

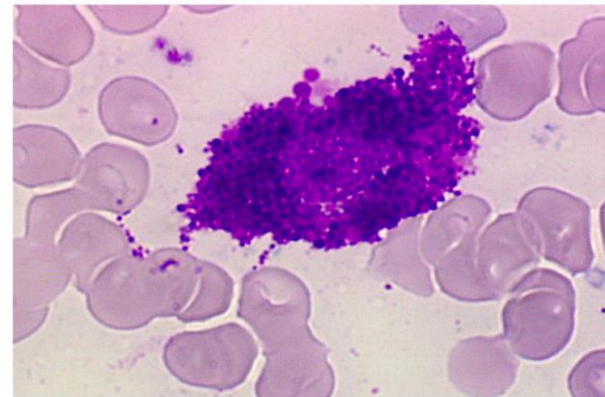
Aspects thérapeutiques des mastocytoses

Dr O Chandesris, CEREMAST, Necker, Paris

On behalf of the CEREMAST study group

Et avec l'aimable autorisation pour certaines slides de

- Pr Olivier Hermine, Hématologie, Necker, Paris – coordonnateur du CEREMAST
- Dr Gandhi Damaj, Hématologie, CHU Amiens
- Dr Stéphane Barete, Dermatologie, Tenon, Paris
- Dr Karine Briot, Rhumatologie, Cochin, Paris
- Dr Cristina Livideanu, Dermatologie, CHU Toulouse
- Dr Angèle Soria, Allergologie, Tenon, Paris



Principes généraux du traitement des mastocytoses

- Pas de traitement curatif reconnu
- Adapté au type de mastocytose selon la WHO
 - MSA / MCL / sarcome: **pronostic vital engagé**
 - à court ou moyen terme
 - Urgence thérapeutique.
 - MC / MSI: **pronostic / handicap fonctionnel**
 - Pronostic vital identique à celui de la population générale
 - Traitement adapté au degré de « handicap fonctionnel » et aux besoins exprimés par le patient.
 - Prendre en compte la qualité de vie
- Adapté à l'historique thérapeutique de chaque patient = au cas par cas et selon l'âge.
- Les mêmes traitements peuvent être / sont utilisés quel que soit le type de mastocytose mais en pesant bien le **rapport bénéfique / risque** en cas MSI.

Objectives of the treatment of Mastocytosis according to the WHO classification

➤ Aggressive

- Aggressive SM
- Mast cell leukemia
- Smouldering SM

- Organomegaly with >5% bone marrow infiltration

- **Reduction of B and C findings**
- **Improving survival**

- AHNMD ?
- Life threatening mast cell mediator release ?

➤ Non Aggressive with Handicap

(no life expectancy reduction)

- Cutaneous with Handicap
- Indolent SM with Handicap

- OPA
- QOL (QLQC30)
- Hamilton score

- Pruritus
- Flush
- Frequency of stools/d
- Frequency of mictions/d
- Hypotension ?
- Others

- **Reduction of Handicap and symptoms**

3 therapeutic steps and complementary treatments

➤ **Strict eviction of all identified triggering factors**

➤ **Symptomatic treatment**

- Against mediators
- Against effect of mediators

➤ **Treatment against mast cells (Cytoreductive)**

- Activation and mast cell mediators release
- Decrease mast cell infiltration
 - Aggressive
 - Indolent with symptoms and handicap despite well-conducted symptomatic treatment

➤ **Complementary treatment of**

- AHNMD
- Bone complications: osteoporosis

Mastocytoses

Formes agressives (MSA et leucémie à mastocytes)

Formes indolentes (cutanée, MSI, MSS)

Education thérapeutique : éviction des facteurs déclenchant

Traitement cytoréducteur en urgence:

- Corticothérapie IV si vie immédiatement menacée
- Midostaurin
- Cladribine
- Tamsirolimus+ Aracytine
- **Autres**
- Allogreffe de moelle

Pas de symptômes ou symptômes sans handicap

Pas de traitement ou traitement symptomatique

Symptômes avec handicap

Traitement symptomatique anti-dégranulant

Pas de handicap

Handicap

Traitement de l'AHNMD si indiqué

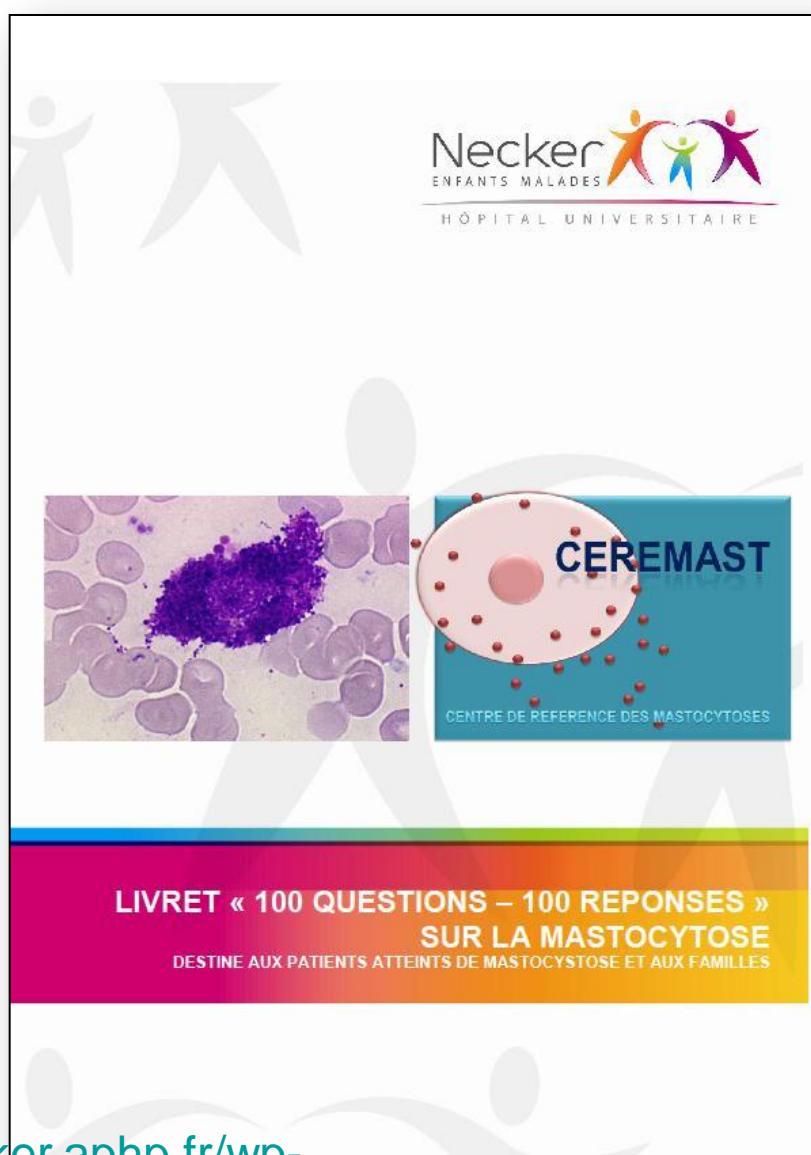
Pas d'autre traitement

Agents cytoréducteurs
IFN_{alpha}, cladribine, autres
(masitinib⁽¹⁴⁾, rapamycine...)

First step

Strict eviction of all identified
triggering factors

Education thérapeutique



Le pdf est en ligne: <http://hopital-necker.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/14/files/2013/11/livret-sur-la-mastocytose.pdf>
<http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/liste-des-centres-de-reference-maladies-rares-chroniques-a-necker/>



Mythe?: Un régime alimentaire strict est obligatoire chez les patients atteints de mastocytose....

- 1) Tous les aliments connus comme pourvoyeurs potentiels de réactions de dégranulation sont à contre-indiqués
- 2) Un bilan allergologique doit être systématiquement réalisé devant la présence de symptômes digestifs
- 3) Le traitement symptomatique peut améliorer les symptômes de dégranulation mastocytaire en dehors de tout régime alimentaire
- 4) Certains facteurs de dégranulation mastocytaire doivent être pris en compte au même titre que les aliments consommés



Mythe?: Un régime alimentaire strict est obligatoire chez les patients atteints de mastocytose....

- 1) Tous les aliments connus comme pourvoyeurs potentiels de réactions de dégranulation sont à contre-indiqués
- 2) Un bilan allergologique doit être systématiquement réalisé devant la présence de symptômes digestifs
- 3) Le traitement symptomatique peut améliorer les symptômes de dégranulation mastocytaire en dehors de tout régime alimentaire
- 4) Certains facteurs de dégranulation mastocytaire doivent être pris en compte au même titre que les aliments consommés



Mythe?: Un régime alimentaire strict est obligatoire chez les patients atteints de mastocytose....

- 1) Tous les aliments connus comme pourvoyeurs potentiels de réactions de dégranulation sont à contre-indiqués **FAUX**
- 2) Un bilan allergologique doit être systématiquement réalisé devant la présence de symptômes digestifs **FAUX**
- 3) Le traitement symptomatique peut améliorer les symptômes de dégranulation mastocytaire en dehors de tout régime alimentaire
- 4) Certains facteurs de dégranulation mastocytaire doivent être pris en compte au même titre que les aliments consommés



Mythe?: Un régime alimentaire strict est obligatoire chez les patients atteints de mastocytose....

- 1) Tous les aliments connus comme pourvoyeurs potentiels de réactions de dégranulation sont à contre-indiqués **FAUX**
- 2) Un bilan allergologique doit être systématiquement réalisé devant la présence de symptômes digestifs **FAUX**
- 3) Le traitement symptomatique peut améliorer les symptômes de dégranulation mastocytaire en dehors de tout régime alimentaire **OUI**
- 4) Certains facteurs de dégranulation mastocytaire doivent être pris en compte au même titre que les aliments consommés



Mythe?: Un régime alimentaire strict est obligatoire chez les patients atteints de mastocytose....

- 1) Tous les aliments connus comme pourvoyeurs potentiels de réactions de dégranulation sont à contre-indiqués **FAUX**
- 2) Un bilan allergologique doit être systématiquement réalisé devant la présence de symptômes digestifs **FAUX**
- 3) Le traitement symptomatique peut améliorer les symptômes de dégranulation mastocytaire en dehors de tout régime alimentaire **OUI**
- 4) Certains facteurs de dégranulation mastocytaire doivent être pris en compte au même titre que les aliments consommés **OUI**

Various agents or stimuli can potentially lead to Mast cell degranulation

- Food: alcohol, peanuts, chocolate, sea food

« Pas d'évictions systématiques et a priori »

Evictions à la carte pour chaque individu en fonction des réactions observées

Exploration allergologique (médicament ou aliment) pour éliminer une réaction allergique et compléter par des tests de réintroduction

Eviction des allergènes et de toute substance mal tolérée

Amphotericin B, colistin, neomycin

Antihypertensive drugs : reserpine, hydralazine

Dégranulation mastocytaire est autonome et/ou déclenchée par plusieurs facteurs intriqués et cumulés

Certains aliments

Puxeddu I et al. nt J Biochem Cell Biol, 2003

- Neuropeptides: substance P
- Fractions de complément: C3a-C5a
- Lipoprotéines, adénosine, superoxydes

Puxeddu I et al. nt J Biochem Cell Biol, 2003

Infections ?

E. J. Soilleux et al. Clin Exp Dermatol, 2008

Certains médicaments

Theoharides TC et al. Clin Exp Dermatol, 2009

Stress et émotions

Theoharides TC et al. Clin Exp Dermatol, 2009

Facteurs physiques

- Traumatismes locaux / frottements
- Variations de température: bains / efforts
- Morsures de serpents / piqûres d'hyménoptères
- Interventions chirurgicales

Psaltis PJ et al. Intern Med J. 2007;37:343-4.

Tuxen AJ et al.. Austr J Dermatol. 2009. 2: 133-5.

Soilleux EJ et al. Clin Exp Dermatol. 2009;1:111-2.



