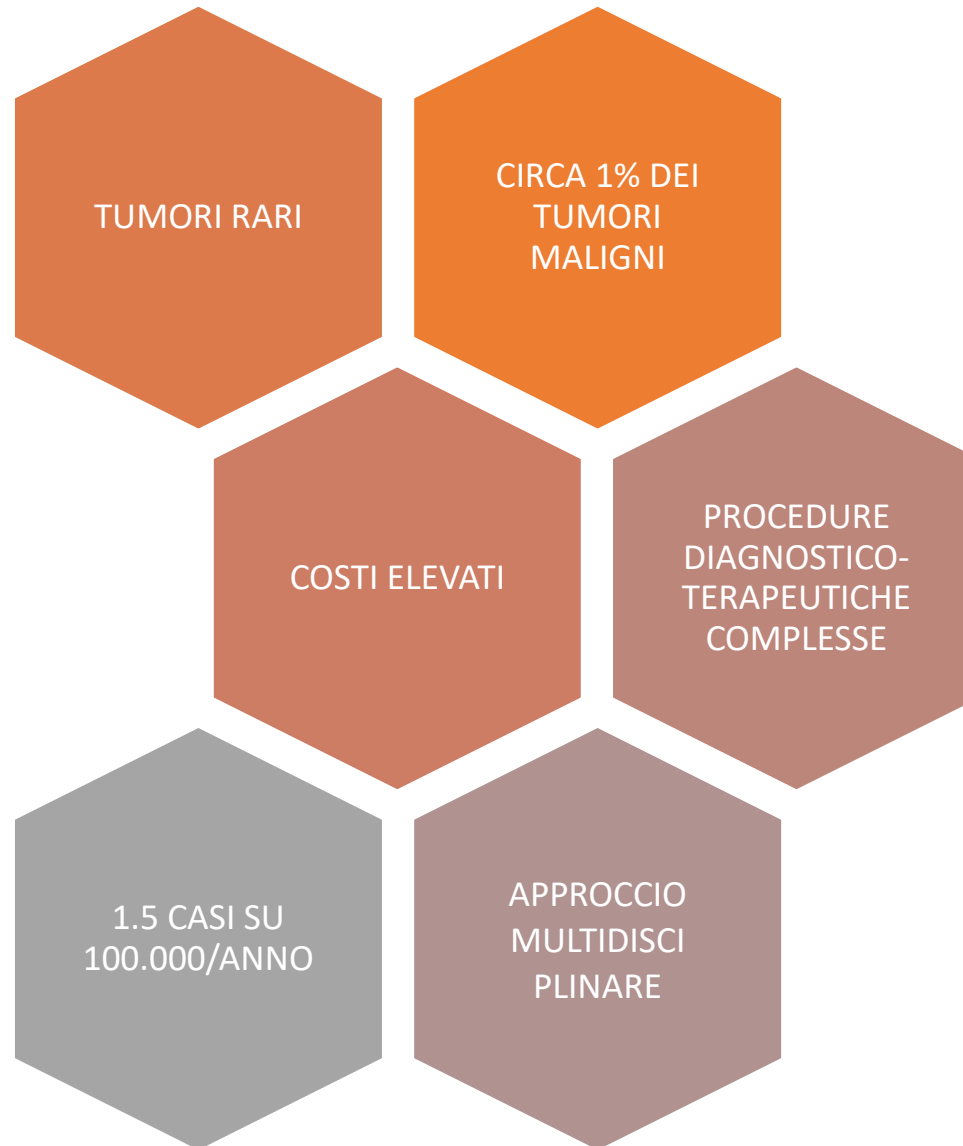


GIST AVANZATI

IL VALORE DELLA GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE

DISCUSSIONE MULTIDISCIPLINARE

TUMORI STROMALI GASTROINTESTINALI (GIST)



GIST: QUALE APPROCCIO?

- APPROCCIO CHIRURGICO

(terapia di prima linea per GIST)

→ chirurgia radicale

→ chirurgia citoriduttiva

→ chirurgia della malattia residua

→ chirurgia della oligoprogressione

- APPROCCIO TERAPEUTICO

→ terapia adiuvante

→ terapia neoadiuvante

→ terapia della malattia metastatica



**TERAPIA DELLA MALATTIA
OPERABILE**

APPROCCIO CHIRURGICO

TERAPIA ADIUVANTE

IMATINIB 400 MG/DIE

Terapia da protrarre per almeno 3 anni nei pazienti con rischio alto/moderato di recidiva

**TERAPIA DELLA MALATTIA
LOCALMENTE AVANZATA**

CITORIDUZIONE CON IMATINIB 400 MG/DIE

RESEZIONE CHIRURGICA

**TERAPIA DELLA MALATTIA
METASTATICA**

IMATINIB 400 MG/DIE

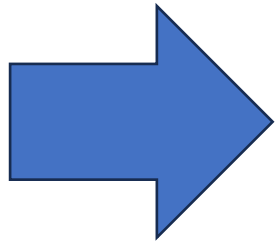
In caso di progressione di malattia incremento della dose da 400 a 800 mg

SUNITINIB 50 MG/DIE

In caso di progressione di malattia
REGORAFENIB 160 MG/DIE

CASO CLINICO

- PAZIENTE FEMMINA
- 39 ANNI
- PAZIENTE CON GIST AVANZATO (Mutazione dell'esone 11 di KIT)



