

# Trattamento della **mastocitosi sistemica**

**Stato dell'arte  
e nuove prospettive  
terapeutiche**



# Trattamento della mastocitosi sistemica

Stato dell'arte e nuove prospettive terapeutiche

**Cristina Papayannidis**

IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Istituto di Ematologia "Seragnoli", Bologna

## 1. La mastocitosi sistemica

La mastocitosi sistemica (SM) è una patologia eterogenea, caratterizzata dalla proliferazione di mastociti patologici non solo nella cute, ma anche in altri organi (ad esempio midollo osseo e/o tratto gastrointestinale), e guidata, nella maggioranza dei casi ( $\approx 95\%$ ), dalla mutazione D816V nel gene KIT che codifica per una proteina costitutivamente attiva capace di segnalazione ligando-indipendente.<sup>1</sup> I criteri diagnostici per la SM sono riportati nella Tabella 1. Oggi, grazie all'utilizzo di tecniche sensibili (digital PCR), è possibile rilevare varianti di frequenza allelica (VAF) molto basse (0,01-0,1%), che potrebbero non essere identificate con metodiche di sequenziamento di Next Generation Sequencing (NGS), i cui limiti di sensibilità sono compresi nell'intervallo del 2-5% (VAF).<sup>2,3</sup> È importante sottolineare, ai fini di una corretta diagnostica differenziale, che la SM non è la sola entità caratterizzata dalla proliferazione clonale di mastociti, poiché mutazioni di KIT possono essere riscontrate anche in casi di mastocitosi cutanea, prevalentemente in età pediatrica, e nelle sindromi da attivazione mastocitaria monoclonale.<sup>1</sup>

Dati epidemiologici provenienti da uno studio danese hanno rilevato un'incidenza annuale di SM di 0,89 casi per 100.000 abitanti.<sup>4</sup> Sulla base della classificazione WHO, la SM è generalmente distinta in

**Tabella 1. Criteri diagnostici WHO SM**

<b>Criterio maggiore</b>	Infiltrati multifocali densi di mastociti ( $\geq 15$ mastociti in aggregati) in biopsie di midollo osseo e/o in sezioni di altri organi extracutanei.
<b>Criteri minori</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▼ <math>&gt;25\%</math> dei mastociti sono immaturi o atipici, o fusati o atipici, e identificati in biopsie del midollo osseo o di altri organi extracutanei.</li> <li>▼ Mutazione puntiforme di KIT D816V nel sangue, midollo o altri organi extracutanei.</li> <li>▼ Espressione del CD25 e/o CD2 dai mastociti del midollo osseo, del sangue o di altri organi extracutanei.</li> <li>▼ Triptasi sierica <math>&gt;20</math> ng/ml.</li> </ul>

indolente ( $<2$  B-findings, ISM), smouldering ( $\geq 2$  B findings ma nessun G-finding, SSM) o avanzata ( $\geq 1$  G-finding, AdvSM), in base alla presenza e al numero di B (per "benign borderline") e C (per "consider cytoreduction") findings (Tabella 2).<sup>5</sup>

Oltre il 90% dei casi è indolente, con aspettativa di vita quasi normale e una probabilità molto bassa di progressione a forme avanzate di malattia. Al contrario, la MS avanzata (AdvSM), ulteriormente classificabile in aggressiva (ASM), SM con una neoplasia ematologica associata (SM-AHN, il sottotipo più comune di AdvSM) e leucemia mastocitaria (MCL), è associata a una sopravvivenza marcatamente ridotta e prognosi infausta.<sup>6,7,8</sup> L'AHN in SM-AHN è solitamente una neoplasia mieloide, il più delle volte una sindrome mielodisplastica/neoplasia mieloproliferativa (MDS/MPN), una leucemia mielomonocitica cronica (CMML) o MDS/MPN non classificabile, ma raramente può

**Tabella 2. B e C findings**

<b>B findings</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▼ Infiltrazione &gt;30% della cellularità midollare da parte dei mastociti e triptasi totale sierica &gt;200 ng/ml.</li> <li>▼ Segni di displasia o mieloproliferazione in linee non mastocitarie, ma non sono soddisfatti i criteri per la diagnosi definitiva di una neoplasia ematologica associata, con conte ematiche normali o solo leggermente anormali.</li> <li>▼ Epatomegalia senza compromissione della funzionalità epatica.</li> <li>▼ Splenomegalia palpabile senza ipersplenismo.</li> <li>▼ Linfadenopatia alla palpazione o all'imaging.</li> </ul>
<b>C findings</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▼ Disfunzione del midollo osseo causata da infiltrazione mastocitaria neoplastica manifestata da <math>\geq 1</math> citopenia: conta assoluta dei neutrofili <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math>, livello di emoglobina <math>&lt; 10</math> g/dl e/o conta piastrinica <math>&lt; 100 \times 10^9/l</math>.</li> <li>▼ Epatomegalia palpabile con compromissione della funzionalità epatica, ascite e/o ipertensione portale.</li> <li>▼ Coinvolgimento scheletrico, con ampie lesioni osteolitiche con o senza fratture patologiche (le fratture patologiche causate da osteoporosi non si qualificano come reperto C).</li> <li>▼ Splenomegalia palpabile con ipersplenismo.</li> <li>▼ Malassorbimento con perdita di peso dovuta a infiltrati di mastociti gastrointestinali.</li> </ul>