Tout ce qui n'est pas contre-indiqué mais justifie des précautions lors de la première exposition

- Outre les aliments et les médicaments dont les antalgiques
- La grossesse
- Les anesthésies générales: Dewachter Ann Fr Anesth Reanim 2009
Pas de bilan prédictif allergologique pré-opératoire en l'absence de manifestations antérieures
Ann Fr Anesth Reanim 2002
- Les anesthésies locales (biopsies, soins dentaires)
- L'anesthésie péridurale : La douleur, un puissant facteur de dégranulation!
- La chirurgie
- L'imagerie médicale avec produits de contraste: Gadolinium > PCI
- Les vaccinations: sauf les vaccins vivants durant les 18 mois suivant un traitement de fond par 2CDA
- Le bilan allergologique (prick tests)
- La désensibilisation: En cas d'anaphylaxie documentée, la **désensibilisation aux venins d'hyménoptères** est indiquée et doit être poursuivie **à vie**

Anesthésie générale, chirurgie et mastocytose



- Souvent plusieurs facteurs intriqués et cumulés
- Sur 3 cas de troubles hémodynamiques sévères avec décès en péri-opératoire:
 - 1 attribué aux produits d'anesthésie (Atracurium) Vaughan Anaesthesia 1998
 - 2 attribués au geste chirurgical:
 - 1 flush et hypoTA après résection tumeur rectale (Hosking Anesth Analg 1987)
 - 1 flush et hypoTA après biopsie pancréas (Desborough Br J Anaesth 1990)
 - >1h30 après induction anesthésie : dégranulation lors de la manipulation de tissus infiltrés de cellules mastocytaires?
- **Aucun cas d'anaphylaxie IgE médiée rapporté avec produits d'anesthésie ou le latex chez patients ayant une mastocytose**
- **Nombreux cas rapportés d'utilisation sans aucun incident de morphine, dérivés morphiniques, hypnotiques et produits d'anesthésie locale**

Hosking Anesth Analg 1987, Smith Anaesthesia 1987, Lerno G Br J Anaesth 1990, Borgeat A Anesth Analg 1998, Konrad FM, Russell Anaesth Intensive Care 2006, Carter Anesth Analg 2008, Schroeder Acta Anaesthesiol Scand 2009, Dewachter Ann Fr Anesth Reanim 2009, Renaud Can J Anesth 2011, Brockow Cur Op Allergy 2012

Anesthésies péridurales et locales et mastocytose



- **Anesthésies péridurales**

- Peu d'études
- Une rétrospective sur 87 grossesses menées à terme: analgésie péridurale (4) et fentanyl (1) ocytocine (5) aucun incident

Worobec Obstet Gynecol 2000

- Analgésie péridurale associant lidocaïne et fentanyl (2) aucun incident en dehors d'un prurit contrôlé par anti-H1

Gupta Int J Obstet Anaesth 1998, Villeneuve Can J Anaesth 2006

- **Anesthésie locale**

- Aucune étude randomisée
- Pas de contre-indication particulière en cas de mastocytose
- La xylocaïne adrénalinée est autorisée

Anesthésies et mastocytose: Quel bilan? Quelles mesures?

- **Pas de bilan prédictif** allergologique pré-opératoire en l'absence de manifestations connues (sauf latex en cas de symptômes)
- **Prémédication?**
 - Aucune étude randomisée
 - Pourrait prévenir la libération de médiateurs cellulaires à l'origine des symptômes systémiques
 - Anti-H1
 - Anti-H2 (visée digestive)
 - Corticoïdes
 - Cromoglycate de sodium (stabilisateur membrane mastocytaire)
 - Aspirine (effet anti-PG D₂)
 - Anxiolytique ...

Mesures préventives primordiales

- Gestion stress psychologique
- Réchauffer
- Éviter frictions et garrots

Dewachter Ann Fr Anesth Reanim 2009, Brockow Cur Op Allergy 2012

Second step

Symptomatic treatment

Traitement symptomatique médicamenteux

- Association d'anti-histaminiques: symptômes cutanés (prurit, flushs) et digestifs
 - anti-H1 (desloratadine, levocetirizine) : 1 à 2 cp/j
 - anti-H2 (ranitidine): 150 à 600mg/j

Kurosawa M, et al. Heterogeneity of mast cells in mastocytosis and inhibitory effect of ketotifen and ranitidine on indolent systemic mastocytosis. J Allergy Clin Immunol 1997

- Cromoglycate de sodium (Intercron[®]): troubles digestifs à la dose de 3 à 6 ampoules/jour

Marrache F, et al. Le traitement des mastocytoses systémiques. Rev Med Interne 2003

- Motelukast (Singulair[®]) 10mg/jour: symptomatologie cutanée, urinaire, respiratoire.

Tolar J, et al. Leukotriene-receptor inhibition for the treatment of systemic mastocytosis. N Engl J Med 2004

- Importance de l'**observance quotidienne sur le long cours**

Auto-activation autonome et permanente des mastocytes

- Effet pouvant être très retardé et nécessiter des doses optimales

Autres mesures médicamenteuses symptomatiques

- **Adrénaline auto-injectable:**
 - Anapen (adulte 0,3mg, enfant 0,15mg)
 - Toujours 2 seringues à disposition
 - Education de l'entourage
 - Tous les patients versus en cas d'événement antérieur connu... selon les équipes
- **Sphère digestive:**
 - Inhibiteurs de la pompe à protons: hyper-acidité gastrique dans la mastocytose
 - Régulateurs du transit, anti-spasmodiques, pansements gastriques, etc
- **Sphère cutanée:**
 - Physiogel « AI » / Atopicalm
 - Ensoleillement
 - UVA et UVB-thérapie en cas d'UP avec préjudice esthétique
 - Laser en cas de forme TMEP avec préjudice esthétique
- **Aspirine si bien tolérée:** utilisable en cas de flushs et tachycardie
- **Corticothérapie à action locale et de courte durée:**
 - A délitement entéral: Budésonide (entocort®)
 - Topiques cutanés

Urticaire pigmentaire



UVthérapie



TMEP

Telangectasia macularis eruptiva perstans



Laser

Omalizumab: AC monoclonal anti IgE

- Principale indication: Asthme allergique sévère
- 26 publications Pubmed pour les mastocytoses, uniquement case reports
- Indications potentielles dans les mastocytoses:
 - Anaphylaxie, y compris améliorer la tolérance de la désensibilisation
 - Plaintes respiratoires non contrôlées, avec ou sans asthme
 - Troubles cutanées non contrôlés
 - Autres SAMA non contrôlés
- Avec ou sans hyper-IgE
- Résultats à valider via des études contrôlées. Avis d'expert (RCP mastocytose)
- Toxicité: syndrome cytokinique

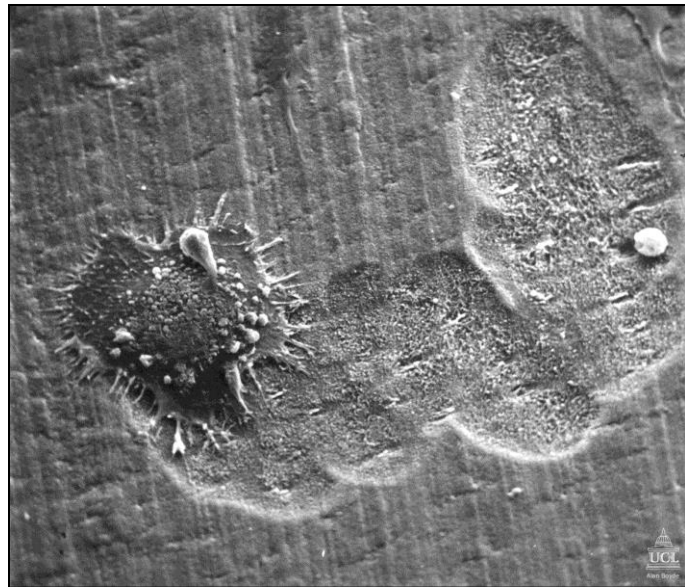
Ustekinumab (stelara): AC monoclonal anti IL-12/IL-23

- Principale indication: psoriasis
- 0 publication Pubmed pour les mastocytoses
- Indications potentielles dans les mastocytoses:
 - Plaintes rhumatismales non contrôlées
 - Douleurs squelettiques non contrôlées
 - Autres SAMA non contrôlés
- Avec ou sans psoriasis
- Résultats à valider via des études contrôlées. Avis d'expert (RCP mastocytose)
- Toxicité: syndrome cytokinique

Prise en charge des complications osseuses des mastocytoses: l'ostéoporose



Rôle de l'histamine



- Augmente le nombre d' ostéoclastes
- Augmente l' ostéoclastogénèse
(culture de moelle de souris) : effet RANK-L

- Dobigny et al, J Cell Physiol 1997
- Nakamura et al, Life Sci 1996
- Deyama et al, Biochem Biophys Res Commun 2002
- Ikawa et al. Journal of toxicological Sciences 2007

	N	Ostéoporose	Fracture vertébrale	Forme condensante	Douleurs osseuses
Barete et coll 2010	75	31 %	13 (17%)	6 (8 %)	43 %
Rossini et coll, 2011	79	20%	17 (21,2%)	4 (5%)	—

- Barete et al, Ann Rheum Dis 2010
- Rossini et al. Bone 2011

Bilan osseux

- Eliminer toute autre cause d'ostéoporose
- Bilan phospho-calcique et dosage de vitamine D
- Radiographies de rachis (ou VFA)
- DMO (tous les 3 à 5 ans)

Dépistage et suivi des atteintes osseuses par radiographies EOS



EOS imaging, Biospace



Traitement de l'ostéoporose associée aux mastocytoses

- Supplémentation vitamino-calcique selon les recommandations du GRIO

- Apport calcique quotidien recommandé : 800 à 1000mg/j
- Apport: alimentaire / eaux minérales (1l/j) / Ca élément
- Taux recommandé 25OHD \geq 30 ng/ml (75 nmol/l)
- Apport: Uvédose 100 000UI tous les 2 à 3 mois

Benhamou et al, pour le GRIO. Presse médicale 2011

- Traitement agissant spécifiquement sur le remodelage osseux

- Biphosphonates (pas plus de 10 ans sur une vie)
- AC anti-RANKL (denosumab)

- Traitement à visée anti-mastocytaire: ...?.....

- Anti-histaminiques: anti-H1
- Traitement de fond cytoréducteur: IFN, ITK ?

Third step

Cytoreductive treatment

May be exclusive and indicated in emergency in aggressive forms of mastocytosis !

Mastocytoses

Formes agressives (MSA et leucémie à mastocytes)

Traitement cytoréducteur en urgence:

- Corticothérapie IV si vie immédiatement menacée
- Midostaurin
- Cladribine
- Tamsirolimus+ Aracytine
- **Autres**
- Allogreffe de moelle

Traitement de l'AHNMD si indiqué

Formes indolentes (cutanée, MSI, MSS)

Education thérapeutique : éviction des facteurs déclenchant

Pas de symptômes ou symptômes sans handicap

Pas de traitement ou traitement symptomatique

Pas d'autre traitement

Symptômes avec handicap

Traitement symptomatique anti-dégranulant

Pas de handicap

Handicap

Agents cytoréducteurs
IFN_{alpha}, cladribine, autres
(masitinib⁽¹⁴⁾, rapamycine...)

Cytoreductive treatment to block mast cell proliferation

- Interféron alpha
- Cladribine
- Inhibiteurs de tyrosine kinase
- Thalidomide
- Rapamycine

- La chimiothérapie classique n'est pas efficace mais peut être indiquée en cas d'AHNMD (LAM)
- Allogreffe...

Interféron alpha

Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre **phase II** trial on 20 patients. Casassus P, et al. Br J Haematol 2002; 119: 1090-7

- **20 adult SM**, 7 previously treated with symptomatic treatments.
- IFN-alpha SC: 1-5 MU/m²/d, with progressive dose intensification over the 1st month.
- Evaluation after **6 months of therapy**.
- Among 13 pts treated for at least 6 months: 65% response = 7 PR, 6 minor R
- Response mainly concerned **vascular congestion and skin lesions** while **BM infiltration remained unchanged** in 12 pts.
- The significant reduction of mast-cell mediator levels ($p < 0.05$) after 6 months of trt was not predictive of clinical remission.
- **High rate of depression**: 7 pts (35%).
- Conclusion:
 - **Effet suspensif anti-dégranulant** (effet précoce sur les flushs)
 - +/- associé corticoïdes car potentialise l'effet anti-sécrétoire de l'IFN
 - Peu efficace dans les ASM.
 - Médiocre tolérance psychiatrique

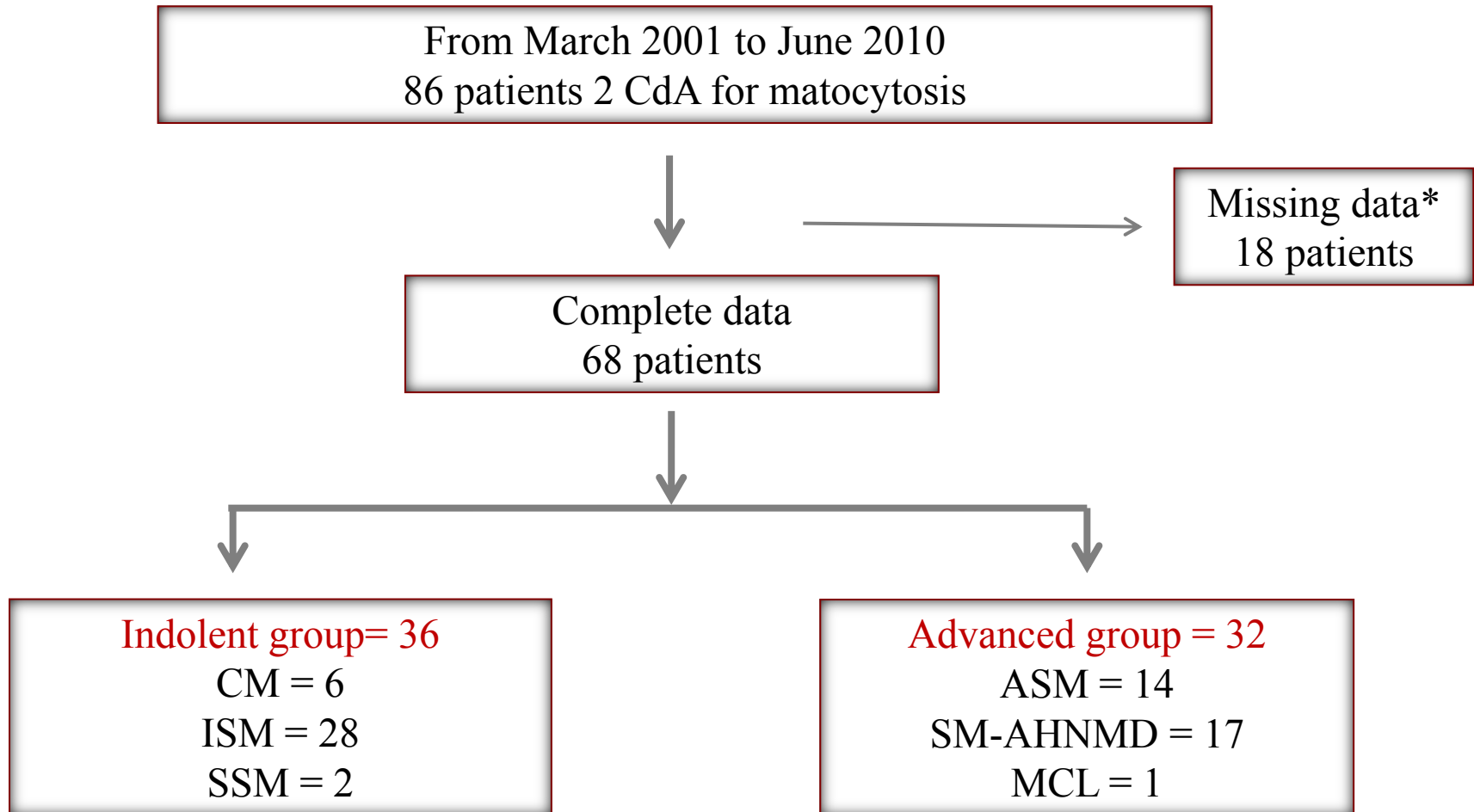
Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. Barete S et al. Blood. 2015 May 22.