APPROCCIO CHIRURGICO

Presenza di noduli
peritoneali multipli
alla TC post-
operatoria

10/2003



IMATINIB

CASO
CLINICO

INIZIO DI TERAPIA ADIUVANTE

(2003-2009)

IMATINIB 400 MG/DIE

Terapia da protrarre per almeno 3 anni nei pazienti con rischio alto/moderato di recidiva

MECCANISMO D'AZIONE

Inibitore tirosin chinasi BCR-ABL → blocco crescita cellule tumorali

- ✓ TRATTAMENTO NEO ADIUVANTE
- ✓ TRATTAMENTO ADIUVANTE
- ✓ TERAPIA DELLA MALATTIA METASTATICA

- ✓ Efficace in pazienti con GIST avanzati
- ✓ In caso di recidiva incremento di dose da 400 a 800 mg/die
- ✓ Buona tollerabilità

Fascia A - PHT

SUNITINIB

INIZIO DI TERAPIA DI II LINEA

(2015-2018)

SUNITINIB 37,5 MG/DIE

MECCANISMO D'AZIONE

Inibitore multichinasico

→ blocco crescita
cellule tumorali

- ✓ TERAPIA DELLA MALATTIA METASTATICA
- ✓ TERAPIA DELLA MALATTIA RESISTENTE A TRATTAMENTO CON IMATINIB

- ✓ Efficace in pazienti con GIST avanzati
- ✓ Utilizzato in caso di progressione della malattia dopo trattamento con Imatinib
- ✓ Tollerabilità non ottimale → migliore al dosaggio di 37,5 mg/die

Fascia H

REGORAFENIB

INIZIO DI TERAPIA DI III LINEA

(2019-2023)

REGORAFENIB 160 MG/DIE
(STUDIO VOYAGER)

MECCANISMO D'AZIONE

Inibitore multichinasico → blocco crescita e
progressione cellule tumorali

- ✓ TERZA LINEA DI TRATTAMENTO
- ✓ TERAPIA DELLA MALATTIA IN
PROGRESSIONE DOPO TRATTAMENTO
CON SUNITINIB

- ✓ Rappresenta un vantaggio in progression-free survival
- ✓ Approvato per tumori GIST avanzati che non possono essere rimossi chirurgicamente
- ✓ Importante avanzamento terapeutico

Fascia A- PHT

FOCUS SPERIMENTAZIONE CLINICA



FARMACI SPERIMENTALI

MODALITÀ DI PRESCRIZIONE

- Eleggibilità del paziente in base ai criteri definiti dallo studio



MODALITÀ DI DISPENSAZIONE

- Stoccaggio farmaco in aree dedicate
- Assegnazione del farmaco a singolo paziente
- Tracciatura della dispensazione del farmaco su paziente



→ PAZIENTE SVILUPPA POLMONITE DA ASPERGILLO

INIZIO DI ISOVUCONAZOLO

(2023-2024)

ISOVUCONAZOLO 200 MG/DIE



POSSIBILI INTERAZIONI TRA FARMACI

ANTI-CANCER DRUG INTERACTIONS

- ISAVUCONAZOLE and REGORAFENIB
High likelihood significant or life-threatening interaction. Use alternative drugs unless benefits outweigh risk and no good alternatives. Monitor closely if combination used.
REGORAFENIB levels increased. Increased risk of: hemorrhage, elevated ALT/AST, neutropenia. Possible serious drug/drug interaction.

ANTI-CANCER DRUG INTERACTIONS

- ISAVUCONAZOLE and RIPRETINIB
Potential for significant interaction. Use with caution and monitor closely.
RIPRETINIB levels probably increased. Increased risk of: cardiac dysfunction, hypertension. Monitor closely for ADRs. Likely drug/drug interaction.

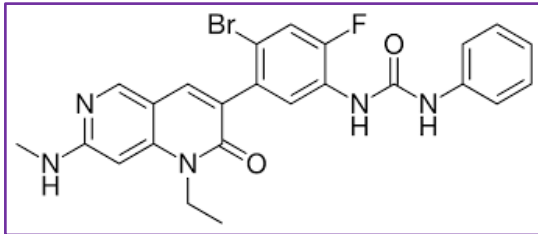
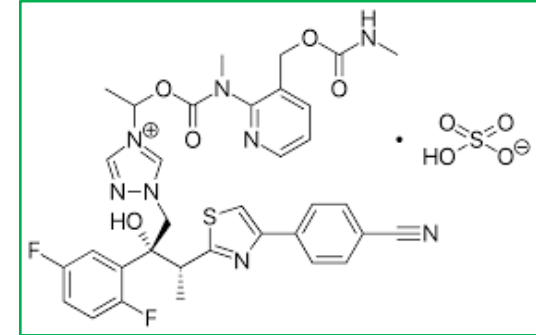
POSSIBILI INTERAZIONI TRA ISOVUCONAZOLO E RIPRETINIB

Substrato CYP3A4

Isovuconazolo può essere considerato un *inibitore moderato di CYP3A4/5* per cui l'esposizione sistemica a medicinali metabolizzati da CYP3A4 può risultare aumentata in caso di cosomministrazione con isovuconazolo. Durante la co-somministrazione possono essere necessari un monitoraggio terapeutico appropriato dei farmaci e un aggiustamento della dose.