essere linfoide.<sup>9</sup> Il sottotipo AHN spesso determina il decorso clinico, la gestione e l'esito dei pazienti con SM-AHN.<sup>10</sup>

Studi recenti hanno rilevato ulteriori mutazioni, oltre alla D816V del gene KIT, comunemente riscontrate in neoplasie mieloidi, sia nei mastociti che in altre cellule patologiche midollari coinvolte nell'AHN.<sup>11,12</sup> Alcune di queste sono associate a impatto prognostico avverso, come SRSF2, ASXL1, RUNX1 (le cosiddette mutazioni 'S/A/R'),<sup>13</sup> EZH2,<sup>14</sup> NRAS<sup>15</sup> e DNMT3A.<sup>16</sup> Su questa base, sono stati messi a punto e pubblicati alcuni modelli prognostici per AdvSM, basati su parametri clinici<sup>17</sup> o sulla combinazione di variabili cliniche e genomiche.<sup>18,19</sup> Ad esempio, un recente studio condotto dalla Rete Europea di Competenze sulla Mastocitosi (ECNM) ha identificato nell'età  $\geq 60$  anni e nella fosfatasi alcalina sierica  $\geq 100$  U/l i due fattori prognostici per la sopravvivenza globale (OS) nelle SM non avanzate.<sup>17</sup>

## 2. Terapia della mastocitosi sistemica: overview

La terapia della mastocitosi sistemica dipende dal sottotipo anatomico-patologico da cui il paziente è affetto.

Nelle forme non avanzate (ISM e SSM), l'obiettivo della terapia è focalizzato sul controllo e sul sollievo dai sintomi. Si utilizzano pertanto, a tale scopo, antistaminici (sia anti-H1 sia anti-H2), stabilizzatori dei mastociti, ad esempio sodio cromoglicato, ketotifen e antagonisti dei leucotrieni come monteleukast. L'anticorpo monoclonale anti-IgE omalizumab trova indicazione per la prevenzione dell'anafilassi ricorrente/inspiegabile.<sup>20-22</sup> L'accesso immediato all'adrenalina è essenziale in caso di anafilassi, che può es-

sere causata da una varietà di fattori scatenanti; i pazienti devono pertanto portare sempre con sé un autoiniettore di adrenalina.

L'osteopenia e l'osteoporosi sono comuni e, in tali quadri, è indicato l'utilizzo dei bifosfonati. Tuttavia, in una percentuale di pazienti quantitativamente non irrilevante, tali terapie non sono sufficienti al raggiungimento di un controllo ottimale dei sintomi, probabilmente a causa del numero elevato di mediatori coinvolti.<sup>23</sup> In questo setting, all'interno di trial clinici, è pertanto in corso la sperimentazione di inibitori tirosino-chinasici, inizialmente in sviluppo clinico nei pazienti affetti da forme avanzate.

Nelle forme di AdvSM, trova spazio l'utilizzo degli inibitori tirosino-chinasici, in virtù del meccanismo di azione nei confronti della mutazione D816V del gene KIT.

In particolare, imatinib è indicato per gli adulti con ASM che non presentano la mutazione KIT D816V o il cui stato mutazionale KIT sia sconosciuto, un sottogruppo molto piccolo di pazienti SM in generale, ma un po' arricchito tra quelli con "ben differenziata" SM (WDSM), una variante rara spesso associata a mutazioni KIT negli esoni 8-11, sensibili a imatinib.<sup>24,25</sup>

Fino a pochi mesi fa, l'inibitore multi-chinasi midostaurina costituiva l'unico agente approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) e dagli enti regolatori europeo e italiano (EMA e AIFA) per il trattamento dei pazienti con AdvSM.