On behalf of the CEREMAST study group

- Long term follow-up period (over 10 years) efficacy and safety in 68 adult patients with M (36 pts (53%) had indolent M and 32 (47%) had advanced M treated by 2-CdA (0.14 mg/kg in infusion or subcutaneously, days 1-5; repeated at 4-12 weeks until 1 to 9 courses). Median 2-CdA courses number was 3.7 (1 to 9).
- ORR 72% (Complete / Major / Partial: 0% / 47% / 25%) and according to indolent / advanced M was 92% (Major / Partial R: 56% / 36%) and 50% (Major / Partial R: 37.5% / 12.5%), respectively.
- Clinical improvement was observed for 10/11 mediator release and 6/7 mast cell infiltration-related symptoms including urticaria pigmentosa, and organomegaly ($P < .02$). Serum tryptase levels decreased ($P = .01$).
- Median durations of response were 3.71 (0.1-8), 2.47 (0.5-8.6) years for indolent and aggressive M, respectively.
- The most frequent grade 3/4 toxicities were lymphopenia (82%), neutropenia (47%), and opportunistic infections (13%).
- 2-CdA appears to provide a significant efficacy with some toxicity in various M subtypes, mostly in indolent M, refractory to multiple symptomatic therapies.

Long-Term Efficacy and Safety of Cladribine In Patients with Mast Cell Disease: Multicenter, Retrospective Study of 68 Patients

Barete S, Hirsch I and Damaj G et al, on behalf of the CEREMAST study group
ECNM 2013, Mondon



TREATMENT MODALITIES

- ❖ Cladribine®: 0.14 mg/kg/day for 5 days, every 4 to 12 weeks

Intravenous, 2 hours infusion

Subcutaneous (Litak®) injection

- ❖ Primary prophylaxis (100%)

- ❖ Cotrimoxazole

- ❖ Valacyclovir

- ❖ Median number of 2-CdA cycles administered was 3 (1-9)

OUTCOME

- At the time of analysis, September 10, 2013
- Median FU was 5.8 years (0.1-9.1)

	Total (n=68)	Indolent (n=36)	ASM (n=14)	SM-AHNMD* (n=17)
Overall response rate, n (%)	49 (72)	33 (92)	6 (43)	10 (58)
Major response, n (%)	32 (47)	20 (55)	5 (36)	7 (41)
Partial response, n (%)	17(25)	13 (37)	1 (7)	3 (17)
Progression, n (%)	29 (60)	22 (61)	3 (50)	4 (40)

- ISM-AHNMD (MDS=1, CMML=2, Lymphoproliferative=1),
- SSM-MDS = 2
- ASM-AHNMD (MDS=6; CMML=3; MPN=3)

CLINICAL RESPONSE

	Before 2-CdA n of patients (%)	After 2-CdA n of patients (%)	<i>p</i> -value
MC activation symptoms			
Fatigue	53 (79)	22 (33)	0.0001
Flush	34 (52)	11 (17)	0.0001
Pruritus	33 (51)	16 (25)	0.0001
Diarrhea	37 (55)	9 (13)	0.0001
Abdominal pain	33 (49)	12 (18)	0.0001
Nausea, vomiting	22 (33)	8 (12)	0.0001
Headache/pain	23 (34)	15 (22)	0.005
Dyspnea	14 (21)	5 (7)	0.007
Anaphylaxis	7 (10)	0 (0)	0.02
MC infiltration symptoms			
Urticaria pigmentosa	48 (73)	10 (15)	0.0001
Hepatomegaly	34 (51)	24 (36)	0.006
Splenomegaly	32 (48)	24 (36)	0.01
Lymphadenopathy	18 (27)	15 (22)	0.4
Ascitis	15 (22)	8 (12)	0.02

CLINICAL RESPONSE

	Before 2-CdA n of patients (%)	After 2-CdA n of patients (%)	<i>p</i> -value
MC activation symptoms			
Fatigue	53 (79)	22 (33)	0.0001
Flush	34 (52)	11 (17)	0.0001
Pruritus	33 (51)	16 (25)	0.0001
Diarrhea	37 (55)	9 (13)	0.0001
Abdominal pain	33 (49)	12 (18)	0.0001
Nausea, vomiting	22 (33)	8 (12)	0.0001
Headache/pain	23 (34)	15 (22)	0.005
Dyspnea	14 (21)	5 (7)	0.007
Anaphylaxis	7 (10)	0 (0)	0.02
MC infiltration symptoms			
Urticaria pigmentosa	48 (73)	10 (15)	0.0001
Hepatomegaly	34 (51)	24 (36)	0.006
Splenomegaly	32 (48)	24 (36)	0.01
Lymphadenopathy	18 (27)	15 (22)	0.4
Ascitis	15 (22)	8 (12)	0.02

2CDA is very effective on urticaria pigmentosa



Before 2CDA



After 2CDA

2CdA : Safety and follow-up tolerance

Follow-up

- Median FU was 5.8 years (0.1-9.1)
- Dead = 21 pts (31%)
 - 20 pts with advanced SM and one ISM
 - All except 2 died from advanced SM
 - 2 other died from Parotid carcinoma and Glioblastoma

Hematological and infectious adverse events

- Acute Neutropenia grade 3-4 : 32 pts (47%)
- Infections grade 3-4 :
 - Early: 15 (22%) including bacterial, fungal, viral infections and FUO
 - Late (> 3 months): 6 (9%) bacterial and viral
- Pancytopenia (allo-HSCT) = 1/68 secondary to 9 infusions with short intervals

Fertility preserved

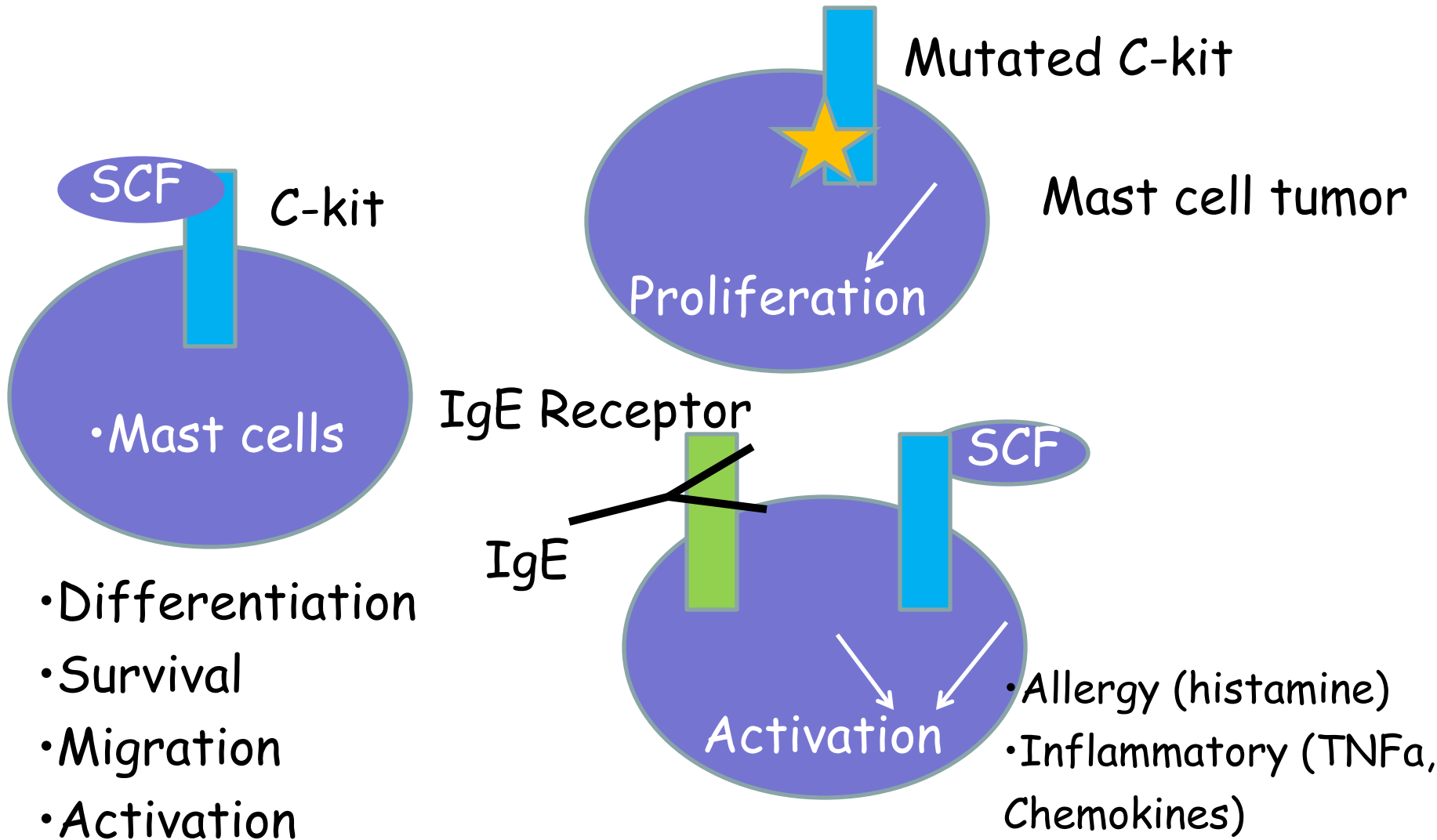
CONCLUSION

- ✓ 2-CdA is active in mastocytosis
- ✓ Its activity seems to be more pronounced on fatigue, flush, GI symptoms and pruritus
- ✓ Median duration of response remains to be precisely determined but some patients have long term responses
- ✓ Haematological toxicities and infections were manageable and were more frequent in the aggressive forms of the disease
- ✓ Further work is needed to determine optimal therapy schedule and usefulness of maintenance therapy to prevent relapse