Substrato della P-gp

Isovuconazolo può aumentare l'esposizione ai medicinali che sono substrati della P-gp. Può essere necessario un aggiustamento della dose dei medicinali che sono substrati della P-gp, specialmente se hanno un indice terapeutico stretto, se somministrati insieme a isovuconazolo.



Ripretinib è un substrato di CYP3A.

La somministrazione concomitante di ripretinib con l'inibitore potente di CYP3A e della glicoproteina P (P-gp) determina un aumento dell'esposizione plasmatica a ripretinib. È necessaria cautela quando si somministra ripretinib con inibitori potenti di CYP3A e P-gp.



L'isovuconazolo può aumentare i livelli ematici di ripretinib in alcuni pazienti → può aumentare il rischio e/o la gravità di effetti collaterali quali nausea, vomito, stitichezza, diarrea, perdita di capelli, dolori muscolari, pressione alta, insufficienza cardiaca, reazioni cutanee e tumori della pelle.

NEI GIST METASTASTATICI LO SVILUPPO DI **MUTAZIONI KIT RESISTENTI A IMATINIB** È IL PRINCIPALE MECCANISMO BIOLOGICO ALLA BASE DELLA **PROGRESSIONE DELLA MALATTIA**



Sunitinib e Regorafenib riescono solo in parte a inibire queste mutazioni

GIST: PROSPETTIVE FUTURE

NUOVI INIBITORI
MULTICHINASICI



MOLECOLE
ATTUALMENTE
IN STUDIO

CAR-T

CAR-CIK

RIPRETINIB

CASO
CLINICO

INIZIO DI TERAPIA DI IV LINEA

(2024-oggi)

RIPRETINIB 150 MG/DIE

Indicazione

trattamento di pazienti adulti con tumore stromale gastrointestinale (GIST) avanzato che hanno ricevuto un trattamento precedente con tre o più inibitori della chinasi, incluso imatinib.

- Primo farmaco approvato come trattamento di quarta linea per GIST
- Rimborsabile SSN da 16/09/2023
- Centri autorizzati HUB di I livello
- Farmaco innovativo e sottoposto a monitoraggio Registri Aifa



Fascia H INNOVATIVO

(ripretinib) 50 mg tablets



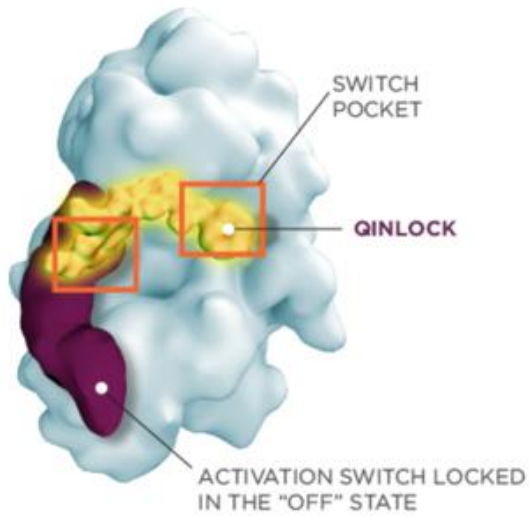
Si LEGANO

sia all'interruttore di attivazione che alla tasca dell'interruttore, indipendentemente da dove si verificano le mutazioni

