

Een 3-delig, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 2-onderzoek om de veiligheid en werkzaamheid te evalueren van avapritinib (BLU 285), een selectieve KIT-mutatiegerichte tyrosinekinaseremmer, bij indolente en sluimerende systemische mastocytose met symptomen die onvoldoende onder controle zijn met standaard behandeling

Gepubliceerd: 05-12-2018 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512585-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair: Deel 1 • Bepaling van de RP2D van avapritinib bij patiënten met ISM voor gebruik in deel 2 en deel 3 van het onderzoek....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52372

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BLU-285-2203: PIONEER onderzoek

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

mestcel ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Blueprint Medicines Corporation

Overige ondersteuning: Blueprint Medicines Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 3-delig, Avapritinib (BLU-285), fase 2, indolente en sluimerende SM

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair:

Deel 1

- De RP2D identificeren voor patiënten met ISM.

Deel 2

- Gemiddelde verandering van de TSS op de ISM-SAF, vanaf baseline tot C7D1.

Deel 3

- De veiligheid en werkzaamheid van avapritinib op lange termijn.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunten (alleen deel 2):

- Percentage patiënten met een vermindering van $\geq 50\%$ in serumtryptase van baseline tot C7D1.
- Percentage patiënten met een afname van $\geq 50\%$ van de KEL D816V-alleelfractie

van perifeer bloed vanaf baseline tot C7D1 of niet detecteerbaar ($<0,02\%$) voor patiënten met detecteerbare mutatie bij baseline.

- Percentage patiënten met een afname van $\geq 50\%$ van de TSS op de ISM-SAF, vanaf de baseline tot C7D1.
- Percentage patiënten met een afname van $\geq 30\%$ in ISM-SAF TSS van baseline tot C7D1.
- Percentage patiënten met een afname van $\geq 50\%$ in beenmerg-MC's vanaf baseline tot C7D1 of geen aggregaten voor patiënten met aggregaten bij baseline.

Extra secundaire eindpunten:

Deel 1 en deel 2

- Verandering in metingen van MC-belasting van baseline naar C4D1 (in deel 1) en naar C7D1 (in deel 2):

- o Serum tryptase.

- o KIT D816V allelbelasting in bloed.

- o Beenmerg-MC's.

- Verandering in BSC-gebruik.

- Verandering in GI- en huddomeinen, neurocognitieve symptoomcluster (hersennist, hoofdpijn en duizeligheid) en individuele symptoomscores van ISM-SAF.

- Verandering in score van *hoofdsymptoom (meest ernstige)* en *hoofddomein (meest ernstige)/symptoomcluster* op de ISM-SAF.

- Verandering in MC-QoL, PGIS, SF-12, PGIC en EQ-5D-5L.

- Veiligheid en verdraagbaarheid van avapritinib, zoals beoordeeld door AE's,

vitale functies, ECG's en laboratoriumtests.

- Farmacokinetiek van avapritinib.
- Correlaties tussen blootstelling aan avapritinib en eindpunten voor veiligheid en werkzaamheid.

Deel 3

- Verandering in de volgende maten van MC-last:
 - o Serum tryptase.
 - o KIT D816V allelbelasting in bloed.
 - o Beenmerg-MC's (optioneel ongeveer 1 jaar na het einde van de biopsie van deel 1 en deel 2).
- Verandering in gelijktijdig gebruik van BSC.
- Verandering in *hoofdsymptoom (meest ernstige)* en *hoofddomein (meest ernstige)/symptoomcluster* op de ISM-SAF.
- Percentage met avapritinib behandelde patiënten met ISM die een vermindering van $\geq 50\%$ in TSS bereikt na 1 jaar vanaf de baseline in deel 3 (en de baseline in deel 1 of deel 2 voor patiënten die dezelfde dosis avapritinib krijgen in beide delen van het onderzoek).
- Percentage met avapritinib behandelde patiënten met ISM die een vermindering van $\geq 30\%$ in TSS bereikt na 1 jaar vanaf de baseline in deel 3 (en de baseline in deel 1 of deel 2 voor patiënten die dezelfde dosis avapritinib krijgen in beide delen van het onderzoek).
- Verandering in TSS, symptoomcluster, domeinscores en individuele symptoomscores van ISM-SAF ten opzichte van de basislijn van deel 3 (en van de

basislijn van deel 1 en deel 2 voor patiënten die dezelfde dosis avapritinib kregen in beide onderzoeksdelen) naar deel 3 C4D1, C7D1, C11D1 en C13D1.

- Veranderingen in MC-QoL, PGIS, SF-12, PGIC en EQ-5D-5L.
- Veiligheid en verdraagbaarheid van avapritinib, zoals beoordeeld door AE's, vitale functies, ECG's en laboratoriumtests.

