



Mastocitosi Sistemica Avanzata

GESTIONE CLINICA E TERAPIA

Alessandro Maria **Vannucchi**, Francesco **Mannelli**,
Fabrizio **Pane**, Paola **Guglielmelli**, Massimiliano **Bonifacio**,
Chiara **Elena**, Simona **Soverini**, Cristina **Papayannidis**,
Michela **Rondoni**, Massimo **Triggiani**.

Mastocitosi Sistemica Avanzata

GESTIONE CLINICA E TERAPIA

CONSIDERAZIONI GENERALI:

- È fortemente raccomandato riferire tali pazienti a centri con maturata e documentata *expertise* nell'ambito della patologia in oggetto
- È fortemente raccomandata una **gestione multidisciplinare** dei pazienti, che coinvolga ematologo, allergologo, dermatologo e tutte le figure professionali
- Tutti i pazienti devono essere muniti di **adrenalina autoiniettabile** per la gestione dell'anafilassi



1. Mastocitosi sistemica avanzata e approcci di trattamento

Nelle forme di mastocitosi sistemiche avanzate (AdvSM), laddove sia pertanto identificato almeno un *C-finding*, vi è indicazione ad **impostare un trattamento citoriduttivo**, che può basarsi oggi su differenti opzioni farmacologiche.

Tali approcci comprendono:

- **Inibitori tirosino chinasi:**
 - [midostaurina](#)
 - [imatinib](#): in casi di mutazione di KIT non nota o atipica (non-D816V)
 - [avapritinib](#): dopo una precedente terapia sistemica
- **Agenti immunomodulanti** ([interferone- \$\alpha\$](#))
- **Chemioterapici** ([cladribina- 2CdA](#)), disponibile tramite legge 648

Deve inoltre essere valutata la candidabilità del paziente ad un **programma di trapianto di cellule staminali emopoietiche**

Di seguito sono dettagliate le principali caratteristiche delle singole molecole:

Midostaurina (tirosin-chinasi)

Midostaurina è un potente pan-inibitore tirosin-chinasico attivo nei confronti di molteplici bersagli [proteina chinasi (PKC), FLT3, VEGFR2, PDGFR- α/β , FGFR1 e della forma wild-type di C-KIT e KIT D816V mutata].

DOSAGGIO. È indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con ASM, SMAHN, MCL alla dose iniziale raccomandata di 100 mg 2 volte/die per via orale, indipendentemente dallo stato mutazionale di KIT D816V.

DATI DI EFFICACIA. Dati di efficacia dello studio registrativo (CPKC412D2201): ORR 60% (secondo i criteri di Valent).

TOSSICITÀ ED EFFETTI COLLATERALI. Gli effetti collaterali del farmaco più comuni (tutti i gradi/gradi 3-4) sono nausea (79%/6%), vomito (66%/6%), diarrea (54%/3%) e affaticamento (28%/9%). Neutropenia, anemia e trombocitopenia di grado 3 o 4, nuove o in peggioramento, si sono verificate rispettivamente nel 24%, 41% e 29% dei pazienti.

Imatinib (tirosin-chinasi)

Inibitore tirosin-chinasico orale, attivo nei confronti di ABL, di PDGFR, e nella forma *wild-type* di KIT. Indicato solo per il trattamento dei pazienti adulti con AdvSM **privi della mutazione KIT D816V** o con una variante mutazionale di KIT non nota. Data l'elevata



prevalenza della mutazione D816V nei pazienti con SM, Imatinib ha pertanto un ruolo molto limitato nella terapia di questa patologia.

DATI DI EFFICACIA. Dati della letteratura riportano rate di risposta compresi tra il 17% e il 33%. Imatinib trova spazio, e mostra una rilevante efficacia, nel contesto dei pazienti affetti da SM ben differenziata (ORR 50%).

TOSSICITÀ ED EFFETTI COLLATERALI. Le principali tossicità includono diarrea ed edema periferico.