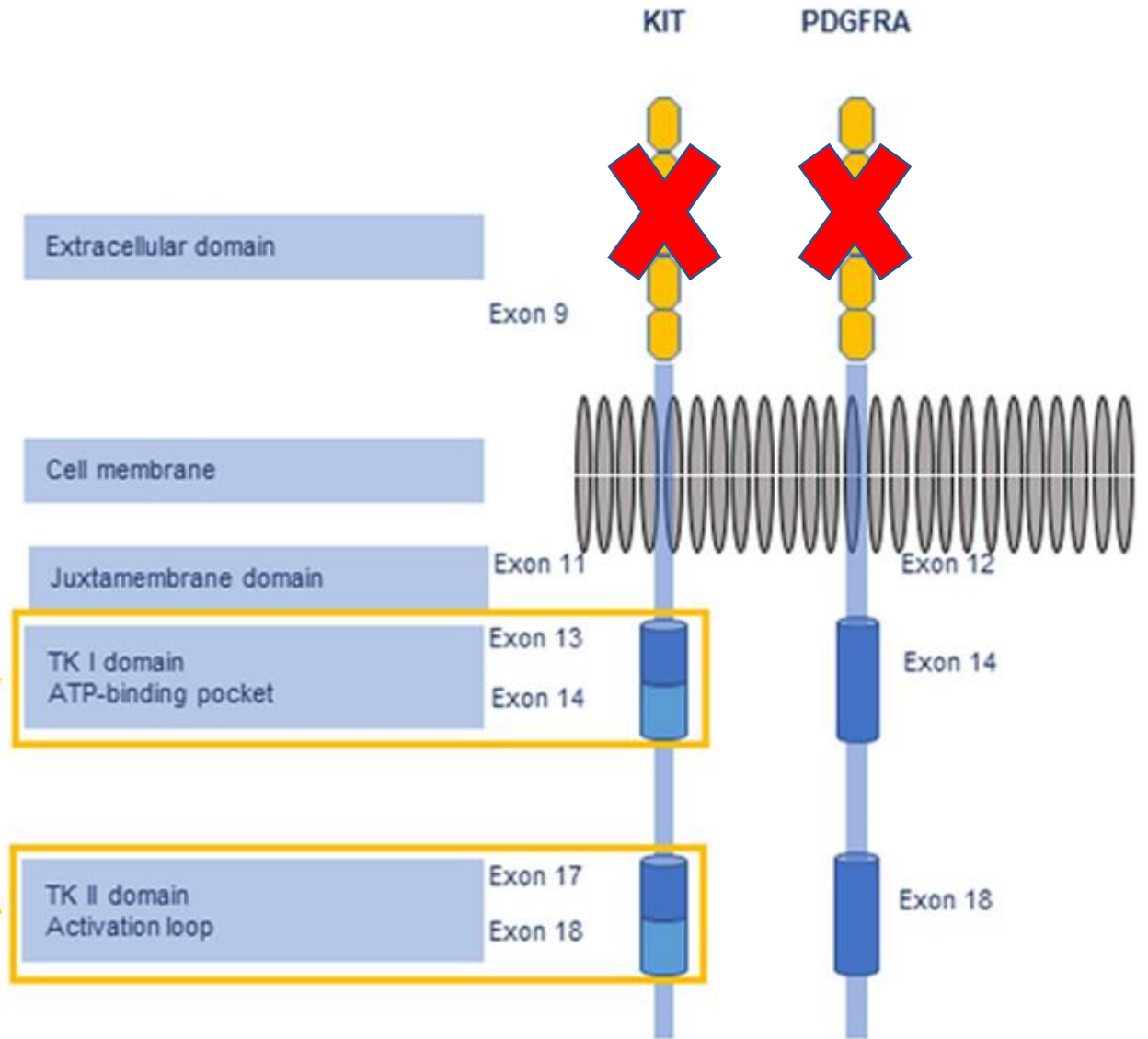


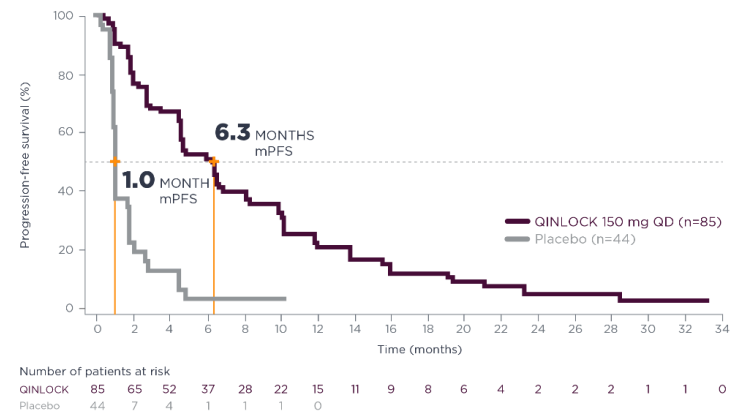
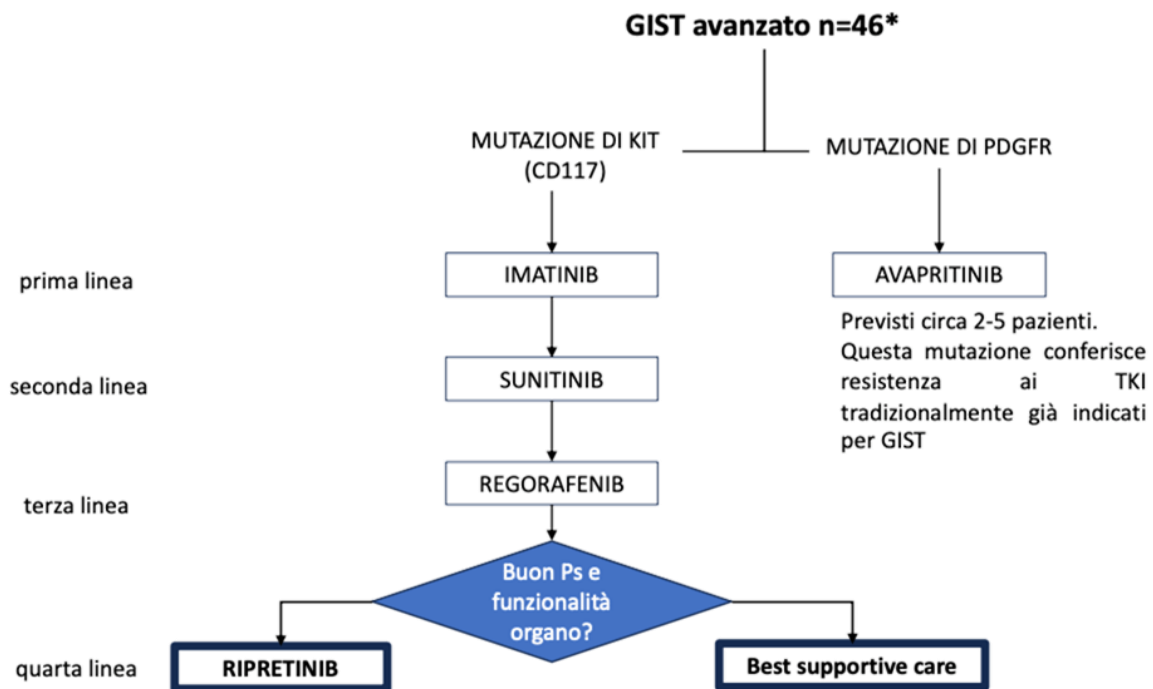
BLOCCA

la chinasi nello stato inattivo ("off"), inibendo la segnalazione a valle e la proliferazione delle cellule cancerose