In uno studio di fase 2 su 116 pazienti (89 valutabili), midostaurina ha prodotto un tasso di risposta globale (ORR) del 60% (45% di risposte maggiori, 15% di risposte parziali).<sup>26</sup> Scorporando le risposte per sottotipo di patologia, si è osservato un rate del 75% per ASM, 58% per SM-AHN e 50% per MCL. Inoltre, il 57% e il 60% dei pazienti valutabili hanno raggiunto  $\geq 50\%$  riduzioni della percentuale di mastociti del midollo osseo e del livello sierico di triptasi, rispettivamente, e il 26% ha raggiunto una riduzione del volume splenico  $\geq 35\%$  (SVR35). Sebbene midostaurina abbia mostrato la capacità di migliorare la qua-

lità della vita (QOL) dei pazienti e i sintomi da rilascio dei mediatori, la tossicità gastrointestinale era significativa. In termini di outcome a lungo termine, la sopravvivenza globale mediana era di 28,7 mesi per tutti i pazienti, non raggiunta per i pazienti ASM, 20,7 mesi per quelli affetti da SM-AHN e 9,4 mesi per i pazienti con MCL.

È fondamentale sottolineare che le risposte sono state valutate in questo trial utilizzando i Criteri di Valent modificati.<sup>27</sup> Un'analisi esplorativa post-hoc<sup>37</sup> condotta da FDA ed EMA e basata sui più rigorosi criteri IWG-MRT-ECNM<sup>28</sup> ha mostrato un ORR del 28%, in termini di beneficio clinico e del 17% considerando le risposte complete e parziali.<sup>9</sup>

L'unica opzione potenzialmente eradicante la SM è rappresentata dal trapianto allogenico di cellule ematopoietiche (allo-HCT), la cui esperienza clinica è tuttavia ancora limitata.<sup>29</sup>

In uno studio retrospettivo su 57 pazienti, la OS a 3 anni era del 57%, e del 74%, 43% e 17% per i pazienti con SM-AHN, ASM e MCL, rispettivamente. Una diagnosi di MCL, l'utilizzo di un regime di condizionamento a intensità ridotta, e lo stato di progressione della malattia hanno mostrato associarsi a un outcome più sfavorevole.

Il background molecolare della SM ha portato allo sviluppo clinico di nuovi TKI. Tra questi, avapritinib è stato recentemente approvato dalla FDA per il trattamento dei pazienti affetti da AdvSM.

### **3. Focus su avapritinib**

Avapritinib (BLU-285) è un TKI orale, specificamente disegnato per legarsi alle conformazioni attive di KIT e al recettore A del fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGFRA), e in grado di inibire le forme mutate D816V (IC50 0,27 nM) e D842V (IC50 0,24 nM) del gene KIT.<sup>30</sup> È una molecola altamente selettiva

per KIT e PDGFRA, con minima attività off-target, che inibisce solo debolmente KIT wild-type (IC50 192 nM). Avapritinib, inoltre, inibisce altre forme di KIT mutanti e clinicamente rilevanti, in particolare quelle a carico dell'esone 11.

Per quanto riguarda il profilo di farmacocinetica, avapritinib viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale, con un tempo mediano alla concentrazione di picco (Cmax) di 2-4 ore dopo dosi singole nell'intervallo di 30-400 mg. Il cibo aumenta l'esposizione di avapritinib, che dovrebbe quindi essere assunto a stomaco vuoto.

Avapritinib è altamente (98,8%) legato alle proteine ed è prevalentemente metabolizzato dal CYP3A4 e in una certa misura dal CYP2C9; pertanto, la somministrazione concomitante di forti o moderati induttori o inibitori del CYP3A4 deve essere evitata. Avapritinib viene eliminato principalmente nelle feci e ha un tempo di emivita, dopo dosi singole di farmaco, somministrato alla dose compresa tra 30 e 400 mg, di 32-57 ore.

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, 32 nella parte di dose escalation e 54 in quella di dose expansion.<sup>31,32</sup>