Verkennde eindpunten:

Delen 1, 2 en 3

- Potentiële correlaties tussen ISM-SAF, PGIS, andere PRO- en QoL-metingen en individuele metingen van MC-belasting.
- Correlatie van klinische kenmerken (bijv. Demografische gegevens, laboratoriumonderzoeken, gelijktijdige medicatie, AE's, gelijktijdige mutaties, enz.) Met activiteit tegen ISM.
- Status van verkennende biomarkers (DNA, RNA, serumeiwit) in bloed met betrekking tot eindpunten voor werkzaamheid of veiligheid voor avapritinib.
- Onderzoek naar bloedplaatjesaggregatie bij aanvang en tijdens de behandeling, ook ten tijde van bloedingen.
- Verandering in botdichtheid (optioneel, uit te voeren naar goeddunken van de onderzoeker).
- Verandering in huid-MC's bij patiënten met baseline mastocytose in de huid van baseline tot C4D1 (in deel 1) en naar C7D1 (in deel 2) en bij C13D1 (in deel 3, optioneel).
- Verandering in percentage van het fractionele lichaamsoppervlak dat betrokken is bij mastocytose in de huid, verandering in aantal laesies en verandering in pigmentatie van huidlaesies bij patiënten met mastocytose bij aanvang van de

huid.

- Verandering in percentage fractioneel lichaamsoppervlak betrokken bij mastocytose in de huid, verandering in aantal laesies en verandering in pigmentatie van huidlaesies bij patiënten met nieuwe mastocytose in de huid bij aanvang van deel 3.
- Verandering in het aantal episodes van anafylaxie, gebaseerd op het gebruik van adrenaline.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Systemische mastocytose (SM) is een zeldzaam, klonaal mastcel (MC) neoplasma dat voornamelijk wordt aangedreven door de KIT D816V-mutatie en wordt gekenmerkt door de ongecontroleerde proliferatie en activering van MC's, vaak aanwezig als aggregaten in de huid, beenmerg (BM), milt, lever, maagarmkanaal en andere organen. Dit leidt tot slopende en mogelijk levensbedreigende symptomen, waaronder onvoorspelbare anafylaxie, maculopapulaire huidlaesies, pruritis, diarree, cognitieve stoornissen, vermoeidheid en botpijn. Deze symptomen hebben een ernstig negatieve invloed op de kwaliteit van leven (QoL) van patiënten, fysiek, emotioneel en psychosociaal. De symptomen van de patiënt worden doorgaans beheerd met aanzienlijke polyfarmacie met symptomatische therapieën zoals antihistaminica, H2-blokkers, protonpompremmers, cromolyn, steroïden en anti-IgE-antilichamen. Beschikbare cyto-reductieve therapieën, zoals cladribine en midostaurine, die de ziektelast kunnen verminderen, hebben aanzienlijke bijwerkingen en worden alleen gebruikt voor de kleine minderheid (5%) van patiënten met gevorderde ziekte, wat verminderde overlevingsresultaten oplevert. De prevalentie van SM wordt geschat op ongeveer 1 op de 10.000 patiënten.

Vijfennegentig procent van de SM-patiënten wordt beschouwd als niet-gevorderde SM (niet-AdvSM), die voornamelijk de World Health Organization (WHO) -variant van indolente SM (ISM) omvat, evenals een klein aantal patiënten met smeulende SM (SSM). Patiënten met niet-AdvSM lijden op lange termijn en kunnen na verloop van tijd verergeren zonder goedgekeurde behandelingen om hun ziektelast te verminderen of hun ziekteverloop te beïnvloeden. Minder dan 5% van de ISM-patiënten vertoont ziekteprogressie tot ernstige vormen van SM. SSM-patiënten hebben meer ziektelast en betrokkenheid van organen en uiteindelijk gaat 9% door naar AdvSM.

Vijf procent van de SM-patiënten heeft AdvSM, waaronder de WHO-varianten van agressieve SM (ASM), SM met bijbehorend hematologisch neoplasma (SM-AHN) en mestcelleukemie (MCL). Naast MC-activeringssymptomen als gevolg van orgaanbetrokkenheid, hebben AdvSM-patiënten een verminderde orgaanfunctie en / of agressieve pathologische kenmerken, beide geassocieerd met een slechte algehele overleving. Bijna 20% van de patiënten met AdvSM transformeert uiteindelijk naar acute myeloïde leukemie. De KIT D816V-mutatie is de aanjager van de ziekte bij 95% van de patiënten, ongeacht het SM-subtype. Avapritinib is ontwikkeld om zeer krachtig en selectief KIT D816V te targeten, met een biochemische 50% remmende concentratie (IC50) van 0,23 nM. Avapritinib heeft een krachtige activiteit aangetoond tegen in vitro en in vivo KIT D816V-modellen. In chronische toxicologische en veiligheidsfarmacologische onderzoeken bij ratten en honden waarbij actieve lage doses avapritinib werden beoordeeld, werden geen nadelige effecten waargenomen.