Effects of tyrosine kinase Inhibitors on Mast cells and Mastocytosis

C-kit inhibition

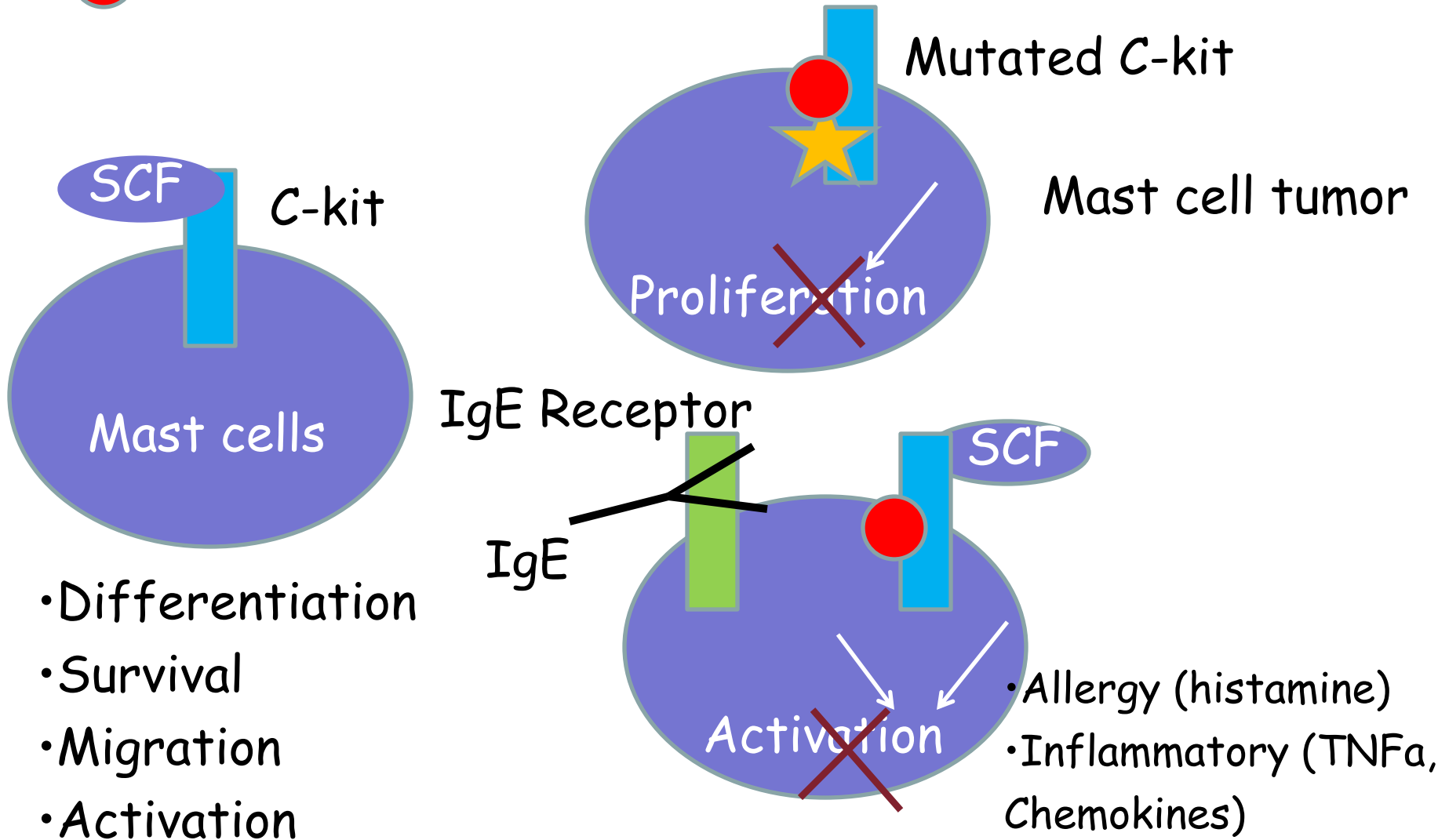
C-kit and mast cell diseases



C-kit and mast cell diseases



TKI

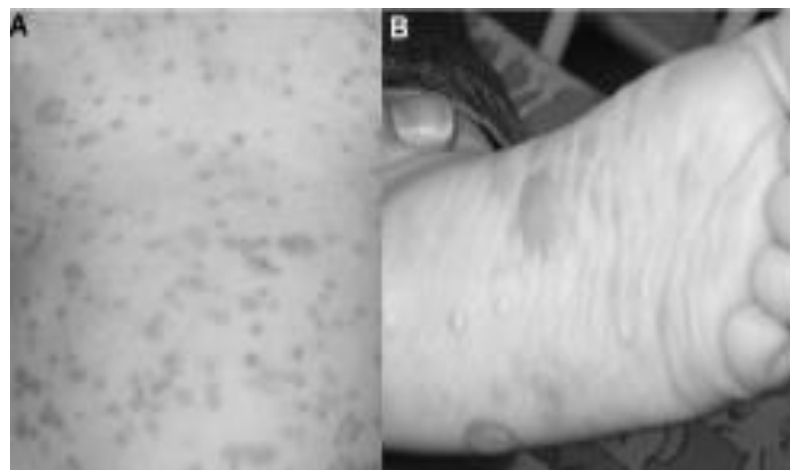


blood

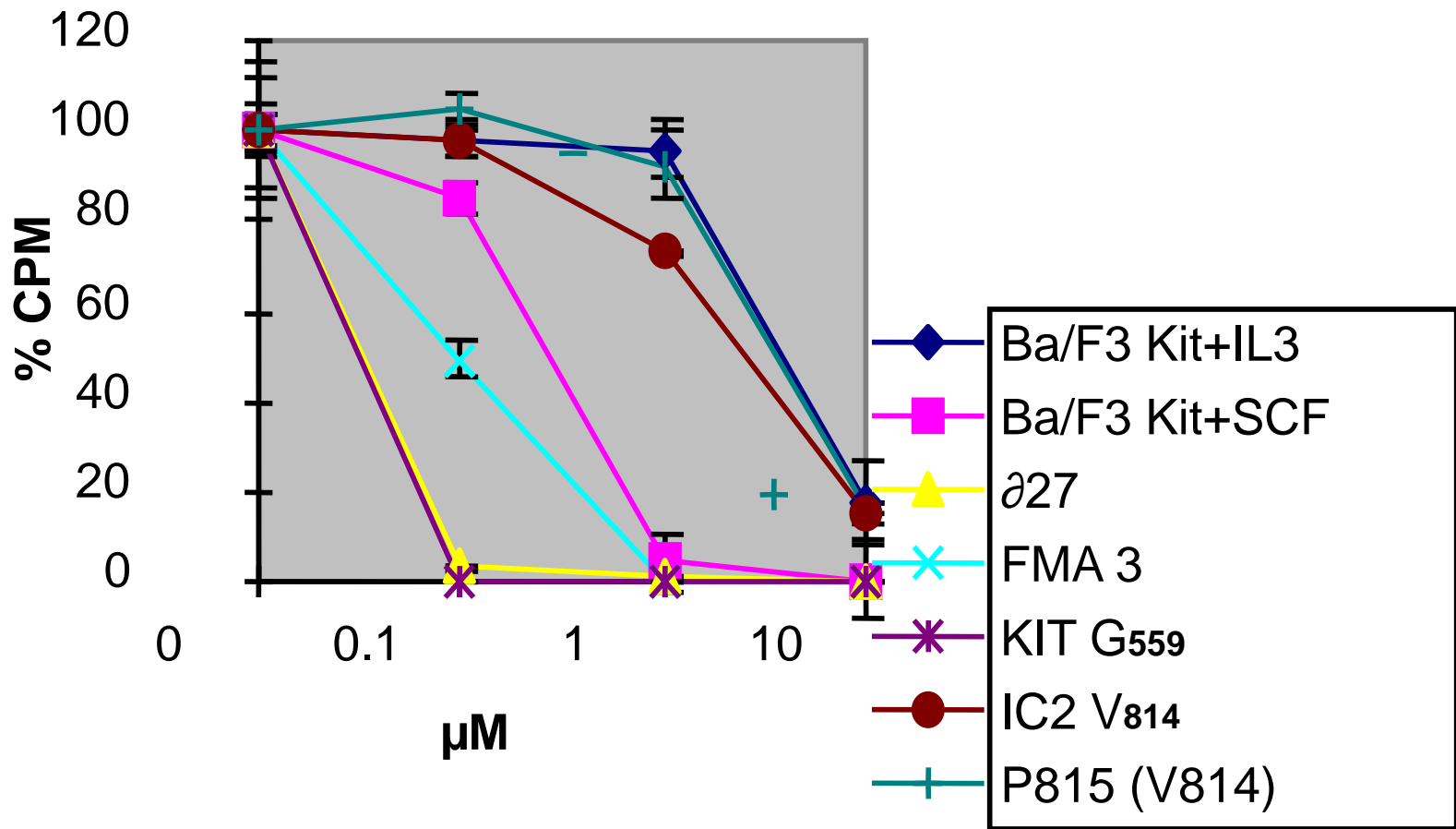
2008 112: 1655-1657
Prepublished online Jun 20, 2008;
doi:10.1182/blood-2008-03-147785

Successful treatment of progressive cutaneous mastocytosis with imatinib in a 2-year-old boy carrying a somatic KIT mutation

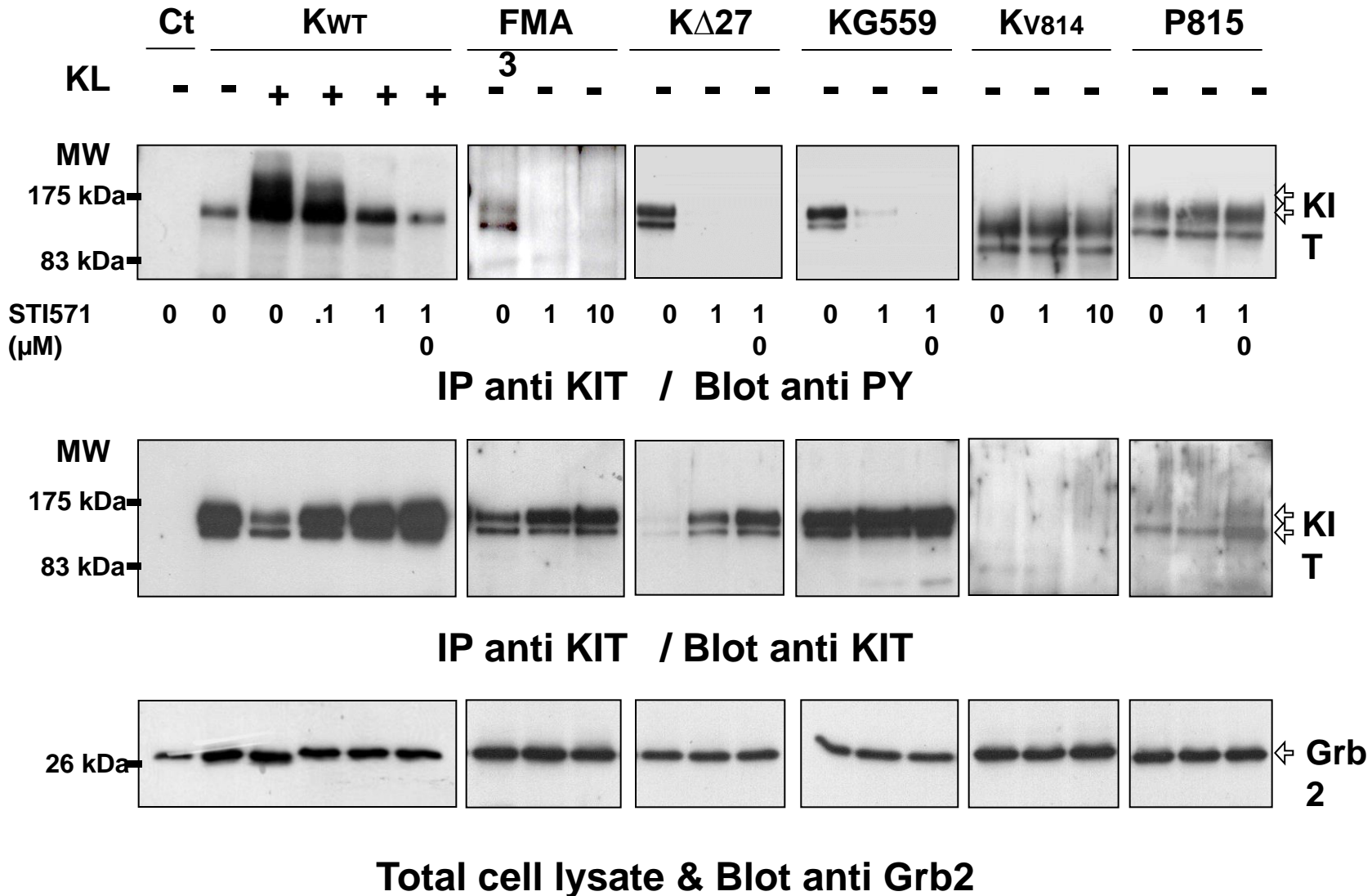
Karl M. Hoffmann, Andrea Moser, Peter Lohse, Andreas Winkler, Barbara Binder, Petra Sovinz, Herwig Lackner, Wolfgang Schwinger, Martin Benesch and Christian Urban



Effects of STI571 on proliferation of cell lines with WT c-kit, juxta-membrane or V814 c-kit mutations



Effects of STI571 on WT, juxta-membrane or V814 c-kit phosphorylation



Mutations de c-kit dans les lignées cellulaires et chez les patients atteints de mastocytose

Lignées cellulaires

P815	souris	D814Y	PT
FMA3	souris	d573-579	JM
RBL-2H3	rat	D817Y	PT
HMC-1	humain	V560G	JM
		D816V	PT

Patients avec Mastocytose

ENFANT

Pas de mutation
ou E839K

formes extensives:

D816V

D816Y

D816F

ADULTE

D816V/H

- Systémique (80%)

- Cutanée (30-50%)

V560G (rare)