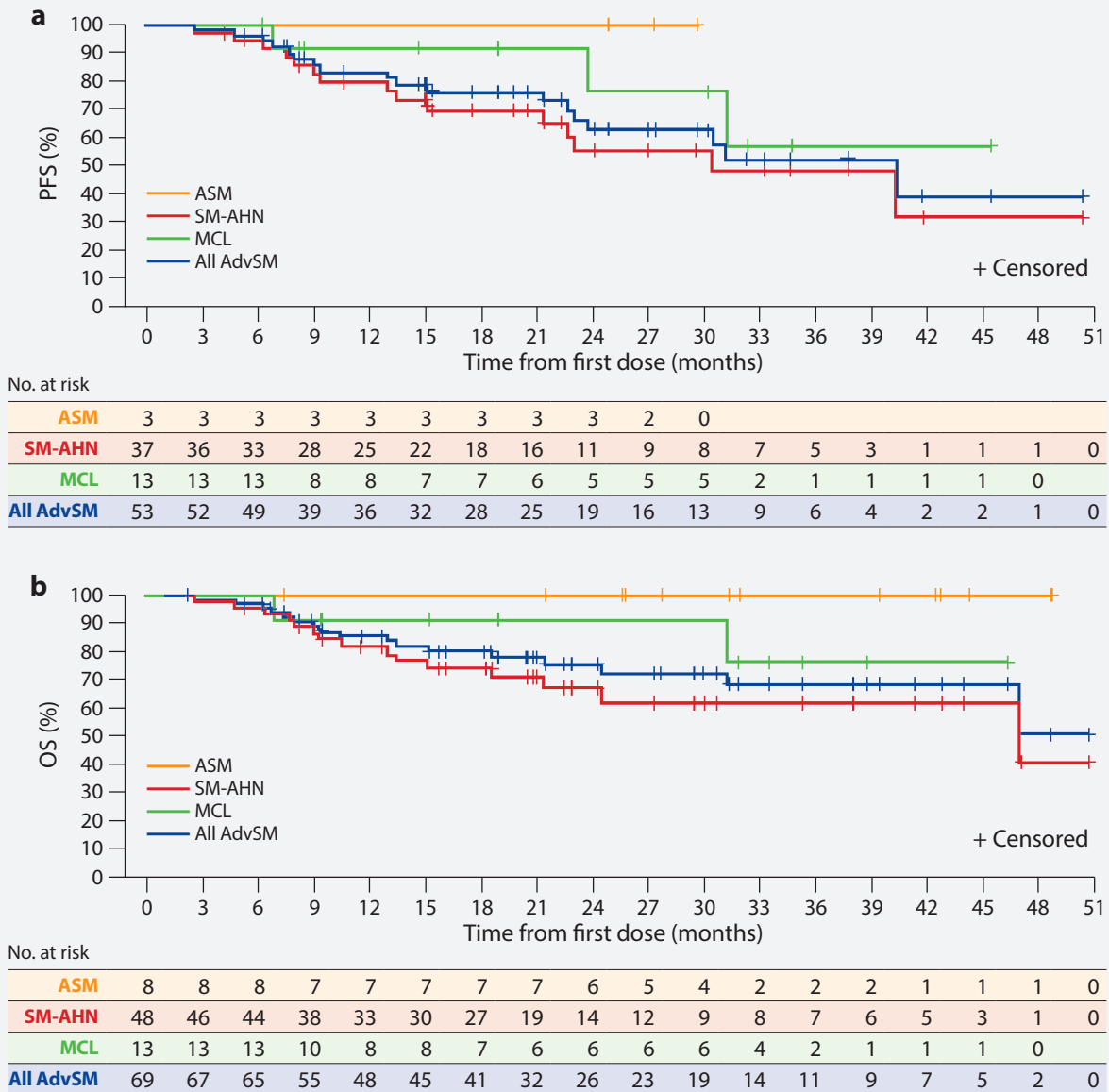
La dose raccomandata per la fase 2 (RP2D) è stata determinata a 300 mg/die, ed è stata inizialmente somministrata a tutti i pazienti nella parte di dose expansion dello studio; tuttavia, l'analisi dei dati ha suggerito che la posologia a 200 mg/die avesse un più favorevole profilo di efficacia e sicurezza, e pertanto questa dose è stata successivamente adottata come RP2D.<sup>31,32</sup> Il trial clinico prevedeva, a livello centralizzato, la revisione della diagnosi, dello stato mutazionale del gene KIT e delle analisi di imaging, nonché la valutazione dei valori di triptasi sierica, per una corretta classificazione diagnostica e per un'appropriate e completa valutazione delle risposte alla terapia, che venivano classificate sulla base dei criteri modificati IWG-MRT-ECNM. È stato evidenziato

che il 19% dei pazienti all'analisi centralizzata non presentava alcun C-finding, e pertanto la diagnosi di tali pazienti veniva non più allocata tra le forme di AdvSM, bensì tra le forme ISM o SMM. Allo stesso modo, in una parte consistente dei casi (41%) l'analisi centralizzata ha evidenziato la presenza di una patologia ematologica associata, che localmente non era stata identificata, modificando pertanto anche in questi casi la definizione diagnostica.