In het open-label, fase 1, BLU-285-2101-onderzoek vertoonde avapritinib in doses van 30 mg tot 400 mg eenmaal daags (QD) een significante vermindering van de MC-last, verbeterde de basissymptomen van de patiënt en had een goed verdragen zij- effectprofiel voor patiënten met AdvSM.

Vanwege deze voorlopige resultaten werd de dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase 2 BLU-285-2203 klinische studie gestart om de veiligheid en werkzaamheid van avapritinib te onderzoeken bij het verminderen van symptomen en MC-belasting bij patiënten met ISM met lagere doses avapritinib.

Patiënten werden aanvankelijk opgenomen in deel 1 van het onderzoek, dat werd uitgevoerd om de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) te identificeren met het juiste baten-risico voor patiënten met ISM. Vanwege superieure verdraagbaarheid en gelijkwaardige effectiviteit van symptoomvermindering door C7D1, werd de QD-dosis van 25 mg geselecteerd als RP2D voor deel 2 (zie resultaten van deel 1 en selectie van aanbevolen fase 2-dosis hieronder).

Na bepaling van RP2D staat deel 2 open voor inschrijving, die wordt uitgevoerd om de werkzaamheid van avapritinib te bepalen bij het verminderen van symptomen (vergeleken met placebo) in combinatie met beste ondersteunende zorg (BSC). Het primaire eindpunt van deel 2 is de gemiddelde verandering in de totale symptoomscore (TSS) van het ISM-symptoombeoordelingsformulier (ISM-SAF) van baseline tot cyclus 7 dag 1 (C7D1). Na voltooiing van deel 1 of 2 hebben patiënten de mogelijkheid om avapritinib te ontvangen in een open-label extensiecohort (deel 3), om de veiligheid en werkzaamheid van langdurige behandeling verder te karakteriseren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512585-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair:

Deel 1

- Bepaling van de RP2D van avapritinib bij patiënten met ISM voor gebruik in deel 2 en deel 3 van het onderzoek.

Deel 2

- Bepalen van gemiddelde van de TSS op de ISM-SAF, vanaf de baseline tot C7D1, vergeleken met placebo.

Deel 3

- Beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van avapritinib op lange termijn bij ISM-patiënten.

Belangrijkste secundaire doelstellingen (alleen deel 2):

- Percentage met avapritinib behandelde patiënten met ISM met een vermindering van $\geq 50\%$ in tryptase in serum bepalen, vanaf de baseline tot C7D1, vergeleken met placebo.
- Percentage met avapritinib behandelde patiënten met ISM met $\geq 50\%$ vermindering in KIT D816V-alleelfractie in perifere bloed bepalen, vanaf de baseline tot C7D1, of niet-detecteerbaar ($< 0,02\%$) voor patiënten met detecteerbare mutatie bij de baseline, vergeleken met placebo.
- Percentage met avapritinib behandelde patiënten met ISM dat een vermindering van de TSS op de ISM-SAF van $\geq 50\%$ bereikt, vanaf baseline tot C7D1, vergeleken met placebo.
- Percentage met avapritinib behandelde patiënten met ISM dat een vermindering van de TSS op de ISM-SAF van $\geq 30\%$ bereikt, vanaf baseline tot C7D1, vergeleken met placebo.
- Percentage met avapritinib behandelde patiënten met ISM met een afname van $\geq 50\%$ in beenmerg-MC's bepalen, vanaf de baseline tot C7D1 of geen aggregaten voor patiënten met aggregaten bij de baseline, vergeleken met placebo.

Aanvullende secundaire doelstellingen:

Deel 1 en deel 2

- Verandering beoordelen in de volgende metingen van MC-last in elk behandelcohort van baseline tot C4D1 (deel 1) en C7D1 (deel 2):
 - o Tryptase in serum.
 - o KIT D816V alleel-last in bloed.
 - o BM-MC's.
- Verandering beoordelen in gebruik van BSC voor SM-symptomen.
- Verandering beoordelen in verandering in GI en huddomeinen, neurocognitieve symptoomcluster (hersennist, hoofdpijn en duizeligheid) en individuele symptoomscores van ISM-SAF.
- Verandering beoordelen op de *hoofddomein (meest ernstige) /-symptoomcluster*-score (d.w.z. individueel symptoom en domein (meest ernstige)/symptoomcluster met de hoogste gemiddelde score bij de baseline voor elke patiënt) op de ISM-SAF.
- Veranderingen beoordelen in metingen van andere patiëntgemelde resultaten (PRO's) en QoL, op basis van de vragenlijst Mastocytosis Quality of Life (MC-QoL), Patient's Global Impression of Symptom Severity (PGIS), 12-item Short Form Health Survey (SF 12), Patient's Global Impression of Change (PGIC) en de vragenlijst 5-level EuroQoL 5D (EQ-5D-5L).
- De veiligheid en verdraagbaarheid van avapritinib beoordelen, gemeten via bijwerkingen (AE's), vitale functies, elektrocardiogrammen (ecg's) en

laboratoriumtests.