Interferone (IFN)- α (agente immunomodulante)

Nonostante sia stata dimostrata la capacità di questo agente biologico di migliorare i sintomi derivanti dalla degranolazione dei mastociti, di ridurre l'infiltrazione midollare dei mastociti e di indurre un miglioramento di ascite, epatomegalia, citopenia, lesioni cutanee e osteoporosi, si ottengono risposte sempre non complete e una frequenza di risposta maggiore (MR), ossia completa risoluzione di 1 o più *C-findings*, piuttosto limitata, pari al 20-30%.

DOSAGGIO. Il dosaggio ottimale non è definito (in genere da 1 a 5 MU per via sottocutanea, 3 volte/settimana) né la durata del trattamento (in genere da 6 a 24 mesi o più).

TOSSICITÀ ED EFFETTI COLLATERALI. La tossicità del farmaco è rappresentata da sintomi simil-influenzali quali stanchezza, febbre e dolore osseo, ma anche da ipotiroidismo e depressione, il che ne ha sempre limitato l'utilizzo, come nelle altre patologie ematologiche.

ASSOCIAZIONI. L'associazione con lo steroide ne migliora la tollerabilità, ma le risposte non sono risultate significativamente diverse dopo il confronto dei pazienti che ricevevano e non ricevevano prednisone. È prevedibile una migliore tollerabilità utilizzando la formulazione pegilata dell'IFN- α .

Cladribina (2-CdA) (chemioterapico)

La 2-CdA ha dimostrato attività, in tutti i sottotipi di SM. Il farmaco viene consigliato come trattamento di prima linea nei casi in cui è indicato un rapido *debulking* della patologia, o come trattamento di salvataggio nei pazienti che progrediscono dopo interferone- α , midostaurina o altra terapia citoriduttiva.

DOSAGGIO. 2-CdA è somministrata al dosaggio di 0,14 mg/kg/die per 5 giorni, in infusione di 2 ore o somministrazione sottocutanea, per un totale di non più di 9 cicli, e permette di ottenere una risposta nel 55-72% dei casi, con miglioramento clinico correlato a un minore rilascio di mediatori, riduzione dell'infiltrato mastocitario e dei livelli di triptasi sierica sBT.



TOSSICITÀ ED EFFETTI COLLATERALI. Gli effetti indesiderati più comuni comprendono mielosoppressione e linfopenia a cui si associano un aumentato rischio di infezioni. Le tossicità di grado 3/4 più frequenti sono rappresentate dalle citopenie e dalle infezioni opportunistiche.

Avapritinib

Avapritinib (BLU-285) è un TKI orale, una molecola altamente selettiva per KIT e PDGFRA, che inibisce solo debolmente KIT wild-type. Avapritinib, inoltre, inibisce altre forme di KIT mutate e clinicamente rilevanti, in particolare quelle a carico dell'esone 11. Lo sviluppo clinico di avapritinib nella SM è stato avviato all'interno di uno studio di fase 1, EXPLORER (NCT02561988), in cui sono stati arruolati 86 pazienti affetti da AdvSM, 32 nella parte di dose escalation e 54 in quella di dose expansion.

DOSAGGIO. Dai dati dello studio, la dose di 200 mg/die è risultata avere un più favorevole profilo di efficacia e sicurezza.

DATI DI EFFICACIA. Degli 86 pazienti arruolati 53 erano valutabili per la risposta secondo i criteri oggi utilizzati, miWG-MRT-ECNM (3 con ASM, 37 SM con SM-AHN e 13 con MCL. L'ORR è risultata del 75% [CR 15%, CR con risposta ematologica parziale (CRh) 21%, PR 34%, miglioramento clinico (CI) 6%]. Dopo un follow-up mediano di 23 mesi, la PFS e la OS mediana non erano ancora determinabili. È stato stimato un tasso di PFS dell'84% a 12 mesi e del 63% a 24 mesi. Il tasso stimato di OS a 24 mesi è risultato pari al 76%. Il tempo mediano al raggiungimento della risposta (CR/CRh/PR) è stato di 2 mesi (range, 2-27 mesi) e di 9 mesi per il raggiungimento di una risposta completa CR/CRh. La durata mediana della risposta è stata di 38 mesi. Avapritinib è stato quindi sperimentato nello studio clinico registrativo di fase 2 PATHFINDER (NCT03580655) che ha permesso al farmaco di ottenere l'approvazione FDA e EMA, utilizzando una dose iniziale di 200 mg al giorno. Dei 62 pazienti arruolati, 32 avevano un *follow up* sufficiente per poter essere inclusi nell'analisi di efficacia ad interim. I risultati *ad interim* in termini di tempo medio alla risposta (2 mesi) e di ORR (75%) hanno sostanzialmente confermato quelli dello studio precedente. L'ORR è risultata del 81% tra i 26 pazienti con SM- AHN, 100% nei 2 con ASM, e il 25% tra i 4 con MCL.