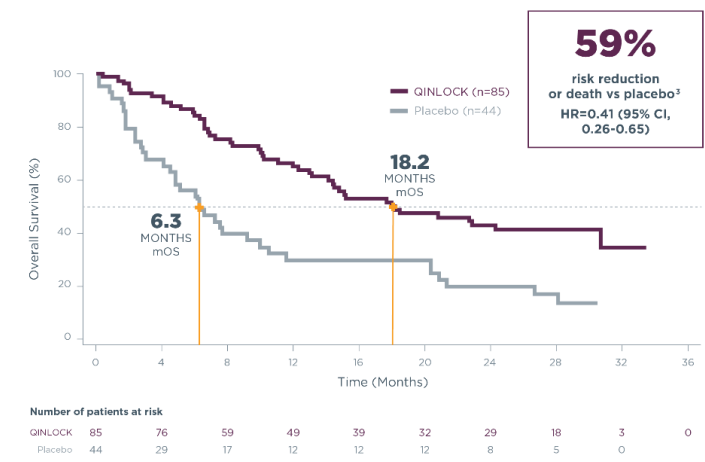


TYROSINE KINASE





84% risk reduction of progression or death vs placebo³
 HR=0.16 (95% CI, 0.1-0.27)





RIPRETINIB

INNOVATIVO: SI

Analisi costi

In linea con le valutazioni di AIFA e del Clinico referente della materia, non sono rilevati competitor. Alla luce delle considerazioni sopra effettuate, per i pazienti non candidabili l'unica opzione prevista è best supportive care, i cui costi si considerano trascurabili.

Farmaco	Posologia	Costo* / ciclo di 30 giorni, €	n. cicli medio	Note
Repritinib [1]	vedi sopra	13.008	5,6	dimostrata PFS vs placebo visto vantaggio OS

*I costi sono stati calcolati a partire dal prezzo ex-factory, al netto delle eventuali riduzioni di Legge e degli sconti negoziati, ma al lordo IVA 10%. Tale costo potrebbe essere più alto di circa il 5% qualora la Ditta decidesse di aderire oppure no al payback per la seconda riduzione di Legge.

Analisi spesa

Considerando:

- il place in therapy sopra mostrato;
- stima di massima sopra elaborata
- durata media di circa 5,6 cicli per ogni paziente,

si ipotizza e stima la seguente casistica e conseguente spesa:

Farmaco	n pz incidenti	Spesa prevista
2024	10	728.000
2025	10	728.000
2026	10	728.000



AVAPRITINIB



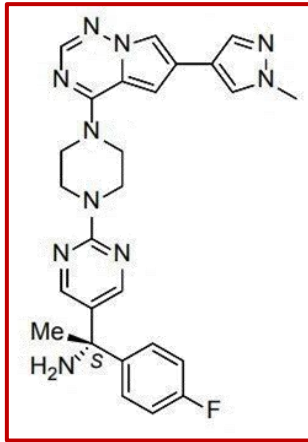
Indicazione

trattamento di pazienti adulti con tumori stromali gastrointestinali (GIST) non resecabili o metastatici che presentano la mutazione del recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRA) D842V.