- De farmacokinetiek (FK) van avapritinib beoordelen.
- Blootstelling aan avapritinib correleren met eindpunten voor veiligheid en werkzaamheid.

Deel 3

- Veranderingen beoordelen in de volgende metingen van MC-last:
 - o Tryptase in serum.
 - o KIT D816V allel-last in bloed.
 - o Beenmerg-MC*s (optioneel ongeveer 1 jaar na biopsie aan het einde van deel 1 en 2).
- Verandering beoordelen in huidziekte bij patiënten met huidmastocytose bij baseline.
- Verandering beoordelen in gebruik van BSC medicatie voor SM-symptomen.
- Verandering beoordelen op de *hoofdsymptoom (meest ernstige)*-score en *hoofddomein (meest ernstige)/-symptoomcluster*-score (d.w.z. individueel symptoom en domein/symptoomcluster met de hoogste gemiddelde score bij de baseline voor elke patiënt) op de ISM-SAF.
- Percentage met avapritinib behandelde patiënten met ISM beoordelen dat een vermindering van $\geq 50\%$ bereikt in TSS 1 jaar na aanvang van de behandeling met avapritinib.
- Percentage met avapritinib behandelde patiënten met ISM dat een van de TSS op de ISM-SAF van $\geq 30\%$ bereikt, 1 jaar na aanvang van de behandeling met avapritinib.
- Verandering beoordelen in TSS, symptoomcluster, domeinscores en individuele symptoomscores op de ISM-SAF t.o.v. baseline in deel 3 (en baseline in deel 1 of deel 2 voor patiënten die in beide delen van het onderzoek dezelfde dosis avapritinib krijgen) tot C4D1, C7D1, C1D1 en C13D1.
- Verandering beoordelen in andere metingen van PRO's en QoL op basis van de vragenlijsten MC-QoL, PGIS, SF 12, PGIC en EQ 5D-5L.
- De veiligheid en verdraagbaarheid van avapritinib beoordelen, gemeten via AE's, vitale functies, ecg's en laboratoriumtests.

Verkennde doelstellingen:

Deel 1, 2 en 3

- Mogelijke correlaties verkennen tussen de ISM-SAF en andere metingen van PRO en QoL en individuele metingen van MC-last.
- Correlatie van klinische kenmerken (bijv. demografische gegevens, laboratoriumtests, gelijktijdige medicatie, AE's, concomitante mutaties beoordelen met activiteit tegen ISM.
- Mogelijke nieuwe biomarkers in bloed bepalen (DNA, RNA, serumewit) voor farmacodynamische werking en veiligheid van avapritinib.
- Beoordelen of avapritinib invloed kan hebben op bloedplaatjesaggregatie als mogelijke mechanistische bijdrager aan bloedingsvoorvallen.
- Verandering in botdichtheid beoordelen via dextra-scan (DXA)/botdensitometrie (optioneel, uit te voeren naar oordeel van de onderzoeker).
- Beoordeel veranderingen in huidlaesies door fotografie bij patiënten met

baseline mastocytose in de huid van baseline tot C4D1 (in deel 1) en C7D1 (in deel 2)

- Beoordeel veranderingen in huidlaesies door fotografie bij patiënten met nieuwe mastocytose in de huid die van baseline (deel 3) tot C7D1 (deel 3).
- Beoordeel veranderingen in MC's in huidbiopten bij patiënten met baseline mastocytose in de huid.
- Beoordeel de verandering in de frequentie van anafylactische episodes op basis van het gebruik van adrenaline.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 2-studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van avapritinib + BSC worden vergeleken met placebo + BSC bij patiënten met ISM bij wie de symptomen niet adequaat worden gecontroleerd door BSC.

In deel 1 wordt de optimale dosis avapritinib (RP2D) bepaald bij patiënten met ISM. In deel 2 worden patiënten met ISM willekeurig toegewezen aan de RP2D van avapritinib die wordt geïdentificeerd in deel 1 + BSC, of **aan bijpassende placebo + BSC. In deel 3 kunnen patiënten die de behandeling in deel 1 of deel 2 van de studie hebben voltooid, deelnemen aan een verlenging op lange termijn en avapritinib krijgen bij de RP2D + BSC.

