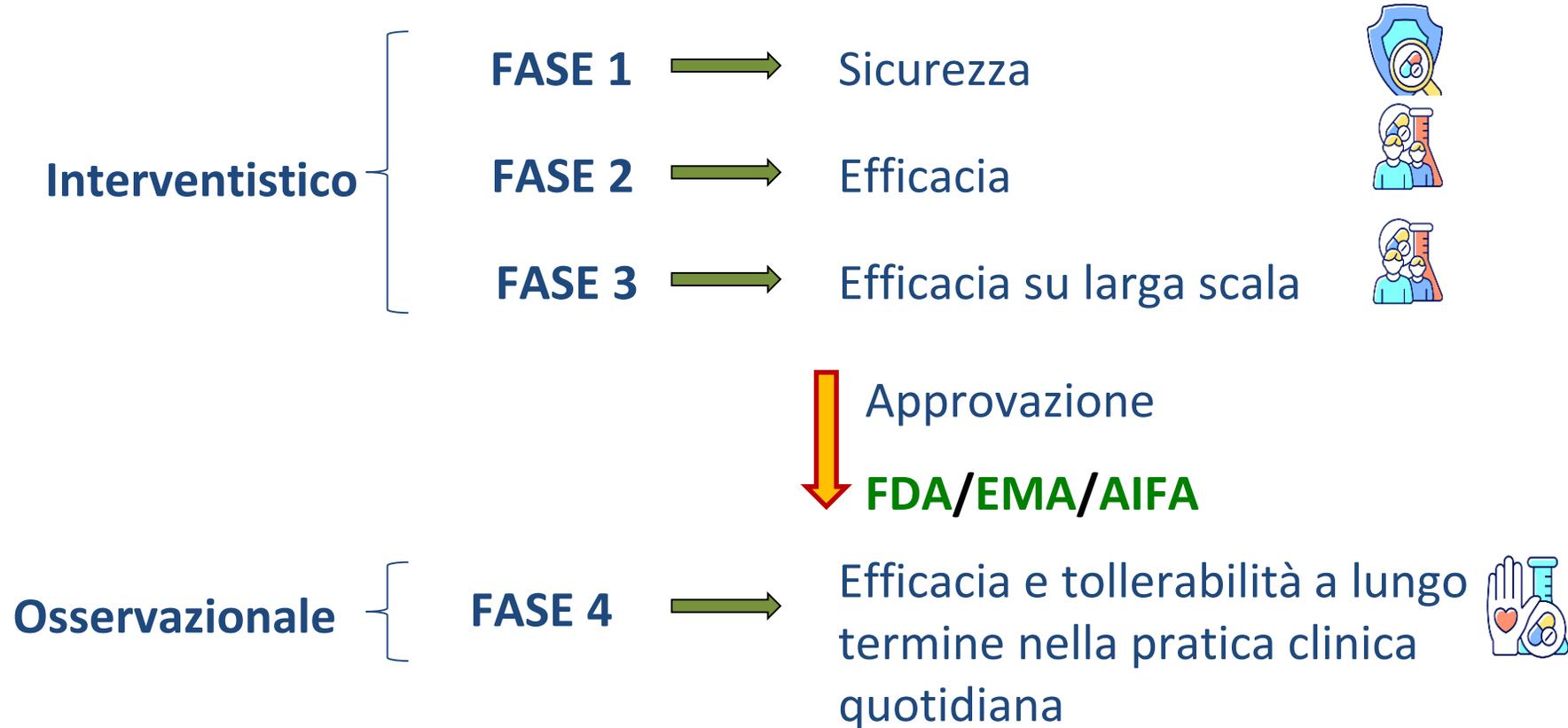


Osservazionali



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 NELLA MASTOCITOSI SISTEMICA AGGRESSIVA

APEX (CGT9486)

studio di fase II che prevede:

Parte 1 randomizzata 1:1:1:1 per valutare dosaggio ottimale del farmaco

Parte 2 di espansione

NO PLACEBO

Attivazione protocollo clinico a breve presso il
Centro di Firenze

BEZUCLASTINIB NELLA MASTOCITOSI SISTEMICA AGGRESSIVA

- 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  evita il rischio di Emorragia Intra-cranica
- Risultati fase 1 (n 11 pazienti): 100% hanno avuto una riduzione >50% dei livelli di triptasi; 72% riduzione >50% dei mastociti nel midollo.