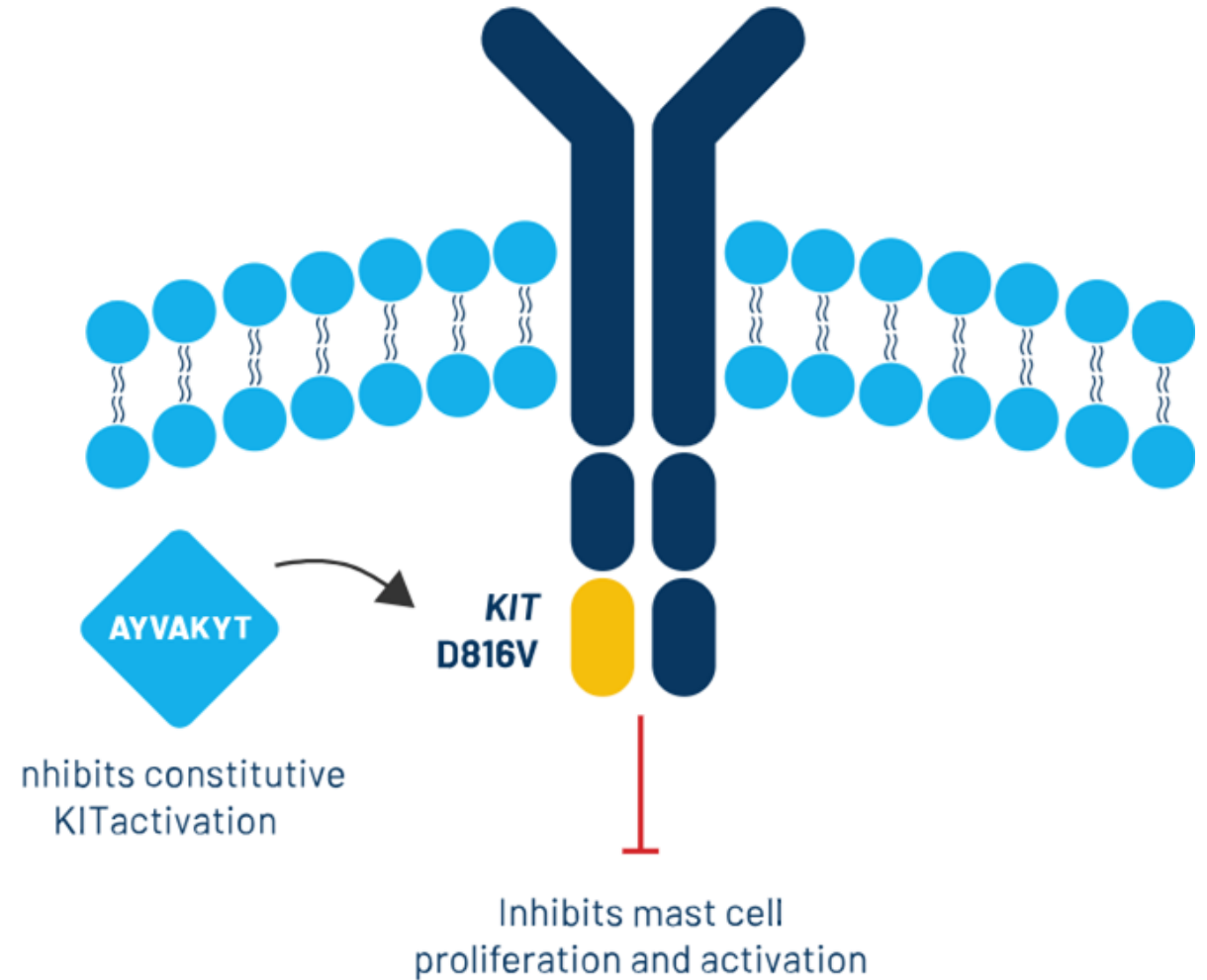
- Durata mediana della risposta alla terapia di 22.1 mesi
- Riduzioni radiografiche del tumore nel 98% dei pazienti
- Rimborsabile SSN da 27/02/2023



Fascia H



- Avapritinib è un inibitore della chinasi di tipo 1
- Attivo sui GIST con resistenza primaria conferita dalla mutazione PDGFRA D842V e KIT D816V associati alla resistenza a imatinib, sunitinib e regorafenib.



GIST non resecabile o metastatico



APPROVATO PER L'USO IN PAZIENTI CON GIST MUTANTE DELL'ESONE 18 DEL PDGFRA, COMPRESI I PAZIENTI CON LA MUTAZIONE PDGFRA D842V

AVAPRITINIB



INNOVATIVO: **NO**

1. Costo terapia

Cicli di 30 giorni

costo/ciclo	n. mediano cicli**	costo mediano terapia /pz
12.788,39 €	4,083333333	52.219,25 €



2. Stima spesa

Considerando i 2 pazienti stimati/anno, per una durata di trattamento di circa 4 cicli da 30 giorni, si stima una spesa/anno pari a:

	Indicazione mastocitosi			Indicazione GIST		Stima spesa principio attivo tutte indicazioni
	n. pz incidenti	n. pz code trattamento da anno prima	Stima spesa per mastocitosi	n. pz incidenti	Stima spesa per GIST	
2023	4	0	409.228,39 €	2	104.000 €	513.228,39 €
2024	8	4	1.720.464,37 €	2	104.000 €	1.824.464,37 €
2025	10	8	1.931.899,04 €	2	104.000 €	2.035.899,04 €

