

## **Avapritinib improves cutaneous involvement in patients with indolent systemic Mastocytosis: Results from the randomized, phase 2, interventional PIONEER study**

Siebenhaar F, Broesby-Olsen S, Castells M, George TI, Livideanu CB, Alvarez-Twose I, Panse J, Barete S, Reiter A, Dybedal I, Akin C, Van Daele P, Radia DH, Cerquozzi S, Ustun C, Sabato V, Gotlib J, Rafferty M, DeAngelo DJ, Schafhausen P, Ungerstedt J, Ogbogu PU, Florell S, Wada DA, Rets A, Lin HM, Bidollari I, Hong J, Shaheen D, Lampson B, Hartmann K. Avapritinib improves cutaneous involvement in patients with indolent systemic mastocytosis: Results from the randomized, phase 2, interventional PIONEER study. *J Am Acad Dermatol.* 2026 Feb 12;S0190-9622(26)00221-5. doi: 10.1016/j.jaad.2026.02.025. Epub ahead of print. PMID: 41690487.

Recensione a cura di Aniello Sottolano, Medico specializzando in Medicina Interna, Università degli studi di Salerno

La mastocitosi sistemica (SM) è una patologia clonale dei mastociti guidata, in circa il 95% dei casi, dalla mutazione **KIT D816V**. La forma indolente (ISM) è la più comune e si manifesta con l'accumulo di mastociti in vari organi (midollo osseo, tratto gastrointestinale e, molto frequentemente, cute) e sintomi dovuti al rilascio di mediatori. Le lesioni cutanee tipiche, il prurito e il flushing hanno un impatto a volte devastante sulla qualità della vita (QoL). Fino ad oggi, il trattamento è stato puramente sintomatico, lasciando molti pazienti con una malattia non controllata.

Il coinvolgimento e i sintomi cutanei (prurito, flushing, orticaria) nei pazienti con SM, in particolare nelle ISM, molto spesso non sono solo la manifestazione d'esordio ma un costante "promemoria psicologico" che incide profondamente sull'immagine di sé e sulla loro vita sociale.

Il clinico che ha il compito di gestire queste manifestazioni, molto spesso si scontra con sintomi che rimangono scarsamente controllati nonostante l'utilizzo massimale di antistaminici, anti leucotrienici e/o l'impiego off-label di omalizumab che agiscono solo a valle del problema senza toccare il driver della clonalità (c-kit).

Lo studio di seguito recensito rappresenta dunque un cambio di paradigma, passando dalla sola gestione dei sintomi al trattamento di precisione mirato alla mutazione KIT D816V.

### **Metodologia**

Lo studio PIONEER (Parte 2) è un trial di fase 2, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. Sono stati arruolati pazienti con ISM da moderata a grave, assegnati in rapporto 2:1 a ricevere avapritinib 25 mg una volta al giorno più Basic Supportive Care (BSC) (n=141) o placebo più BSC (n=71) per 24 settimane.

Per valutare il coinvolgimento cutaneo è stato utilizzato un approccio multidisciplinare:

1. Analisi della superficie cutanea interessata tramite l'utilizzo di fotografie ad alta risoluzione e tramite un'algoritmo basato su IA.
2. Revisione centralizzata delle immagini da parte di un comitato di dermatologi esperti di mastocitosi.
3. Biopsie cutanee (punch da 5 mm) per quantificare l'infiltrato mastocitario con immunistochimica.
4. Utilizzo del diario ISM-SAF per monitorare le lesioni cutanee, prurito e flushing.

## Risultati

I risultati a 24 settimane hanno mostrato una superiorità netta di avapritinib rispetto al placebo in tutti gli endpoint cutanei.

**Riduzione delle lesioni:** l'estensione delle lesioni nella regione più colpita è diminuita del **36,6% con avapritinib**, contro una riduzione dell'1,8% nel gruppo placebo.

**Miglioramento del colore: l'86% dei pazienti** trattati con avapritinib ha mostrato uno schiarimento del colore delle lesioni. Un risultato non osservato in nessun paziente del gruppo placebo.

**Riduzione dell'infiltrato mastocitario:** la densità dei mastociti nelle lesioni cutanee è diminuita mediamente del **22,1%** con avapritinib, mentre è aumentata del 10,1% nel gruppo placebo. Inoltre, il 54,2% dei pazienti in trattamento ha ottenuto una riduzione della triptasi sierica  $\geq 50\%$ .

**Sintomi e Qualità della Vita:** ultima ma non meno importante, avapritinib ha ridotto significativamente il punteggio del dominio cutaneo dell'ISM-SAF (itching, flushing, spots) già dopo 4 settimane. Questo si è tradotto in miglioramenti sostanziali della QoL, misurata tramite i questionari MC-QoL e SF-12.

## Sicurezza e Tollerabilità

Il farmaco è stato ben tollerato, con un profilo di sicurezza sovrapponibile al placebo. La maggior parte degli eventi avversi era di grado 1-2 e le interruzioni del trattamento dovute a tossicità sono state estremamente rare (2% nel gruppo avapritinib).

## **Discussione**

**L'avapritinib rappresenta la prima terapia mirata approvata per i pazienti adulti con ISM con sintomi da moderati a gravi.** Lo studio dimostra che l'inibizione selettiva di KIT D816V non solo riduce i sintomi da mediatore, ma agisce direttamente riducendo il carico mastocitario nei tessuti. Un punto cruciale è il ruolo del dermatologo e dell'allergologo: poiché le lesioni cutanee sono spesso il primo segno di mastocitosi, questi specialisti sono fondamentali per una diagnosi precoce, che deve sempre includere la ricerca della mutazione KIT D816V, dato che oltre il 90% degli adulti con coinvolgimento cutaneo presenta in realtà una forma sistemica.

**Lo studio PIONEER dimostra la necessità del team multidisciplinare (immuno-allergologo, dermatologo, ematologo) nella gestione dei pazienti con SM. L'ingresso di avapritinib nell'armamentario terapeutico cambia radicalmente la storia clinica e la QoL dei nostri pazienti**