Screening

Na het geven van schriftelijke geïnformeerde toestemming, zullen patiënten tijdens de screeningperiode worden beoordeeld op geschiktheid. In zowel deel 1 als deel 2 zullen patiënten onmiddellijk nadat geïnformeerde toestemming is verkregen, beginnen met het dagelijks melden van symptomen met de ISM-SAF-vragenlijst, met behulp van een handapparaat. De onderzoekers kunnen, naar eigen goeddunken, BSC-medicatie optimaliseren, wat tot 4 weken kan duren, maar indien al geoptimaliseerd, kunnen ze direct doorgaan naar de 14-daagse TSS-beoordelingsperiode.

Doses en schema's van BSC voor het beheer van SM-symptomen moeten minimaal 14 dagen stabiel zijn (die mogelijk zijn begonnen vóór ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming [ICF]) vóór het begin van de ISM-SAF TSS-subsidiabiliteitsperiode. De patiënt mag geen acute uitbarsting van symptomen ervaren die verder gaan dan de typische basissymptomen. Zodra BSC is geoptimaliseerd, zal de onderzoeker de TSS-berekening over een periode van 14 dagen starten om de geschiktheid van de symptomen te bepalen. Patiënten die niet aan de drempel voor de ernst van de symptomen voldoen, worden beschouwd als schermfalen en komen niet in aanmerking voor deelname aan het onderzoek. Patiënten die aan de drempel voor de ernst van de symptomen voldoen, zullen doorgaan met het dagelijks voltooien van de ISM-SAF zonder onderbreking door middel van screening en deelname aan het onderzoek indien zij daarvoor in aanmerking komen.

Nadat de geschiktheid van ISM-SAF-symptomen is bevestigd, kunnen de screeningbeoordeling en de centrale beoordelingsperiode beginnen, die tot 8 weken kan duren. Patiënten die aan de drempel voor de ernst van de symptomen voldoen, zullen doorgaan met het dagelijks voltooien van de ISM-SAF zonder

onderbreking in deel 3. Screeningsprocedures omvatten het volgende: BM-biopsie (een archiefmonster verkregen binnen de voorafgaande 24 weken of een nieuw monster) en huidbiopsie van laesie en een niet-lesionele huid (bij patiënten met mastocytose in de huid) zal worden uitgevoerd en naar het Central Pathology Laboratory worden gestuurd voor bevestiging van SM-diagnose en kwantificering van MC's. Bij patiënten met mastocytose in de huid kunnen huidfoto's worden gemaakt (optioneel, patiënten kunnen ervoor kiezen om op geen enkel moment huidfotografie te ondergaan). Aanvullende procedures omvatten MRI of computertomografiescan van de hersenen; botdensitometrie; serumtryptase, KIT D816V-mutatietesten; routinematige laboratoriumtests; ECG; en lichamelijk onderzoek.

Alle screeningsprocedures moeten binnen een periode van 4 weken worden afgerond, gevolgd door een centrale beoordeling en goedkeuring voor inschrijving, die nog eens 4 weken kan duren. Patiënten die vanwege objectieve criteria (dwz pathologie, laboratorium, andere diagnostische tests) niet gescreend worden, kunnen opnieuw gescreend worden. Zodra de screeningprocedures zijn voltooid en de patiënt vastbesloten is om aan de geschiktheidscriteria te voldoen, wordt een 14-daagse TSS-baseline-berekening gestart om TSS-baseline-scores vast te stellen. Dosering vindt plaats uiterlijk 8 weken (56 dagen) na de bevestiging dat TSS in aanmerking komt, behalve met schriftelijke toestemming van de sponsor. Patiënten die screening niet doorstaan **vanwege objectieve criteria (dwz pathologie, laboratorium, andere diagnostische tests), kunnen opnieuw worden gescreend als de objectieve criteria vervolgens voldoen aan de toelatingscriteria.

Aan het einde van de 14-daagse Baseline TSS-berekening zal de patiënt willekeurig worden toegewezen aan de behandeling en beginnen met doseren.

Deel 1

In deel 1 van de studie worden ongeveer 40 patiënten willekeurig toegewezen aan 1 van de 3 doses avapritinib of aan placebo. Elke dosisgroep en placebogroep in deel 1 zal bestaan **uit 10 patiënten. De 3 dosisniveaus van avapritinib worden parallel getest: 25, 50 en 100 mg. Patiënten, studiemedewerkers en de sponsor worden verblind voor de behandelopdracht; geselecteerd personeel, dat voornamelijk functioneert op het gebied van veiligheidsrapportage en het uitvoeren van de onafhankelijke commissie voor gegevensbewaking (IDMC), zal gedurende het hele onderzoek niet worden verblind.