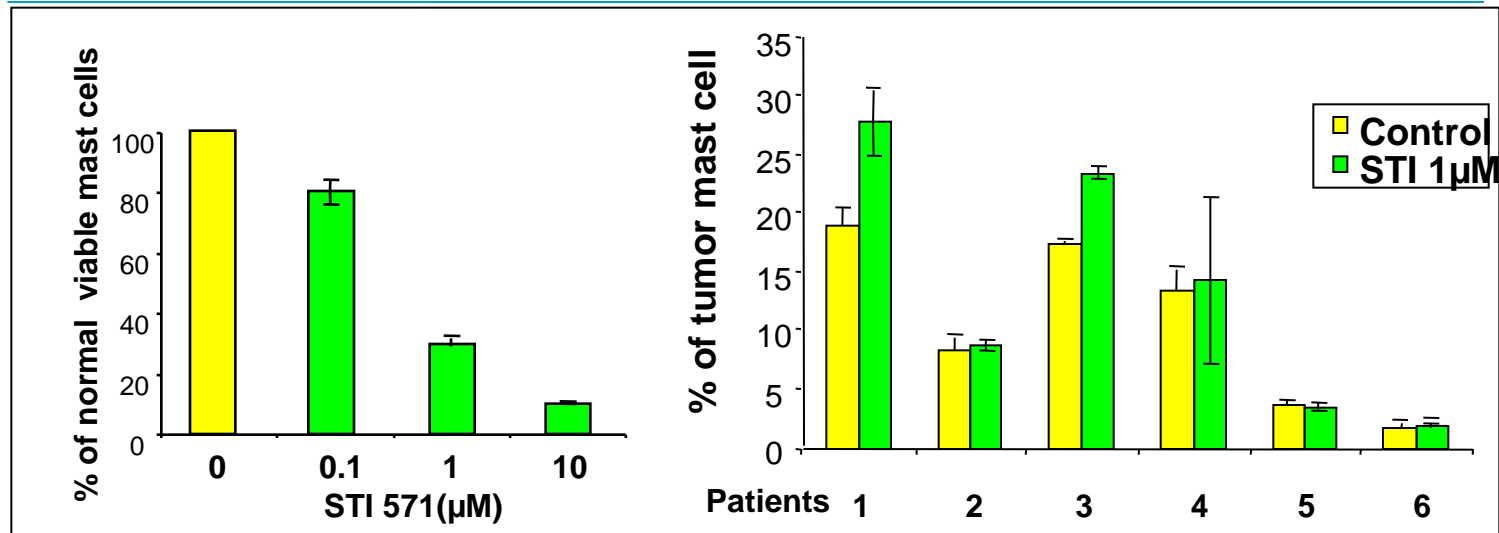
D820G (leukemia)

CAS FAMILIAUX

Pas de Mutation

Lack of effect of STI571 on mast cells of patients carrying the D816V Kit mutation (catalytic domain)

Patients	1	2	3	4	5	6
Age (years)	51	52	70	58	70	31
Sex	M	F	F	F	F	M
Organs involved	s, bm, l	s, bm, gi, b	m, b, gi	s, bm, b	s, bm, b	s, bm
Tryptase level	36	40	200	89	9	6
ckit mutation	D816V	D816V	D816V	D816V	D816V	D816V

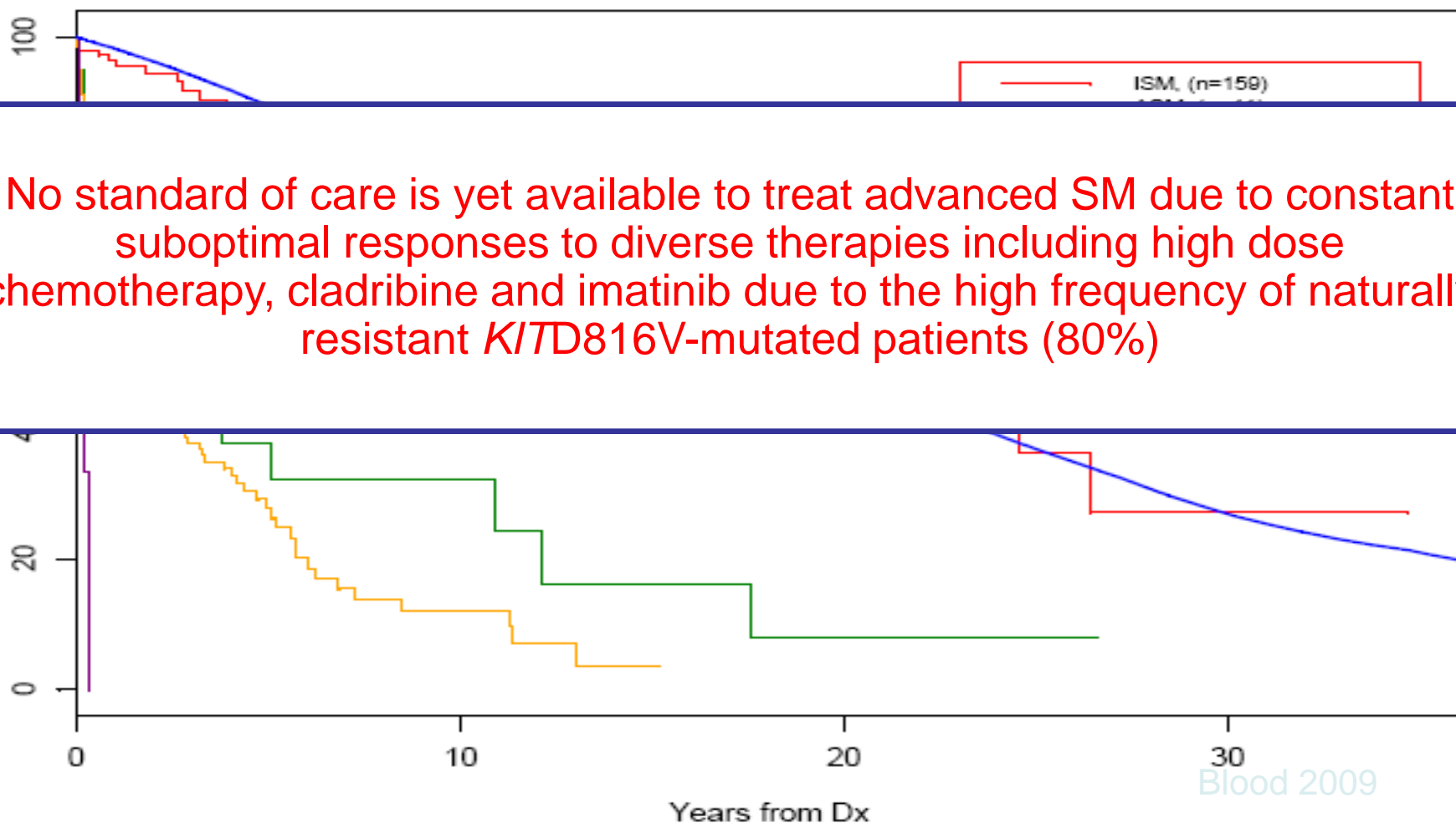


Prognosis

Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors

Ken-Hong Lim, Ayalew Tefferi, Terra L. Lasho, Christy Finke, Mirinal Patnaik, Joseph H. Butterfield, Rebecca F. McClure, Chin-Yang Li and Animesh Pardanani

Figure 1b: The observed Kaplan-Meier survival for systemic mastocytosis patients classified by disease type ISM (red), ASM (green), AHNMD (yellow) and MCL (purple) compared with the expected age and gender matched US Population's survival (blue) for the entire cohort.



New strategies to block C-kit D816V

- **New kinase inhibitors**

Exemple: Dasatinib, PKC412 (midostaurin)

- Inhibits VEGFR, KIT, PDGFR, FLT3
- Inhibits D816V C-KIT

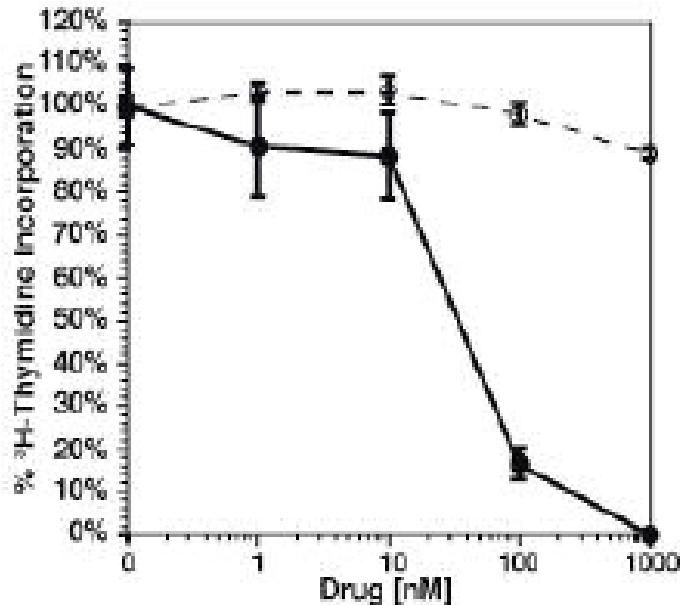
- **New molecules acting downstream c-kit signalling**

Exemple: mTor inhibitor (ramaycine)

- **New modulators of c-kit expression**

Midostaurin (PKC412) : Preclinical studies

Midostaurin is a potent inhibitor of all common mutant forms of c-KIT, including D816V and D816Y



BAF3 D816V cells Gotlib et al. Blood, 2005

Cell Line/c-KIT Mutation	Imatinib IC ₅₀ (nM)	Midostaurin IC ₅₀ (nM)
Ba/F3	7274	304
WT c-KIT, with IL-3	24,360	345
WT c-KIT, without IL-3	237	138
D816V	10,651	44
D816Y	840	33
V560G	53	82
R634W	198	85
N822K	139	59
V559D	11	265

Midostaurin

- * inhibits growth of all c-KIT-transformed Ba/F3 cell lines (IC₅₀ ≈ 30 to 40 nM range) in vitro
- * inhibits cell lines resistant to imatinib due to expression of c-KIT D816V
- * preferentially inhibits cells expressing mutant c-KIT compared to wild-type c-KIT
- * strongly inhibits SCF-Induced phosphorylation of c-KIT in Ba/F3 cells expressing D816V and D816Y c-KIT (IC₅₀ ≈ 30-40 nM)
- * inhibit activation of downstream effectors including Stat3

Midostaurin Clinical Experience in Advanced SM

- A patient with MCL, D816V KIT+, treated with midostaurin 100 mg twice daily
 - Partial response
 - Associated decrease in KIT phosphorylation
- An investigator-initiated, multicenter, **phase II** study of midostaurin 100 mg twice daily in ASM/MCL patients (N = 26) (J Gotlib)
 - High overall response rate of 69% regardless of KIT mutation status
 - MR in 10 pts (38%) (6 incomplete and 4 pure clinical)
 - GPR in 5 pts (19%), and minor PR in 3 pts
 - Statistically significant association between patients with the D816V KIT mutation and achievement of a MR versus any other type of response (p=0.0095, Fisher's exact test)
- A sponsor-initiated, global, multi-center, single-arm open **phase II** study, to evaluate the efficacy and safety of midostaurin 100 mg twice daily in adult patients with WHO-defined ASM or MCL with or without AHNMD
 - 16 pts from France

PKC412 TUA approval obtained in France in August 2012 (CEREMAST)

- Validation for treatment in accordance with the CEREMAST:
 - Monthly national staff (multidisciplinary network)
 - Review of all histological data by Dr Danielle Cannioni (Pathology department, Necker Hospital)
- Inclusion criteria:
 - ASM and MCL +/- AHNMD (as in the phase 2 trial)
 - MCS
 - Some cases of SSM: progressive +/- AHNMD
- Exclusion criteria: ISM (in accordance with the TUA approval)
- Treatment protocol: midostaurin 100 mg x 2/d
- Response Criteria of the phase 2 trial

Patients characteristics (1)

24 patients over a period of **one year**

- Mean age: **65.4 yrs** [35-84]
- Mean duration from the diagnosis: **2.7 yrs** [0-20]

Types of SM according to the **WHO** criteria

1) **Advanced SM: 21 pts (87.5%)**

- **ASM: 6 pts (25%)**
- **ASM-AHNMD: 12 pts (50%)**
- **MCL: 2 pts (1 acute / 1 chronic)**
- **MCS: 1 pt**



AHNMD

- **Myeloid: 10/12 pts (83.5%)**
 - MDS (RARS, RAEB): 5 pts
 - CMML: 3 pts
 - MDS/MPS: 1 pt
 - AML: 1 pt
- **Lymphoid: 2/12pts (17%)** NHL, MM

Median of **3 C-findings** [range 1-4]

2) **Smouldering SM: 3 pts (12.5%)**

- AHNMD (RARS) + myelofibrosis
- Myelofibrosis
- Progressive

Patients characteristics (2)

Biological data:

- **CKit-D816V** mutation: 23/24 pts (**95.8%**), one *ckit*-WT in MCS
- **Tryptase** level: mean **360** ng/ml [85-2000]
- **Reduction or loss of CD2** expression by Flow: 10/16 pts (**62.5%**).