In termini di efficacia, sulla base dei dati recentemente pubblicati, 86 pazienti sono stati arruolati, di cui 69 con AdvSM (8 con ASM, 48 SM con SM-AHN e 13 con MCL). Sedici (23%) pazienti con AdvSM (5 ASM, 11 SM-AHN) non erano valutabili per la risposta (RE) secondo i criteri mIWG-MRT-ECNM, a causa della mancanza di un C finding identificabile al basale. Dei 53 pazienti RE (3 ASM, 37 SM-AHN e 13 MCL) il miglior tasso di risposta globale (ORR) secondo i criteri mIWG-MRT-ECNM è stato del 75% (15% CR, 21% CRh, 34% risposta parziale [PR] e miglioramento clinico del 6% [CI]). I non responder avevano una malattia stabile (DS; 23%) o non erano valutabili (NE) a causa di un follow-up insufficiente (<13 settimane) (2%). Dopo un follow-up mediano di 23 mesi (Figura 1), la PFS e la OS mediana non erano ancora determinabili. È stato stimato un tasso di PFS dell'84% (95% CI, 73-94%) a 12 mesi e del 63% (95% CI, 48-79%) a 24 mesi. Il tasso stimato di OS a 24 mesi è pari al 76% (95% CI, 64-87%).<sup>32</sup> 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 (DOR) è stata di 38 mesi (95% CI, 22 mesi-NE).

Avapritinib ha mostrato la capacità di ridurre il carico di malattia: è stata riportata la completa riduzione degli aggregati di mastociti del midollo osseo nel 77% dei pazienti, e una riduzione  $\geq 50\%$  nel 92%. Inoltre, è stata descritta la normalizzazione dei valori di triptasi sierica nel 74% dei pazienti (triptasi sierica <20 ng/ml) e una sua diminuzione  $\geq 50\%$  nel 99%. SVR35 è stata raggiunta dall'82% dei pazienti, e il carico al-

**Figura 1. Kaplan–Meier estimates of overall survival and progression-free survival**



lelco del KIT D816V è diminuito di  $\geq 50\%$  nell'80% dei pazienti, scendendo a  $< 1\%$  nel 30%. 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.<sup>32</sup> Per quanto riguarda la sintomatologia riportata dai pazienti, e valutata attraverso l'AdvSM-symptom as-

essment form (AdvSM-SAF), miglioramenti statisticamente significativi dei sintomi si sono verificati rapidamente e sono stati mantenuti fino al ciclo 11 (cambiamento medio dal basale di -10,9 punti,  $p=0,002$ ,  $N=20$ ). Al basale, circa un terzo dei pazienti (29 pazienti su 86; 34%) era in trattamento corticosteroidi. A seguito del trattamento con avapritinib, come risultato del miglioramento dei sintomi asso-

ciati alla MS, N=19 pazienti (66%) hanno ridotto l'uso di corticosteroidi. Di questi, N=12 (41%) pazienti hanno interrotto completamente l'uso di corticosteroidi, mentre N=7 (24%) sono stati in grado di ridurre la dose.<sup>33 34</sup> Questo è stato accompagnato da un significativo miglioramento del punteggio di QoL, che si avvicina a quello di un individuo sano, di pari età.

Avapritinib è stato quindi sperimentato nello studio clinico di fase 2, in aperto, PATHFINDER (NCT03580655), i cui dati aggiornati sono stati presentati ai congressi AACR e EHA del 2021<sup>35 36</sup> e recentemente pubblicati.<sup>38</sup> Dei 62 pazienti arruolati, 52 erano valutabili per la risposta secondo i criteri IWG-MRT-ECNM modificati (coorte 1), mentre gli altri 10 non lo erano (coorte 2). La popolazione valutabile per efficacia per l'analisi ad interim consisteva di 32 dei 52 pazienti nella coorte 1. Ventisei di questi pazienti (81%) avevano SM-AHN, mentre solo 2 (6%) e 4 (13%) avevano rispettivamente ASM e MCL. Mutazioni S/A/R erano presenti nel 53%, e il 72% aveva ricevuto precedentemente terapia antineoplastica (53% midostaurina, 13% cladribina).

La dose iniziale di avapritinib era di 200 mg al giorno in tutti, tranne che in un paziente. In termini di efficacia, l'ORR è risultata del 75%, come nello studio EXPLORER. Nessuna CR è stata osservata al momento del data cut off, ma 6 pazienti (19%) hanno raggiunto una CRh. Il 31% e il 25% dei pazienti, rispettivamente, hanno raggiunto PR e CI, mentre 4 pazienti (13%) mostravano una SD.

L'ORR è risultata dell'81% tra i 26 pazienti con SM-AHN, 100% nei 2 con ASM, e il 25% tra i 4 con MCL. Dei 6 pazienti che hanno raggiunto CRh, 5 avevano SM-AHN e uno, ASM. ORR erano simili nei pazienti con (74%) o senza (78%) precedente terapia antineoplastica.