Avapritinib ha mostrato la capacità di ridurre l'infiltrato di mastociti del midollo osseo e il carico allelico di KIT D816V, di normalizzare i valori di sBT, di ridurre l'eosinofilia e la monocitosi oltre a ottenere miglioramenti statisticamente significativi dei sintomi. Importante notare, che la presenza di mutazioni in S/A/R non ha dimostrato di influenzare la probabilità di risposta ad avapritinib, così come non risulta discriminante una precedente terapia con midostaurina o con altri agenti utilizzati per il trattamento della ASM.



SICUREZZA E TOLLERABILITÀ. In termini di sicurezza e tollerabilità, nello studio EXPLORER (n = 80), gli eventi avversi più comuni (tutti gradi, riportati da ≥30% dei pazienti) erano caratterizzati da edemi peri-orbitali (71%), anemia (55%), diarrea (41%), affaticamento (40%), edema periferico (40%), nausea (39%), trombocitopenia (39%), vomito (34%) e disturbi cognitivi (34%). Anemia e trombocitopenia di grado ≥3 si sono verificate rispettivamente nel 29% e nel 26% di pazienti. Sei pazienti su 80 (8%) hanno interrotto avapritinib a causa di AE. Si sono verificati sei casi (8%) di emorragia intracranica non traumatica; quattro di questi casi si sono verificati in pazienti con trombocitopenia severa al basale.

2. Trapianto allogenico di cellule staminali

Il trapianto allogenico di cellule staminali viene preso in considerazione nelle neoplasie ematologiche clonali, per le quali rappresenta l'unica opzione terapeutica potenzialmente eradicante la patologia di base.

Per quanto concerne la mastocitosi sistemica, **si ricorre al trapianto nei casi di refrattarietà alla terapia citoriduttiva, in pazienti con leucemia mastocitaria (MCL) o nelle forme di mastocitosi sistemica associata ad una neoplasia ematologica (SM-AHN)**. Le casistiche a oggi pubblicate sono numericamente piuttosto limitate e l'esperienza clinica ancora confinata a pochi centri trapiantologici, in considerazione della rarità della patologia. Tale strategia si è dimostrata risolutiva e curativa nel lungo termine in una piccola percentuale di casi, prolungando la sopravvivenza soprattutto dei pazienti con SM-AHN