Previous treatments: 13/25 pts (52%)

- **Steroids** (11 pts): efficient « salvage option » but side effects ++, steroid-dependency, progression on therapy ++
- **2CDA** (4 pts): partial and transitory effect and haematological toxicity
- Failure of other therapies: mTor inhibitor (4 pts), Thalidomide (1 pt), IFN (1 pt)

Response to Treatment (1)

Response rate at the last follow-up (September 2013)

- Median duration of treatment : 6.5 months [2-25]
- Median follow-up time of 7.4 months [1.6-27.5]

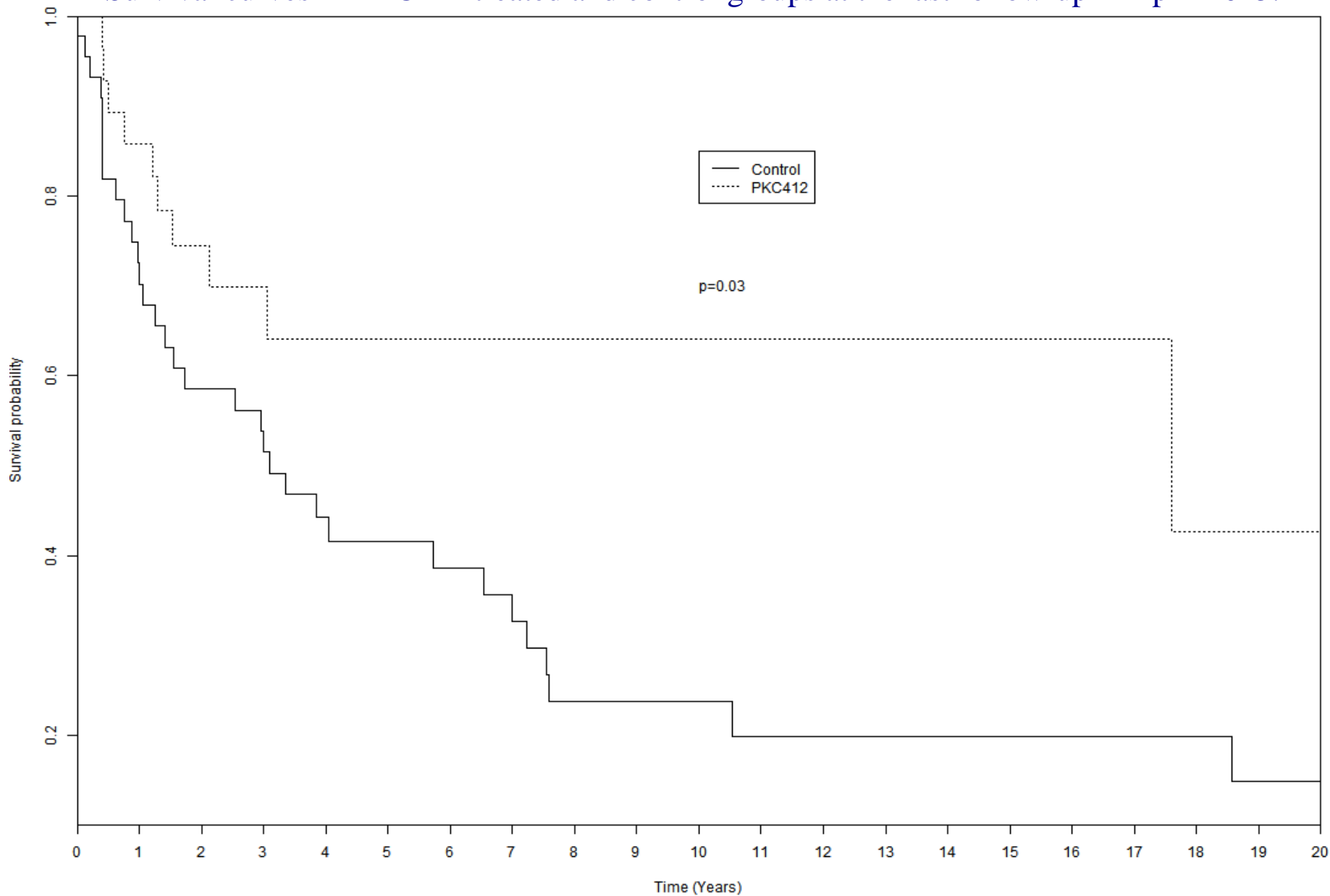
Response	Sub-categorization	23 evaluable pts	ORR 77.2% (18/23)
Major response	Complete (MCR)	0	
	Incomplete (IMR)	7	56.5% (13/23)
	Pure clinical (PCR)	6	
Partial response	Good (GPR)	2	21.7% (5/23)
	Minor (MPR)	3	
No response	Stable (SD)	2	8.7% (2/23)
	Progressive (PD)	3	13% (3/23)

- Time to response : < 2 months
- Time to best response: ongoing

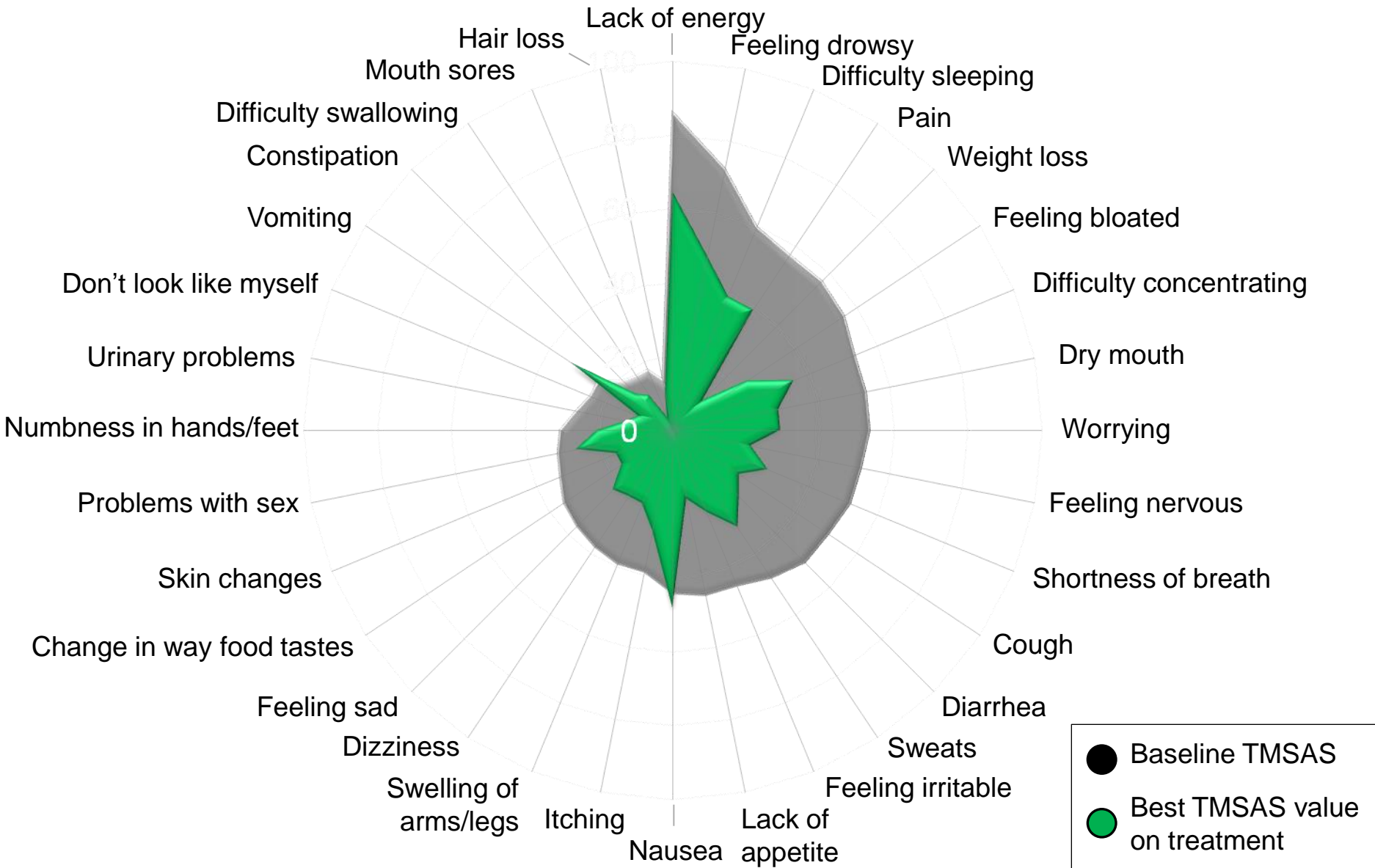
Survival

- Median of follow-up time : 7.4 months [1.6-27.5]
- Overall survival: 24.4 months [12.6-34.2]
- Deaths: 5/24 pts
 - AHNMD progression (4 pts)
 - Mast cell Sarcoma (1 pt)

Prospective survey of PKC412 compassionate use for adult patients suffering from AdSM in France.
Survival curves in PKC412 treated and control groups at the last follow-up in April 2015.



Decreased Frequency of MSAS Symptoms, (n = 79)



Tolerability and safety

- Acceptable adverse events with a **good compliance** controlled using PKC412 monitoring
- **Gastro-intestinal side effects:**
 - Nausea / vomiting **grade 1 to 3** in **80%** of patients at treatment induction
 - Systematic potent anti-emetic drugs (aprepitant) in all patients
 - Persisting nausea **grade 1 to 2** in **39%**
 - Only one discontinuation in an elderly patient
- **Skin:**
 - Cutaneous drug reaction **grade 3** in 1 pt: no relapse after re-treatment (direct toxicity)
 - Baso-cellular carcinoma in 2 pts
- **Transitory cytolytic hepatitis grade 2** in 2 pts
- No pancreatic toxicity in this cohort
- **Lymphopenia :**
 - Frequent (**60%**) and global lymphopenia
 - No opportunistic infections
 - Prophylaxis: valaciclovir +/- cotrimoxazole (one case)
- **May midostaurin be implicated in :**
 - The progression of the AHNMD ?
 - Persisting cytopenia ?
 - Persisting cholestasis ?

PKC412: Conclusion

- Midostaurin appears highly effective in ASM but not in AHNMD and MCS
- Early responses (< 2 months) / early identification of refractory patients
- No complete response
- Midostaurin has no effect on the course of AHNMD without impairing the response on ASM
- Use of Midostaurin in combination (2-CDA, 5-AZA, decitabine, chemotherapy) to improve the response rate and survival particularly in AHNMD, MCL and MCS
- Good profile of tolerability
- Facing a multi-target drug and the need to treat for life / until progression, what do we know about the potential long term side effects ?
 - Induction of secondary neoplasia
 - Role in progression of the AHNMD

At present, midostaurin is the most efficacious treatment of AdSM

Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. N Engl J Med 2016. Gotlib J et al.

- 116 patients
- ORR 60% (95% [CI], 49 to 70) with 45% of major response, including the highly fatal variant mast-cell leukemia.
- Median OS 28.7 months
- Median PFS 14.1 months
- Dose reduction owing to toxic effects occurred in 56%
- Most frequent AE : low-grade nausea, vomiting, diarrhea. New or worsening grade 3 or 4 neutropenia, anemia, and thrombocytopenia in 24%, 41%, and 29%.

Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. N Engl J Med 2016. Chandesris MO et al.

- 28 patients compared to 44 AdSM patients who did not receive midostaurin
- More 2CDA previous exposure in control group (49% vs 21%).
- ORR 71% with 57% of major response, including MCL.
- After median follow-up of 18.5 months and a median treatment duration of 10.5 months, OS of 42.7% (95% [CI], 18.0 to 1.0) vs 14.9%.
- Risk of death twice more in control group.
- In treated group, 80% of deaths were related to the AHNMD.
- Most frequent AE : nausea, vomiting, diarrhea in 89% leading to treatment discontinuation in 18%.