Come riportato dai dati del trial EXPLORER, il tempo medio alla risposta è stato di 2 mesi, con miglioramento delle risposte nel tempo. Inoltre, nel 60% dei pazienti si è osservata la completa scomparsa degli aggregati di mastociti nel midollo osseo, con riduzione  $\geq 50\%$  nell'88% (n = 50). La triptasi sierica è

stata ridotta al di sotto di 20 ng/ml nel 43% dei pazienti e di più del 50% nel 93% (n = 58). Il 66% di pazienti ha raggiunto una SVR35 (n = 47) e il KIT D816V VAF nel sangue periferico ha raggiunto una quota  $< 1\%$  nel 35% dei pazienti, scendendo di  $\geq 50\%$  nel 60% (n = 55). L'80% dei pazienti con SM-CMML (n = 20) ha ottenuto una riduzione  $\geq 50\%$  nella conta assoluta dei monociti, mentre l'88% di quelli con SM ed eosinofilia o leucemia eosinofila cronica (n = 16) ha raggiunto una riduzione  $\geq 50\%$  della conta assoluta degli eosinofili. Al baseline, il valore medio di SAF TSS era 18,3, e si è osservata una riduzione di 9,8 punti entro il ciclo 11. Questi miglioramenti dei sintomi sono stati accompagnati da miglioramenti nel punteggio C30 del questionario QoL EORTC e in tutti i suoi domini.

Avapritinib è in sviluppo clinico anche nel setting delle ISM e SMM, all'interno del trial PIONEER (NCT03731260), randomizzato, placebo controlled, di fase 2, rivolto ai pazienti i cui sintomi non sono controllati in modo ottimale dalle migliori terapie di supporto (BSC). Trentanove pazienti con ISM (diagnosi confermate dalla revisione centrale della biopsia del midollo osseo) sono stati arruolati nella parte 1 di questo studio e assegnati in modo casuale (1:1:1) a ricevere 25, 50 o 100 mg al giorno di avapritinib o placebo. Avapritinib è stato generalmente ben tollerato a tutte le dosi. Miglioramenti in tutti i sintomi individuali riportati nel TSS ISM-SAF sono stati raggiunti in tutte le tre coorti di dosaggi, portando a 25 mg al giorno la dose selezionata come RP2D. Avapritinib alla dose di 25 mg/die ha migliorato i sintomi più fastidiosi e la QoL entro la settimana 16, rispetto al placebo. Anche a questa dose, misure oggettive del carico di malattia, cioè triptasi sierica, burden mastocitario del midollo osseo, VAF del gene KIT D816V nel sangue (valutazioni eseguite centralmente) sono state tutte ridotte da avapritinib rispetto al placebo.

In termini di sicurezza e tollerabilità, nello studio EXPLORER (n = 80), gli eventi avversi più comuni

(tutti gradi, riportati da  $\geq 30\%$  dei pazienti) erano caratterizzati da edemi peri-orbitali (71%), anemia (55%), diarrea (41%), affaticamento (40%), edema periferico (40%), nausea (39%), trombocitopenia (39%), vomito (34%) ed effetti cognitivi (34%). Anemia e trombocitopenia di grado  $\geq 3$  si sono verificate nel 29% e nel 26% di pazienti, rispettivamente.

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 tra pazienti con trombocitopenia severa al basale (piastrine  $< 50 \times 10^9/l$ ), per un'incidenza del 44% in questa popolazione. A seguito di queste osservazioni, gli studi EXPLORER e PATHFINDER sono stati modificati per escludere i pazienti con grave trombocitopenia. Nel trial PATHFINDER ( $n = 62$ ), in cui la dose iniziale di avapritinib era di 200 mg al giorno nella maggioranza dei pazienti, gli eventi avversi più comuni (tutti i gradi) sono stati edema periorbitale (50%), edema periferico (48%), trombocitopenia (45%), anemia (32%), neutropenia (24%, tutti i gradi  $\geq 3$ ), diarrea (23%), nausea (18%), vomito (18%) e affaticamento (15%). Anemia e trombocitopenia erano di ogni grado  $\geq 3$  nel 16% dei pazienti. Il 5% dei pazienti ha interrotto avapritinib a causa di eventi avversi e il 68% dei pazienti ha richiesto la riduzione della dose, più frequentemente dovuta a citopenie. Non si sono verificati decessi correlati al trattamento. Nello studio PIONEER non sono stati rilevati eventi avversi di grado  $\geq 3$  alla dose di 25 mg/die ( $n = 10$ ).<sup>35</sup> La fatigue è stata segnalata dal 40% dei pazienti che ricevono questa dose e mal di testa e vertigini, ciascuno del 30%, mentre artralgia, nausea, edemi si sono verificati ciascuno nel 10% dei pazienti. In questa popolazione ISM sono stati riportati eventi avversi di grado 3 alle dosi di 50 e 100 mg/die di avapritinib; in particolare, nausea di grado 3, mal di testa e diarrea si sono verificati ciascuno nel 10% di pazienti nella coorte 50 mg/die ( $n = 10$ ) e cefalea di grado 3 e diarrea si sono verificati ciascuno nel 10% dei pazienti nel

trattamento con 100 mg/d coorte ( $n = 10$ ). Nessun evento avverso di grado 4 o 5 è stato segnalato nella parte 1 dello studio PIONEER.