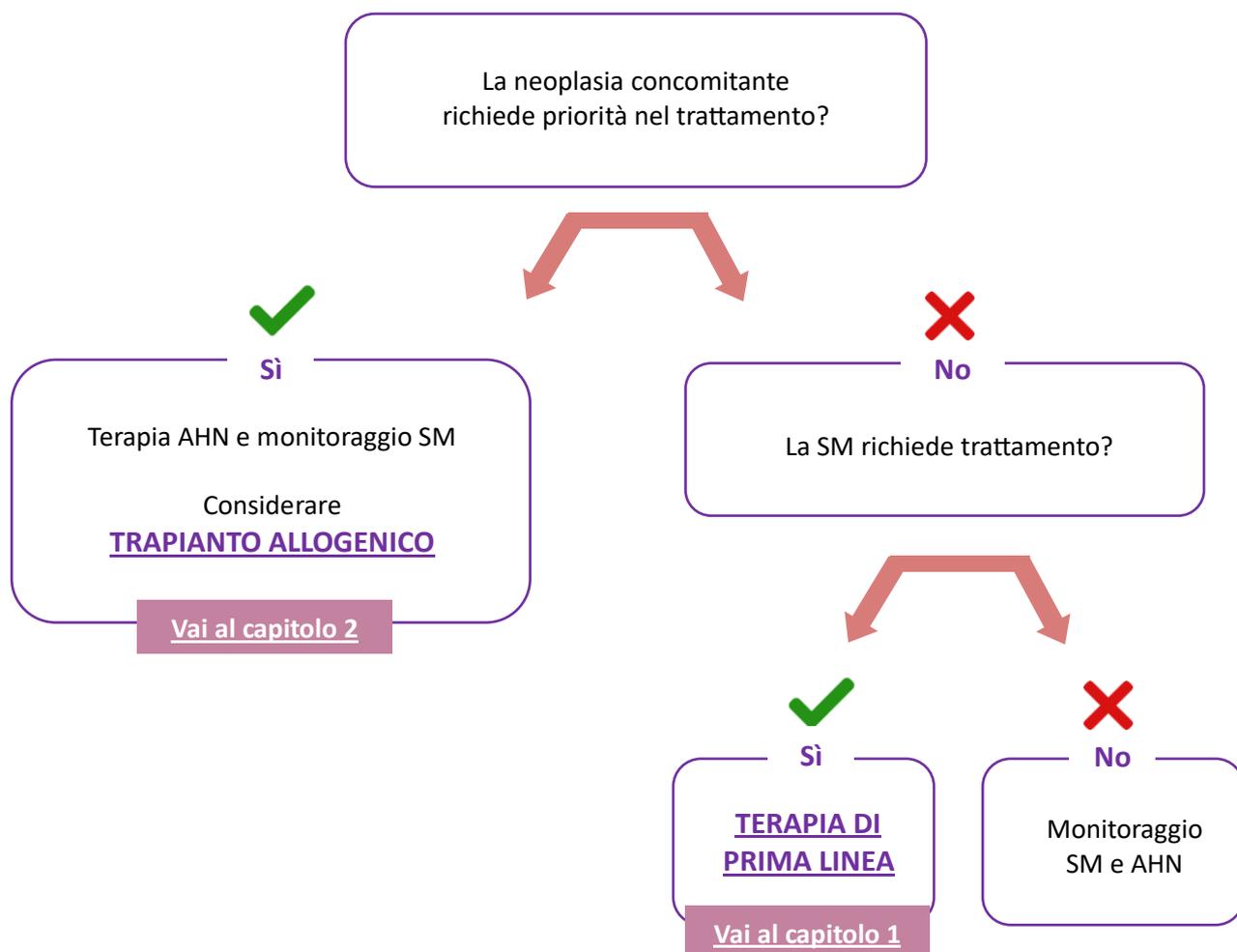
3. Mastocitosi sistemica avanzata non responsiva o intollerante a prima linea di terapia o in recidiva

Nel caso in cui il paziente **non sia responsivo alla prima linea di terapia, o vada incontro a recidiva** di malattia dopo avere ottenuto una iniziale risposta, è indicato:

- **ri-stadiare la patologia in termini di sintomatologia, danno d'organo**
- **avviare una seconda linea di terapia:** trial clinico se disponibile, switch a KIT inibitore se non impiegato primariamente

4. Mastocitosi sistemica avanzata associata ad una neoplasia ematologica (SM-AHN)

Relativamente alle forme di mastocitosi sistemica associata ad una neoplasia ematologica (SM-AHN), è bene ricordare come in tali casi la scelta terapeutica debba essere effettuata dopo **un'attenta stadiazione di entrambe le patologie**, al fine di definire quella che più dell'altra, e prioritariamente, richiede di essere trattata.





Il presente documento è il prodotto finale del progetto *Real-case based diagnostic and management challenges for patients with Systemic Mastocytosis*, condotto nel corso del 2023 e 2024 dal Working Party GIMEMA sulle Neoplasie Mieloproliferative Croniche.

EXPERT PANEL

Alessandro Maria **Vannucchi** (coordinatore)

Francesco **Mannelli** (referente di progetto)

Fabrizio **Pane**

Paola **Guglielmelli**

Massimiliano **Bonifacio**

Chiara **Elena**

Simona **Soverini**

Cristina **Papayannidis**

Michela **Rondoni**

Massimo **Triggiani**

Questo progetto è stato realizzato con il supporto non condizionante di **Blueprint Medicines**.