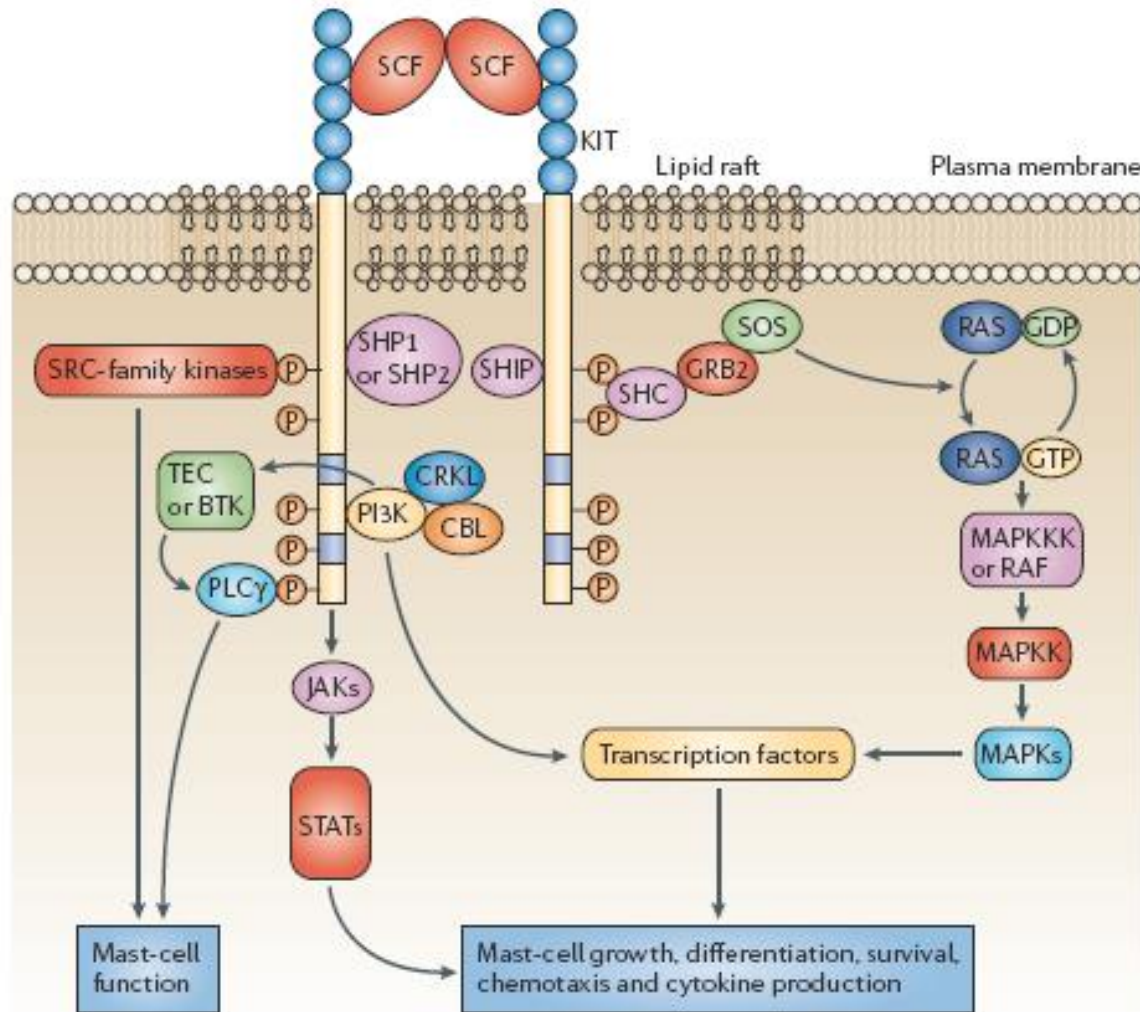
Thalidomide



Thalidomide

- **Case reports: Thalidomide in advanced mastocytosis. Damaj G, et al. Br J Haematol 2008.**
- **Results from an open-label, multicentre, phase 2 study testing Thalidomide in systemic mastocytosis. Gruson et al, Br J Haematol 2013**
- Données suggérant un effet potentiel du thalidomide dans la mastocytose systémique.
 - Augmentation de l' **angiogénèse** médullaire dans la MS= cf histologie évaluant la densité des micro-vaisseaux tissulaires dans la MO et IHC avec anticorps anti-**VEGF. Corrélation significative entre densité vasculaire et infiltration des cellules mastocytaires.**
 - Le **taux sérique d' IL-6 est élevé** dans la mastocytose et est corrélé avec la sévérité des symptômes et la présence d' une ostéoporose. Ce taux ne serait pas uniquement le reflet d' une progression de la maladie mais pourrait participer à la physiopathologie de cette maladie.
 - **La voie NFkB est activée** dans les mastocytes tumoraux présentant le c Kit D816V, elle y jouerait un rôle important dans la survie, la prolifération et l' activation mastocytaire.

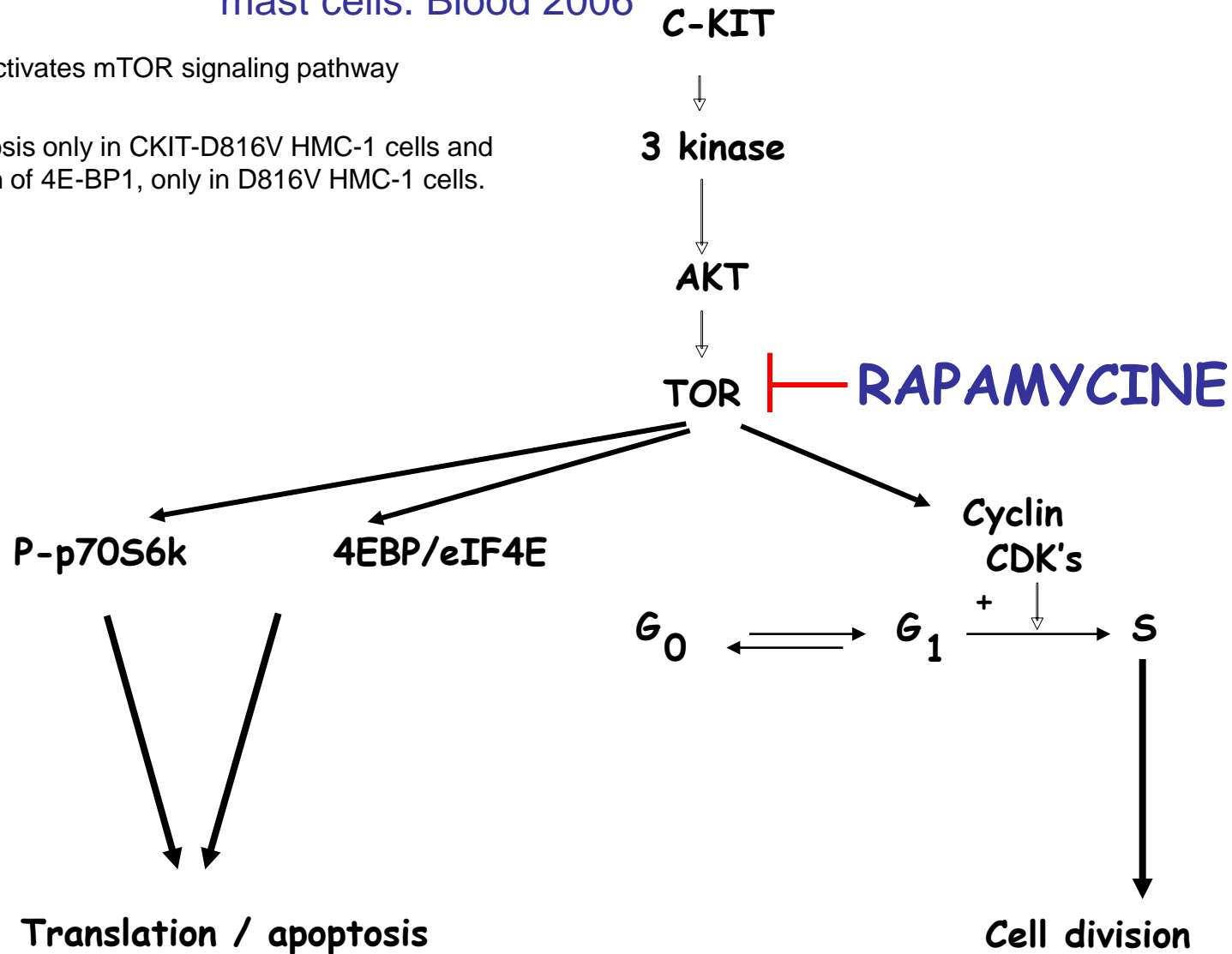
C-kit activation pathway



Signaling of PI-3k / Akt / mTOR and mTOR inhibitors

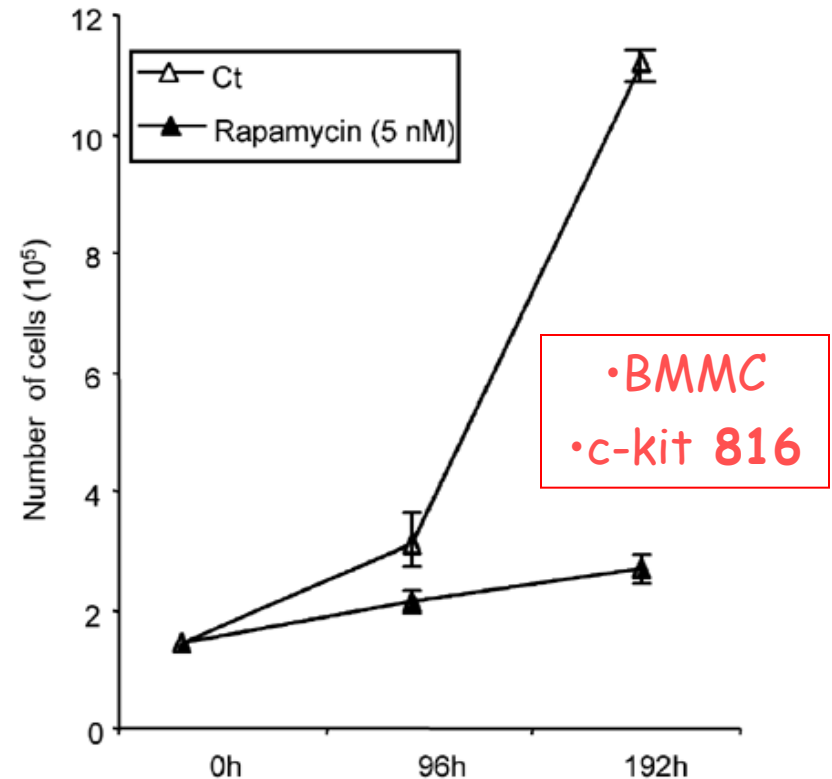
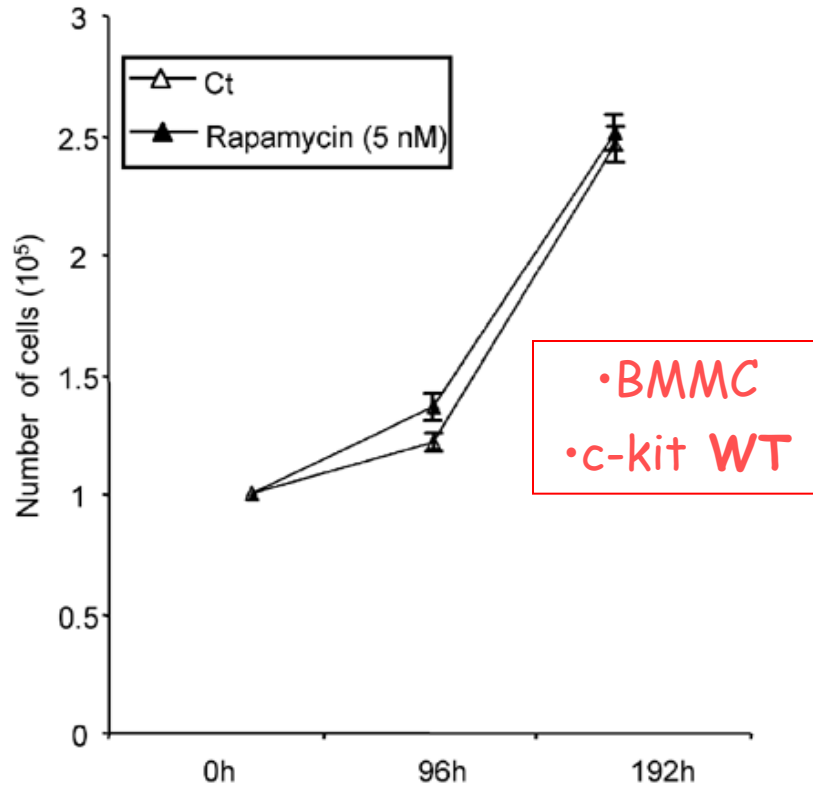
Gabillot-Carré M et al. Rapamycin inhibits growth and survival of D816V-mutated c-kit mast cells. Blood 2006

- KIT D816V constitutively activates mTOR signaling pathway
- Rapamycin induces apoptosis only in CKIT-D816V HMC-1 cells and inhibits the phosphorylation of 4E-BP1, only in D816V HMC-1 cells.



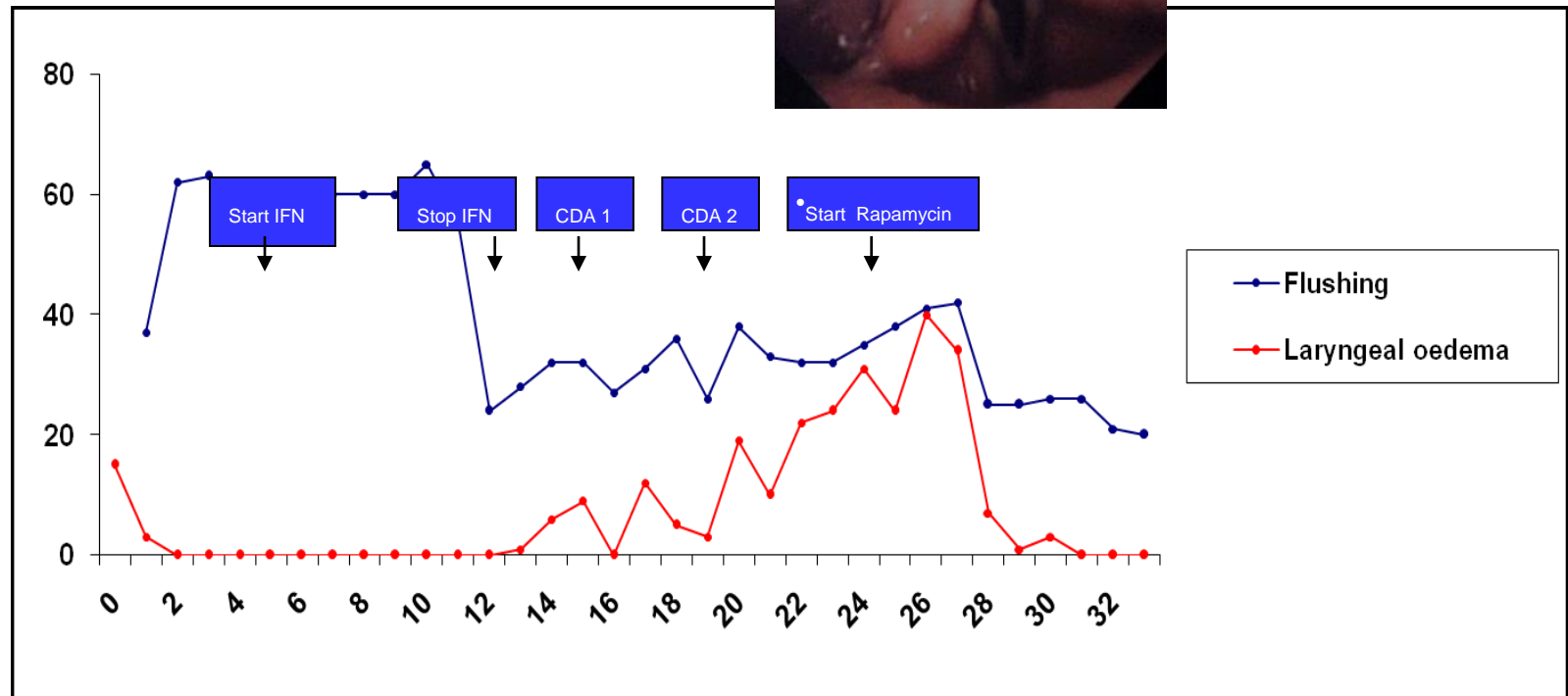
Gabillot-Carré M et al. Rapamycin inhibits growth and survival of D816V-mutated c-kit mast cells. Blood 2006