Avapritinib wordt eenmaal daags oraal (QD) in continue cycli van 28 dagen toegediend. Patiënten worden gedurende de eerste 4 weken wekelijks beoordeeld (totdat de RP2D is bepaald) voor veiligheids-, laboratoriummonitoring en QoL-beoordelingen. Bij alle patiënten wordt een intensieve PK-bemonstering uitgevoerd. De ISM-SAF wordt dagelijks aangevuld. Na voltooiing van 12 weken behandeling (C4D1), zullen BM en huidbiopsie worden herhaald voor MC-kwantificering door het Central Pathology Laboratory en huidfoto's (optioneel) kunnen worden genomen bij patiënten met mastocytose bij aanvang van de huid.

De RP2D wordt bepaald op basis van de werkzaamheid, veiligheid en PK bij elk dosisniveau. Het belangrijkste werkzaamheids criterium voor selectie van de RP2D

is de dosis avapritinib die de maximale verlaging van TSS veroorzaakt, zoals beoordeeld met behulp van de ISM-SAF bij C4D1 in vergelijking met de uitgangswaarde (dag -14 tot dag -1), maar andere maatstaven voor de werkzaamheid (bv. verandering in serumtryptase) en andere tijdstippen zullen ook in overweging worden genomen. Zodra de C4D1-beoordelingen zijn voltooid, zullen de patiënten de toegewezen therapie en dosis voortzetten tot de RP2D is bepaald, waarna alle patiënten van deel 1 zullen overgaan naar deel 3, waar ze avapritinib op een open-label manier bij de RP2D zullen krijgen.

Deel 2

In deel 2 van de studie zullen ongeveer 204 ISM-patiënten worden ingeschreven. Patiënten worden willekeurig toegewezen aan de behandeling op basis van een verhouding van 2: 1 om respectievelijk avapritinib 25 mg QD + BSC (ongeveer 136 patiënten) of bijpassende placebo + BSC (ongeveer 68 patiënten) te krijgen. De randomisatie wordt gestratificeerd op basis van serumtryptasespiegels bij screening (<20 ng / ml versus ≥ 20 ng / ml). Bovendien zal de inschrijving van patiënten met <20 ng / ml serumtryptase worden beperkt tot ongeveer 20% (dwz ongeveer 40 patiënten) van deel 2-inschrijving. Patiënten, onderzoekspersoneel en de sponsor worden verblind voor de behandelingstoewijzing van een individuele patiënt totdat deel 2 is voltooid en alle patiënten overgaan naar deel 3. Het geselecteerde personeel, dat voornamelijk functioneert in veiligheidsrapportage en het uitvoeren van de IDMC, zal gedurende het hele onderzoek ongeblind zijn .

Avapritinib en placebodosering worden oraal, QD, in continue cycli van 28 dagen toegediend. Patiënten worden elke 4 weken via C7D1 beoordeeld op veiligheid, laboratoriummonitoring en QoL-beoordelingen. Sparse PK-bemonstering zal bij alle patiënten worden uitgevoerd en een subset zal intensieve PK krijgen. Voor patiënten die hiervoor kiezen, worden elke 12 weken huidfoto's gemaakt bij patiënten met mastocytose in de huid. De ISM-SAF wordt dagelijks aangevuld. Na voltooiing van 6 behandelingscycli en de ISM-SAF via C7D1, worden BM en huidbiopsie herhaald voor MC-kwantificering door het Central Pathology Laboratory en kunnen huidfoto's (optioneel) worden gema

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deel 1 waren patiënten gedurende 12 weken worden behandeld, vervolgens doorgaan met toegewezen therapie en dosis totdat de RP2D is bepaald, en vervolgens overgaan naar deel 3. In deel 2 waren patiënten gedurende ten minste 24 weken worden behandeld en daarna overgaan op Deel 3. Patiënten zullen met behandeling in deel 3 doorgaan gedurende maximaal 5 jaar, inclusief deel 1 en deel 2.

Inschatting van belasting en risico

Zie bijlage 1 in het protocol (schema van beoordelingen)

- de deelname aan dit onderzoek zal naar verwachting maximaal 5 jaar zijn, maar

de duur kan korter of langer zijn voor een individueel individu afhankelijk van individuele omstandigheden en keuzes en wanneer een proefpersoon start met het onderzoek.

Het onderzoek omvat een screening periode van maximaal 14 weken, een behandelings periode deel 1 (12 weken tot 12 maanden) OF een behandelingsperiode deel 2 (ongeveer 12 weken) en een deel 3 behandelingsperiode (minimaal 8 weken)

De proefpersonen bezoeken het ziekenhuis ongeveer 20 keer tijdens deel 1 (of deel 2) en deel 3. Een bezoek duurt tussen 2 en 8 uur.

- lichamelijk onderzoek zal worden gedaan en vragen over medische geschiedenis.

- ECG's worden gedaan.

- gewicht, lengte, bloeddruk, temperatuur en hartslag worden gemeten

- bloed en urine afname wordt gedaan inclusief PK

- De onderzoeker zal ook vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare leeftijd testen op zwangerschap.