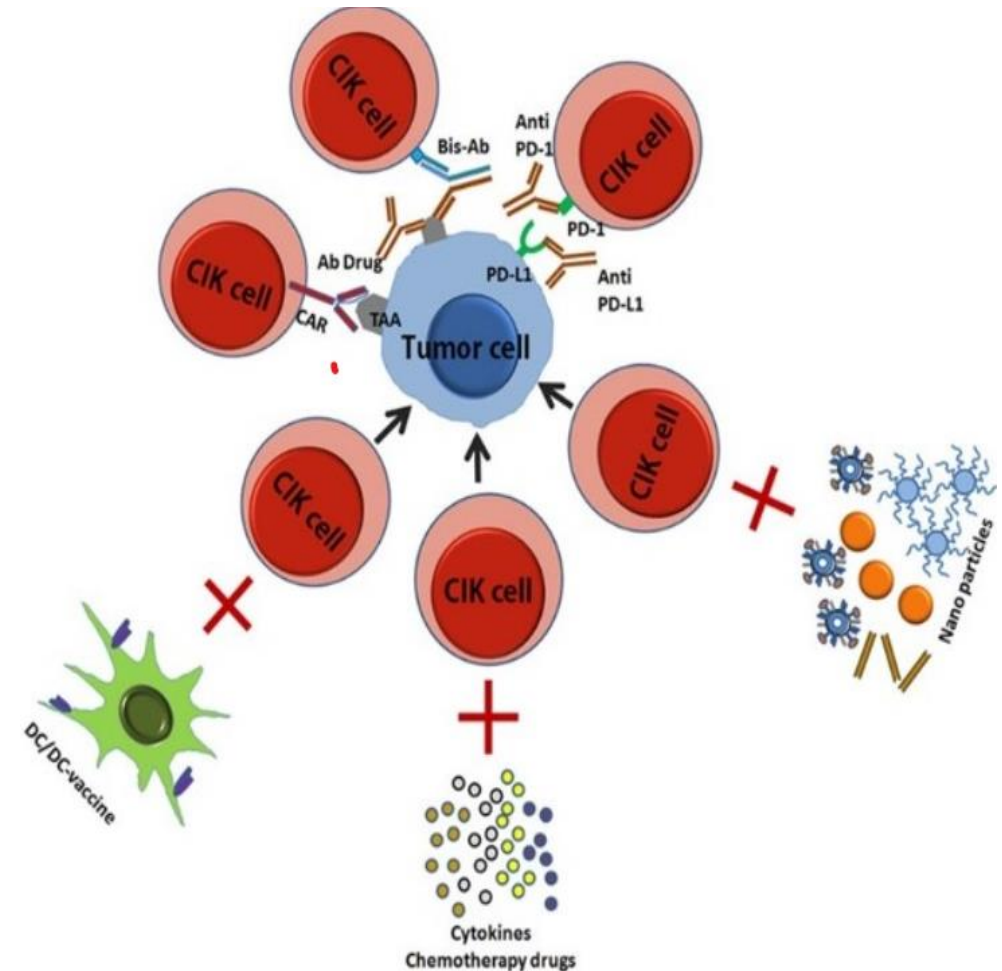
*I costi sono stati calcolati a partire dal prezzo ex-factory, al netto delle riduzioni di Legge se previste e di eventuali sconti negoziati o derivanti da MEA. Qualora le Ditte aderissero al payback per le riduzioni di Legge se previste, i costi per le Aziende sanitarie potrebbero variare di circa il 5% rispetto a quelli calcolati.



CAR-CIK

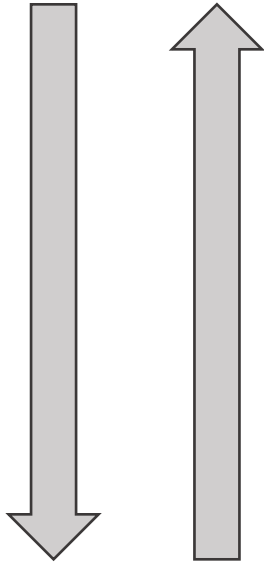
Chimeric Antigen Receptor-Cytokine Induced Killer

- Nuova strategia terapeutica per i sarcomi dei tessuti molli di grado elevato resistenti a terapie convenzionali
- Speciali linfociti T (CAR-CIK) che distruggono cellule tumorali
- Individuato bersaglio GSP44 espresso dalle cellule tumorali dei sarcomi dei tessuti molli