Lignée BMCC: cellules mastocytaires dérivées de moelle osseuse de souris transgéniques pour le c-kit humain



La mutation D816V du c-kit confère à la cellule BMCC la sensibilité à la Rapamycine

- Parikh SA. Experience with everolimus (RAD001), an oral mammalian target of rapamycin inhibitor, in patients with systemic mastocytosis. Leuk Lymphoma 2010
 - Phase 2 : 10 patients : 7 ISM et 3 ASM receiving everolimus (RAD001) 10 mg daily
 - Median duration of therapy: 4 months (0.2-18).
 - No objective responses but 4/10 short-lasting subjective improvement in symptoms with a median duration of 3 months.
 - Grade 1-3 adverse events : diarrhea, mucositis, and neutropenia

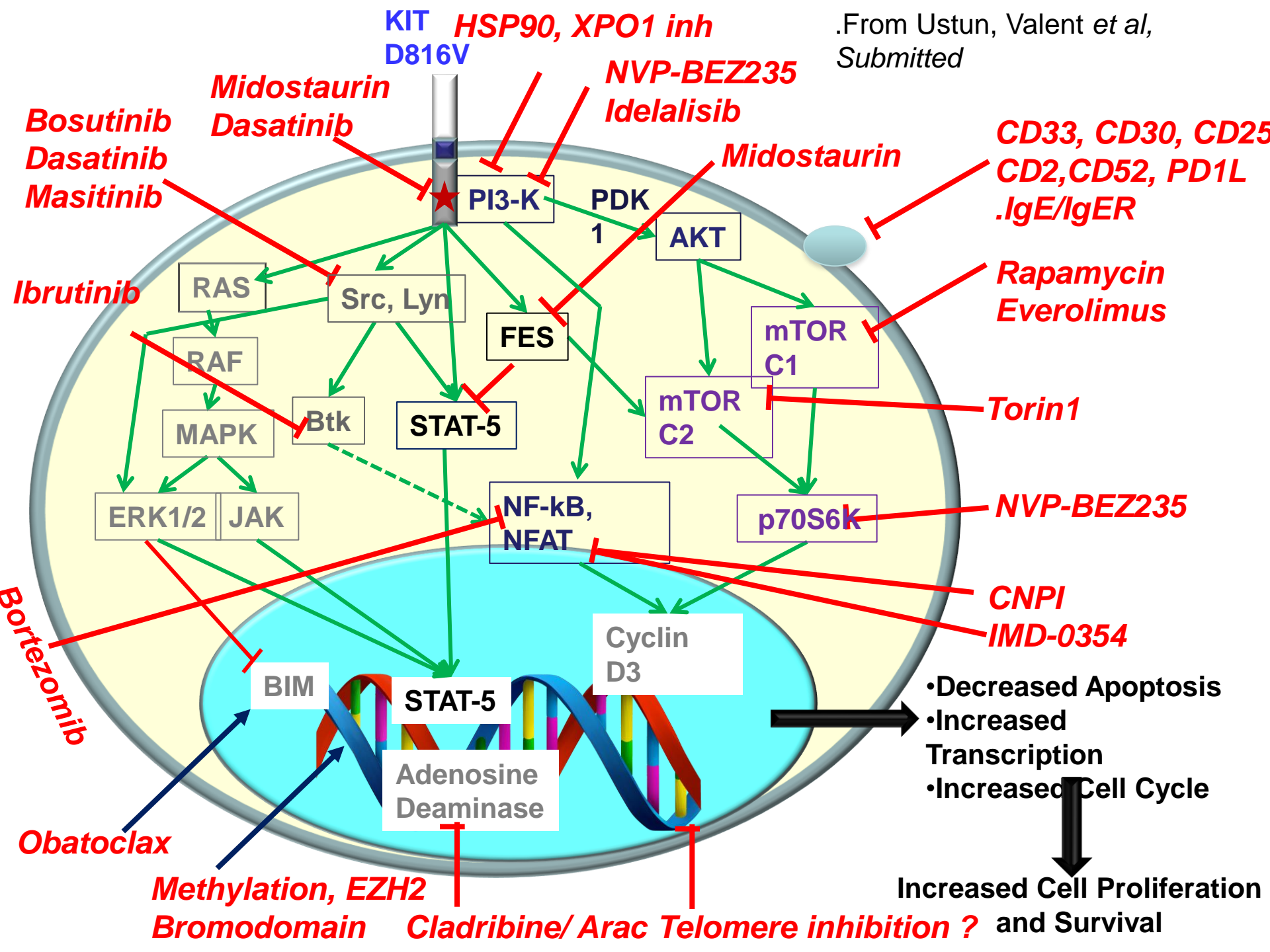


Traitement de l'AHNMD

- Mutations additionnelles (TET2)
- Pronostic SM-AHNMD péjoré / ASM pure
- Traitement quand nécessaire versus précocement?
- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol, 2011.
Treatment of SM-AHNMD is governed primarily by the non-MC neoplasm
- Traitement indépendant de celui de la mastocytose mais peut être concomitant
 - HDC
 - Agents hypométhylants
 - Allo-SCT
- Ghanim V. 5-azacytidine and decitabine exert proapoptotic effects on neoplastic mast cells: role of FAS-demethylation and FAS re-expression, and synergism with FAS-ligand. Blood 2012
–5-azacytidine and decitabine inhibits growth and survival of neoplastic MCs and the MC line HMC-1 with or without the KIT D816V mutation.
 - Both agents induced apoptosis in HMC-1.1 and HMC-1.2 cells with cleavage of caspase-8 and caspase-3 as well as FAS-demethylation and FAS-re-expression in neoplastic MCs.
 - Neither 5-azacytidine nor decitabine induced substantial apoptosis or growth arrest in normal MCs or normal BM cells

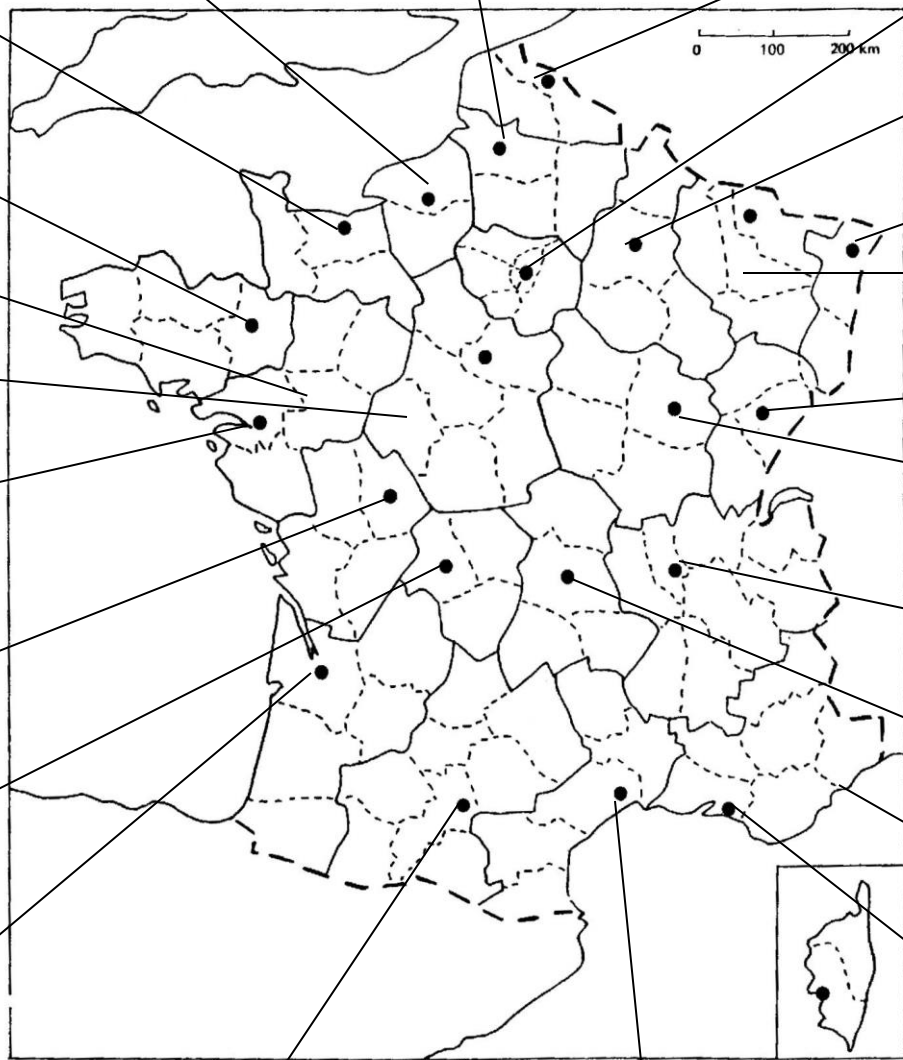
*Perspectives thérapeutiques dans
les mastocytoses*

.From Ustun, Valent et al,
Submitted



Perspectives

- Mastocytosis is an heterogeneous diseases both at the molecular and clinical levels (from inflammatory diseases, allergy to cancer)
- Aims of treatment depend on the disease (survival vs symptomatic)
- Treatment strategy should always weight benefit/risks and probabilitly of efficacy (targeted therapy)
- Multiple targets that extend to MCAS and associated diseases as well as other hematological malignancies



Basse Normandie
Dr Y Ollivier (Caen)

Haute Normandie
Pr Joly (Rouen)

Picardie
Dr G Damaj (Amiens)

Nord Pas de Calais
Pr D Launay (Lille)

Ile de France, CEREMAST
Pr O Hermine (Paris)

Bretagne
Pr B Grosbois (Rennes)

Champagne Ardennes
Pr R Jaussaud (Reims)

Maine et Loire
Dr C Lavigne (Angers)

Alsace (Strasbourg)

Touraine
Dr C Hoarau (Tours)

Lorraine (Nancy)

Pays de Loire
Pr M Hamidou (Nantes)

Franche Comté (Besançon)

Poitou Charentes
Pr G Guillet (Poitiers)

Bourgogne
Dr E Collet (Dijon)

Limousin
Pr Bordessoule (Limoges)

Rhône Alpes
Pr I Durieu (Lyon)

Aquitaine (Bordeaux)

Auvergne
Pr Tournillac (Clermont Ferrand)

Ile de la Réunion
Dr Agape (St Denis)

Région Midi-Pyrénées
Pr C Paul (Toulouse)

Languedoc Roussillon
Dr Bessis (Montpellier)

Alpes Maritimes (Nice)

Bouches-du Rhône
Dr C Gaudy (Marseille)

Centre de référence des mastocytoses

avis.ceremast@nck.aphp.fr

Coordonnateur

Pr O. HERMINE - Interniste-hématologue

Co-coordonnateurs

- Pr O. LORTHOLARY – Interniste infectiologue
- Pr C. BODEMER – Dermatologue pédiatre
- Dr S. BARETE – Dermatologue

Médecin référent

Dr MO. CHANDESRIS
Interniste-hématologue

Attachée de recherche clinique

Mme H BOUKTIT

Assistante de coordination

Me AF. BELLAIS

Par mail: avis.ceremast@nck.aphp.fr

Par téléphone : 01 44 49 53 31 ou 32 ou 34

Par fax : 01 44 49 53 40

Service d'Hématologie Adulte

Hôpital Necker, 149 rue de Sèvres 75015 Paris

Laboratoires de référence

- CNRS UMR 8147 (Necker): Pr O. HERMINE, Dr S. GEORGIN-LAVIALLE, Dr J. BRUNEAU
- INSERM U891 (Marseille): Pr P. DUBREUIL, K. HANSSSENS
- Anatomopathologie (Necker): Dr D. CANIONI, Dr S. FRAITAG
- Hématologie biologique (Necker): Dr V. ASNAFI, Dr C. BROUZES, Dr A. TRINQUAND
- Cytogénétique (Necker): Pr S. ROMANA

Référents cliniciens spécialistes

- Rhumatologie: Dr K. BRIOT (Cochin), Dr L. FRENZEL (Necker)
- Allergologie: Dr A. SORIA (Tenon)
- Anesthésie: Dr P. DEWACHTER (CHU Clermont-Ferrand)
- Hématologie: Dr G. DAMAJ (CHU Amiens)
- Psychiatrie: Dr R. GAILLARD (Sainte-Anne)
- Neurologie: Pr K. HOANG-XUAN (Pitié Salpêtrière)
- Gastroentérologie: Dr H. SOKOL (Saint-Antoine)
- Cardiologie: Dr L. SABBAAH (Necker)
- Pharmacie: Pr P. BOURGET (Necker)

Psychologues

- Clinique: Me C REICHERT (Necker)
- Recherche: Me D. MOURA (Necker)