- Beenmergbiopsie en aspiratie worden uitgevoerd om de SM-diagnose te bevestigen en de omvang van de SM te documenteren

- Brein MRI of CT zal worden uitgevoerd om te bevestigen dat er geen hersengerelateerde problemen zijn

- Bone Densitometry Scan (DXA-scan) zal worden uitgevoerd om te evalueren of de botten minder dicht zijn dan normaal vanwege SM

- Huidfoto's worden gemaakt bij personen die mastocytose van de huid hebben. Na de huidfoto's worden er biopsies genomen van de aangedane huid en normale huid van 5 mm.

- Proefpersonen dienen een elektronische vragenlijst in te vullen dat symptomen gerelateerd aan SM evalueert. Ook vullen zij

Quality of Life vragenlijsten in.

Mogelijke bijwerkingen die al bekend zijn, worden beschreven in de IB en patiëntinformatie en in sectie E9

Contactpersonen

Publiek

Blueprint Medicines Corporation

Sidney street 45
Cambridge MA02139
US

Wetenschappelijk

Blueprint Medicines Corporation

Sidney street 45
Cambridge MA02139
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënten moeten ≥ 18 jaar zijn.
2. Patiënt moet SM hebben, bevestigd door centrale pathologische beoordeling van een BM-biopt, en centrale beoordeling van B- en C-bevindingen aan de hand van diagnostische criteria van de WHO.
3. Patiënt moet matige tot ernstige symptomen hebben gebaseerd op een minimale gemiddelde TSS tijdens de 14-daagse screeningperiode ter beoordeling van TSS. Minimale TSS om in aanmerking te komen is ≥ 28 .
4. De patiënt moet onvoldoende symptoomcontrole hebben bereikt voor 1 of meer baselinesymptomen en bepaald door de onderzoeker, en moet minstens 2 van de volgende symptomatische behandelingen gekregen hebben: H1-blokkers, H2-blokkers, protonpompremmers, leukotriënenremmers, cromolyn-natrium, corticosteroïden of omalizumab.
5. De symptomenbehandeling van de patiënt (bv. H1- en H2-blokkers) moet ≥ 14 dagen stabiel (zelfde dosering, geen nieuwe medicatie voor aanvang van de 14-daagse TSM-beoordeling van ISM-SAF-geschiktheid).
6. Als de patiënt corticosteroïden krijgt, moet de dosis ≤ 20 mg/d prednison of gelijkwaardig zijn en moet de dosis stabiele zijn gedurende ≥ 14 dagen voor aanvang van de 14-daagse TSM-beoordeling van ISM-SAF-geschiktheid).
7. De patiënt moet een ECOG-PS van 0 tot 2 hebben.

8. De patiënt moet in staat zijn schriftelijk geïnformeerde toestemming geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënt is gediagnosticeerd met één van de volgende

WHO-SM-subclassificaties:

- o Alleen cutaneous mastosytosis (d.w.z. zonder documentatie van systemische betrokkenheid).

- o SM-AHN.

- o SSM

- o ASM.

- o MCL.

- o MCSarcoom.

2. Patiënt is gediagnosticeerd met een andere myeloproliferatieve aandoening (bijv. myelodysplastisch syndroom, myeloproliferatief neoplasma).

3. Patiënt heeft één of meer van de volgende orgaanschade-Cbevindingen, die aan SM wordt toegeschreven:

- o Cytopenie.

- o Hepatomegalie met ascites en afgenomen leverfunctie.

- o Tastbare splenomegalie met hypersplenie.

- o Malabsorptie met hypoalbuminemie en significant gewichtsverlies.

- o Skeletlaesies: grote osteolytische laesies met pathologische fracturen.

- o Levensbedreigende orgaanschade in andere orgaansystemen, die wordt veroorzaakt door MC-infiltratie in weefsels.

4. Patiënt voldoet aan één van de volgende laboratoriumcriteria:

- o Aspartaat-aminotransferase of alanine-aminotransferase $> 3,0 \times$ de bovengrens van normaal (ULN).

- o Totaal bilirubine $> 1,5 \times$ ULN; $> 3,0 \times$ ULN als gevolg van de ziekte van Gilbert. (In geval van de ziekte van Gilbert's een directe biliburin $> 2,0 \times$ ULN is een uitsluiting)

- o Albumine $< 1 \times$ LLN.

- o Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR, berekend m.b.v. de Modification of Diet in Renal Disease formule) < 30 ml/min /1,73 m² of een creatinineklaring $> 1,5 \times$ ULN.

- o Absoluut aantal neutrofielen $< 1,5 \times 10^9/L$.

- o Hemoglobine < 10 g/dl.

- o Aantal bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/L$.

5. Patiënt heeft binnen de vermelde tijdschema*s één van de volgende geneesmiddelen, behandelingen of procedures ontvangen:

- o Een eerdere behandeling met avapritinib.