ESPERIENZA DEL NOSTRO CENTRO

Medico Oncologo



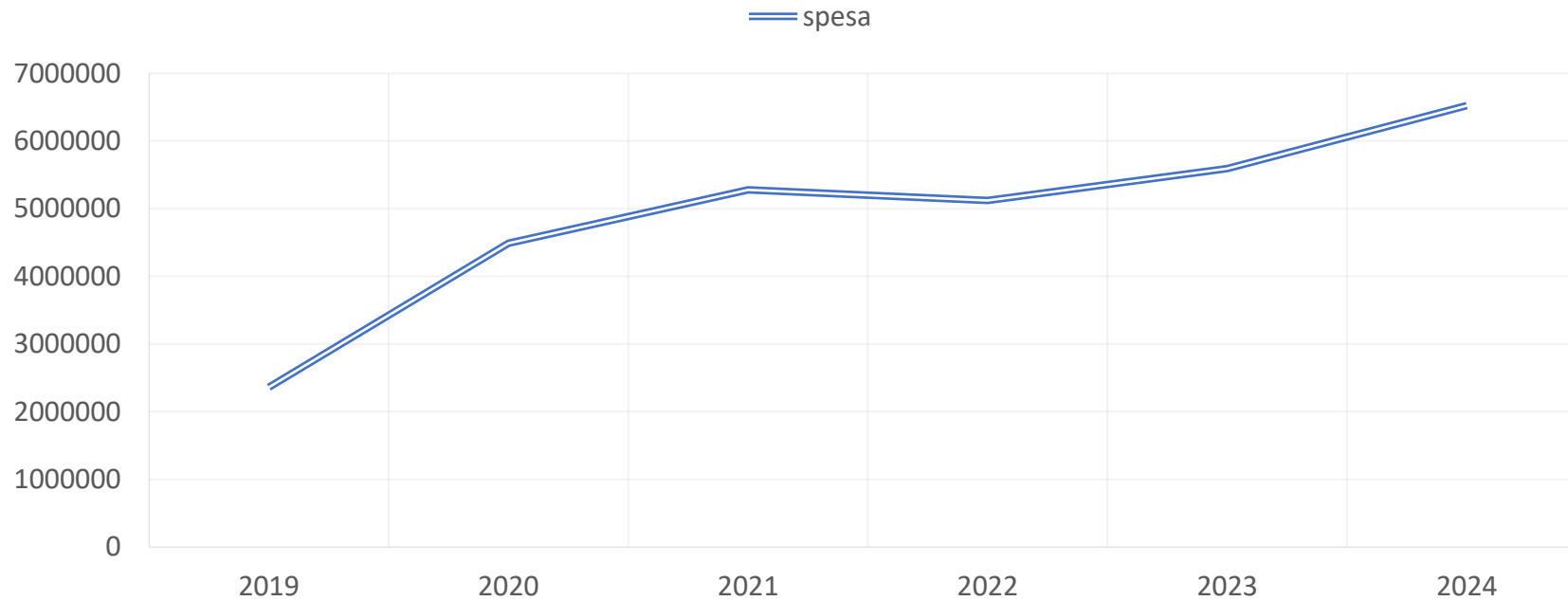
Farmacista
Ospedaliero

Attività clinica
Prescrizione farmacologica



Controllo e validazione prescrizioni
Allestimento terapie secondo NBP

SPESA INTRA REGIONE PER L'ONCOLOGIA



2023 GEN-OTT vs GEN-OTT 2024					
	2023 Intra Veneto	2024 Intra Veneto	Δ valore Veneto	Δ % Spesa Veneto	Δ % Pazienti Veneto
ONCOLOGIA	€ 5.591.264,14	€ 6.523.236,47	€ 931.972,33	16,67	8,40



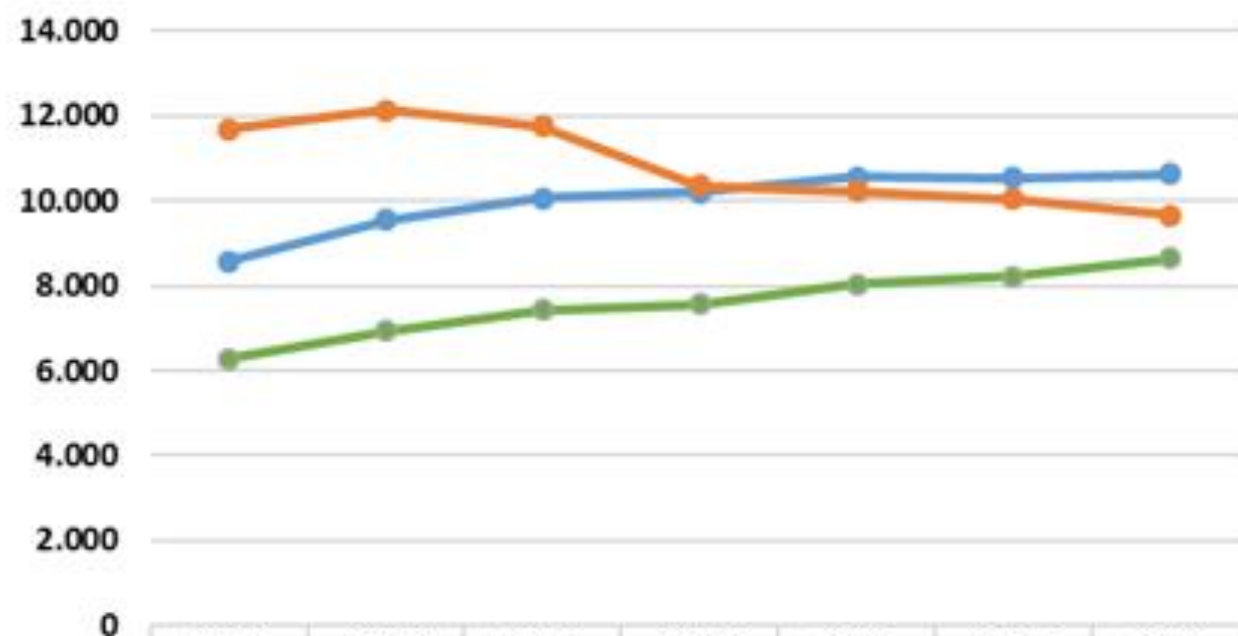
CONTEGGIO PAZIENTI CON FARMACI IN FILE-F

PERIODO GEN-OTT 2023 VS 2024 **REPARTI PIU' INCIDENTI**

ONCOLOGIA <i>INTRA VENETO</i>	607	658	8,40
-------------------------------	-----	-----	------



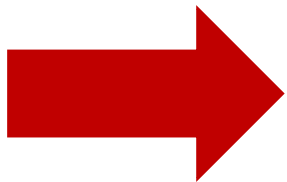
TREND ALLESTIMENTI ANTIBLASTICI



	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Antiblastici	8.567	9.537	10.064	10.197	10.563	10.535	10.615
Ancillari	11.687	12.133	11.741	10.346	10.224	10.040	9.649
Terapie complete	6.275	6.930	7.425	7.573	8.045	8.209	8.640

RECAP E PROSPETTIVE FUTURE

- GIST sono malattie rare
- Fino a pochi anni fa erano disponibile poche alternative terapeutiche



- Avvento di nuove terapie mirate
- Sopravvivenza mediana nei GIST metastatiche passata da pochi mesi a diversi anni
- Con l'arrivo delle nuove terapie sono aumentati anche i costi dei trattamenti

GRAZIE DELL'ATTENZIONE!