## Conclusioni

La mastocitosi sistemica è una rara neoplasia mieloidi, estremamente eterogena, caratterizzata nella maggior parte dei casi dalla mutazione D816V del gene KIT. Circa il 90% dei pazienti presenta una forma indolente, caratterizzata da un'aspettativa di vita quasi normale e una bassa probabilità di progressione a forme più avanzate; il controllo dei sintomi è l'obiettivo principale della terapia in questo contesto.

Le forme di AdvSM, che comprendono ASM, SM-AHN e MCL, sono definite dalla presenza di uno o più C-finding, che indicano il danno d'organo da infiltrazione di mastociti neoplastici. In questo ambito, trovano indicazione gli inibitori tirosinici, tra i quali midostaurina è il primo ad aver ricevuto l'approvazione FDA, EMA e IFA, dimostrando una ORR del 60% secondo i criteri Valent.

Recentemente avapritinib, un inibitore potente e selettivo di KIT, è stato approvato negli USA per il trattamento di AdvSM; in 85 pazienti valutabili negli studi di fase 1 e 2, avapritinib ha mostrato un tasso di risposta del 75%, valutata secondo i criteri IWG-MRT-ECNM modificati. La sopravvivenza mediana è stata di 46,9 mesi nello studio di fase 1 e non è stata raggiunta nel trial di fase 2. Per quanto concerne il profilo di sicurezza, avapritinib è stato associato a emorragie intracraniche (8%, di cui il 44% associato a trombocitopenia al basale) quindi non è raccomandato per l'uso in pazienti con piastrine al basale  $< 50 \times 10^9/l$ .

Dati positivi, in termini di miglioramento dei sintomi, sono emersi anche nel setting delle ISM. Nuovi farmaci (bezuclastinib, ripretinib) sono attualmente in sviluppo clinico all'interno di trial di fase 1-2.