...E nella MASTOCITOSI SISTEMICA INDOLENTE

HARBOR (BLU 263)

Fase 1 (chiusa): valutazione tollerabilità del farmaco, richiesto minimo punteggio ai questionari per il calcolo del carico sintomatologico (TSS score);

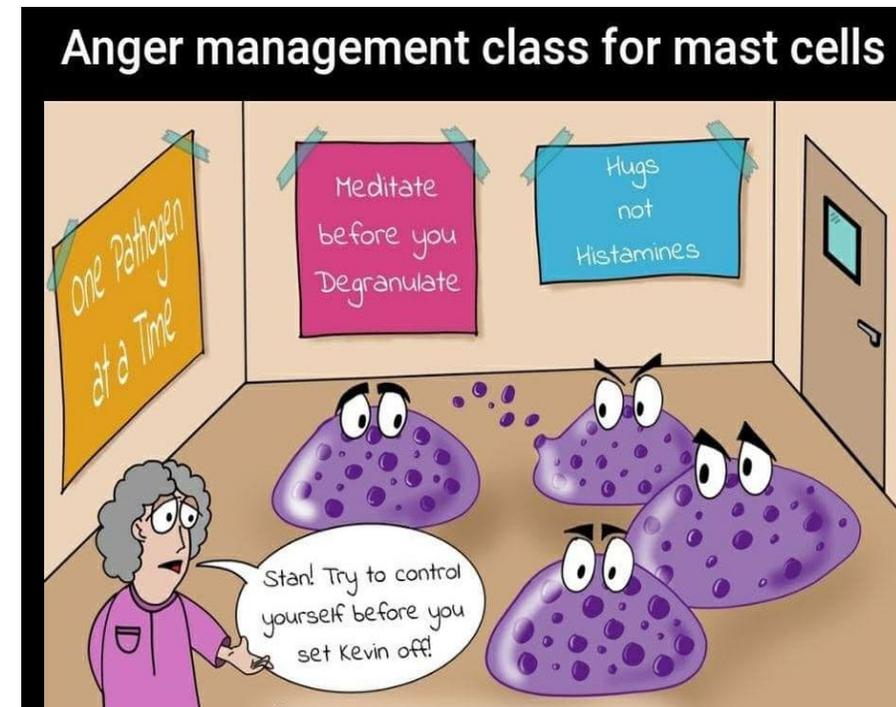
Fase 2 PK (chiusa): valutazione del dosaggio ottimale del farmaco, richiesto punteggio minimo TSS score;

Fase 2: apertura prevista intorno a Gennaio 2024 -> randomizzato 2:1 farmaco vs placebo, non richiesto punteggio minimo TSS score.

Protocollo attivo presso il Centro di Firenze

...E nella MASTOCITOSI SISTEMICA INDOLENTE

- **SINTOMI SEVERI** non responsivi alla terapia standard anti mediatori
- BLU-263 Inibitore selettivo di KIT D816V
- Minima penetrazione nel Sistema Nervoso Centrale
- Obiettivo primario: riduzione del carico sintomatologico (valutato mediante variazioni del TSS score durante il trattamento);
- Obiettivi Secondari: riduzione dei valori di triptasi nel sangue e della carica allelica (VAF) della mutazione KIT D816V nel sangue; riduzione della quota di mastociti nel midollo.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

**Sabato
18 Maggio 2024**

**RESTA
COLLEGATO!!!**

IO SOTTOSCRITTO/A _____ IN DATA _____ FIRENZE, 20 MAGGIO 2023
NATO/A _____
AI SENSI DELL'ART. 13 DEL D.LGS. N. 196/2003, CHE REGOLA IL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI,

AUTORIZZO
LA SEGRETERIA ORGANIZZATIVA DEL CONGRESSO, FACENTE CAPO AL PROFESSOR ALESSANDRO
VARIA VANNICCHI, ALL'UTILIZZO DEL MIO INDIRIZZO DI POSTA ELETTRONICA PERSONALE PER LE
COMUNICAZIONI FUTURE RIGUARDANTI
**LA GIORNATA FIORENTINA DEDICATA AI PAZIENTI CON MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE
CRONICHE.**

INDIRIZZO E MAIL: _____
IN FEDE _____

**Decima
Giornata Fiorentina
dedicata ai pazienti con
Malattie Mieloproliferative
Croniche**