# Bibliografia

1. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *N Engl J Med* 2015;373(2):163-72.
2. Greiner G, Gurbisz M, Ratzinger F, et al. Digital PCR: a sensitive and precise method for KIT D816V quantification in mastocytosis. *Clin Chem* 2018;64(3):547-55.
3. George TI, Hoehn G, Lin H, et al. Increased detection of KIT D816V mutation in peripheral blood samples from patients with indolent systemic mastocytosis (ISM) in the phase 2 pioneer study using a high sensitivity droplet digital (dd) PCR assay compared with next generation sequencing (NGS). *Blood* 2020;136:3004.
4. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol* 2014;166(4):521-8.
5. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Advances in the classification and treatment of mastocytosis: current status and outlook toward the future. *Cancer Res* 2017;77(6):1261-70.
6. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009;113(23):5727-36.
7. Trizuljak J, Sperr WR, Nekvindova L, et al. Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification. *Allergy* 2020;75(8):1927-38.
8. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2019;6(12):e638-49.
9. Reiter A, George TI, Gotlib J. New developments in diagnosis, prognostication, and treatment of advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2020;135(16):1365-76.
10. Wang SA, Hutchinson L, Tang G, et al. Systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast cell lineage disease: clinical significance and comparison of chromosomal abnormalities in SM and AHNMD components. *Am J Hematol* 2013;88(3):219-24.
11. Sotlar K, Bache A, Stellmacher F, et al. Systemic mastocytosis associated with chronic idiopathic myelofibrosis: a distinct subtype of systemic mastocytosis associated with a [corrected] clonal hematological non-mast [corrected] cell lineage disorder carrying the activating point mutations KITD816V and JAK2V617F. *J Mol Diagn* 2008;10:58-66.
12. Schwaab J, Schnittger S, Sotlar K, et al. Comprehensive mutational profiling in advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2013;122(14):2460-6.
13. Jawhar M, Schwaab J, Hausmann D, et al. Splenomegaly, elevated alkaline phosphatase and mutations in the SRSF2/ASXL1/RUNX1 gene panel are strong adverse prognostic markers in patients with systemic mastocytosis. *Leukemia* 2016;30(12):2342-50.
14. Munoz-Gonzalez JI, Jara-Acevedo M, Alvarez-Twose I, et al. Impact of somatic and germline mutations on the outcome of systemic mastocytosis. *Blood Advances* 2018;2(21):2814-28.
15. Pardanani A, Shah S, Mannelli F, et al. Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: clinical and hybrid clinical-molecular models. *Blood Advances* 2018;2(21):2964-72.
16. Munoz-Gonzalez JI, Alvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, et al. Proposed global prognostic score for systemic mastocytosis: a retrospective prognostic modelling study. *Lancet Haematol* 2021;8(3):e194-204.
17. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2019;6(12):e638-49.
18. Pardanani A, Shah S, Mannelli F, et al. Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: clinical and hybrid clinical-molecular models. *Blood Advances* 2018;2(21):2964-72.
19. Jawhar M, Schwaab J, Alvarez-Twose I, et al. MARS: mutation-adjusted risk score for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol* 2019;37(31):2846-56.
20. Broesby-Olsen S, Vestergaard H, Mortz CG, et al. Omalizumab prevents anaphylaxis and improves symptoms in systemic mastocytosis: efficacy and safety observations. *Allergy* 2018;73(1):230-238.
21. Distler M, Maul JT, Steiner UC, et al. Efficacy of omalizumab mastocytosis: allusive indication obtained from a prospective, double-blind, multicenter study (XOLMA study). *Dermatology* 2020;236(6):529-39.
22. Jendoubi F, Gaudenzio N, Gallini A, et al. Omalizumab in the treatment of adult patients with mastocytosis: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2020;50(6):654-61.
23. Butterfield JH, Ravi A, Pongdee T. Mast cell mediators of significance in clinical practice in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38(3):397-410.
24. Akin C, Fumo G, Yavuz AS, et al. A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-kit mutation and response to imatinib. *Blood* 2004;103(8):3222-5.
25. Alvarez-Twose I, Matito A, Morgado JM, et al. Imatinib in systemic mastocytosis: a phase IV clinical trial in patients lacking exon 17 KIT mutations and review of the literature. *Oncotarget* 2016;8(40):68950-63.
26. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2016;374(26):2530-41.
27. Valent P, Akin C, Escribano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007;37(6):435-53.
28. Gotlib J, Pardanani A, Akin C, et al. International working group- myeloproliferative neoplasms research and treatment (IWG-MRT) & European competence network on mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2013;121(13):2393-401.

29. Ustun C, Gotlib J, Popat U, et al. Consensus opinion on allogeneic hematopoietic cell transplantation in advanced systemic mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(8):1348-56.
30. Evans EK, Gardino AK, Kim JL, et al. A precision therapy against cancers driven b KIT/PDGFR mutations. *Sci Transl Med* 2017;9 (414):eaao1690.
31. Gotlib J, Radia DH, George TI, et al. Pure pathologic response is associated with improved overall survival in patients with advanced systemic mastocytosis receiving avapritinib in the phase I EXPLORER study. *Blood* 2020;136:37-8.
32. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med* 2021;27:2183-2191.
33. Gotlib JR, Radia D, DeAngelo DJ, et al. Avapritinib, a potent and selective inhibitor of KIT D816V, improves symptoms of advanced systemic mastocytosis (AdvSM): analyses of patient reported outcomes (PROs) from the phase 1 (EXPLORER) study using the (AdvSM) symptom assessment form (AdvSM-SAF), a new PRO questionnaire for (AdvSM). *Blood* 2018;132:351.
34. Gotlib J, Radia DH, George TI, et al. Avapritinib induces responses in patients with advanced systemic mastocytosis (AdvSM), regardless of prior midostaurin therapy. *Hemasphere* 2020;4:1079.
35. DeAngelo DJ, Reiter A, Radia DH, et al. PATHFINDER: interim analysis of avapritinib in patients with advanced systemic mastocytosis (AdvSM). *Cancer Res (AACR Annual Meeting Abstracts)* 2021;023.
36. Reiter A, DeAngelo DJ, Radia DH, et al. Efficacy and safety of avapritinib in patients with advanced systemic mastocytosis: interim results from the open-label, single-arm, phase 2 PATHFINDER study. *Hemasphere* 2021;5:S201.
37. Shomali W, Gotlib J. Response criteria in advanced systemic mastocytosis: evolution in the era of KIT inhibitors. *Int J Mol Sci* 2021; 22(6): 2983.
38. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med* 2021;27:2192-2199.

© 2022 Il Pensiero Scientifico Editore  
Tutti i diritti sono riservati per tutti i Paesi  
Impaginazione e copertina Typo85 Srl  
Immagine in copertina ©iStock by Getty Images

Si ringrazia per il contributo non condizionato  
**Blueprint Medicines**