- o Een TKI, waaronder o.a. masitinib en midostaurine, of onderzoeksmiddel voor < 14 dagen of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel (wat het langste is) voor aanvang van de 14-daagse ISM-SAF-geschiktheid TSS-beoordeling.

- o Een antineoplastische geneesmiddelbehandeling waaronder o.a. cladribine en

interferonalfa, gepegyleerd interferon of antilichaambehandeling) < 28 dagen of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel (wat het langste is) voor aanvang van de 14-daagse ISM-SAF-geschiktheid TSS-beoordeling.

o Radiotherapie of PUVA-behandeling < 14 dagen vóór voor aanvang van de 14-daagse ISM-SAF-geschiktheid TSS-beoordeling.

o Een hematopoietische groeifactor de voorgaande < 14 dagen voor aanvang van de 14-daagse ISM-SAF-geschiktheid TSS-beoordeling

o Een belangrijke chirurgische ingreep (kleine chirurgische ingrepen zoals plaatsing van een centrale veneuze katheter, beenmergbiopsie en plaatsing van een voedingssonde worden niet als belangrijke chirurgische ingrepen beschouwd) < 14 dagen voor het starten van de ISM-SAF ter bepaling of de patiënt in aanmerking komt. 6. Patiënt vereist een behandeling met een gelijktijdig geneesmiddel dat een sterke remmer, een sterke inductor of matige inductor van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) is (zie bijlage 9).

7. Patiënt heeft een voorgeschiedenis van een maligniteit die binnen 3 jaar vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel is gediagnosticeerd of een behandeling vereiste. Patiënten met een eerdere of gelijktijdige maligniteit van wie de natuurlijke voorgeschiedenis of behandeling niet in potentie de veiligheid of werkzaamheidsbeoordeling van het onderzoeksmiddel kan verstoren, kunnen worden opgenomen na goedkeuring door een medische monitor

8. De patiënt heeft een QT-interval, gecorrigeerd met behulp van de formule van Fridericia (QTcF) > 480 msec.

9. Patiënt heeft een voorgeschiedenis van een aandoening met toevallen (bijv. epilepsie) of heeft anti-epileptica nodig.

10. Patiënt heeft een voorgeschiedenis van een cerebrovasculair accident of voorbijgaande ischemische aanvallen binnen 12 maanden vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel.

11. Patiënt heeft een bekend risico of recente voorgeschiedenis (12 maanden vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel) van intracraniale bloeding (bijv. hersenaneurysma).

12. Patiënt heeft primaire hersentumoren of metastasen naar de hersenen.

13. Patiënt heeft een klinisch significante, ongecontroleerde cardiovasculaire aandoening, waaronder graad III of IV congestief hartfalen groter dan classificatie van de New York Heart Association II; myocardinfarct of onstabiele angina in de voorgaande 6 maanden; klinisch significante, ongecontroleerde aritmieën of ongecontroleerde hypertensie.

14. Patiënt is niet bereid zich aan de geplande bezoeken, het toedieningsschema van onderzoeksmiddel, laboratoriumtests of andere onderzoeksprocedures, waaronder de verplichte beenmerg- en huidbiopsieën, en de onderzoeksbeperkingen te houden.

15. Vrouwelijke patiënten die niet bereid zijn, indien ze niet postmenopauzaal of chirurgisch steriel zijn, zich te onthouden van geslachtsgemeenschap of geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de periode van toediening van het onderzoeksmiddel en gedurende ten minste 6 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel. Mannen die niet bereid zijn, indien ze niet chirurgisch steriel zijn, zich te onthouden van geslachtsgemeenschap of geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de periode van toediening van het

onderzoeksmiddel en gedurende ten minste 6 weken na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

16. Zwangere vrouwen, zoals gedocumenteerd door een serum bèta-humaan choriogonadotrofine (β -hCG) zwangerschapstest, consistent met zwangerschap, verkregen binnen 7 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel. Vrouwen met β -hCG-waarden die binnen het bereik vallen voor zwangerschap maar niet zwanger zijn (valse positieven), kunnen meedoen aan het onderzoek na schriftelijke goedkeuring door de sponsor nadat zwangerschap is uitgesloten. Er is geen serum β -hCG zwangerschapstest nodig voor nietvruchtbare vrouwen (postmenopauzaal, hysterectomie, bilaterale salpingectomie of bilaterale ovariëctomie).

17. Vrouwen die borstvoeding geven.

18. Patiënt heeft een eerdere of huidige klinisch significante ziekte, medische aandoening, chirurgische voorgeschiedenis, lichamelijke bevinding of laboratoriumafwijking die, naar mening van de onderzoeker, de veiligheid van de patiënt zou kunnen beïnvloeden, de absorptie, distributie, het metabolisme of de uitscheiding van het onderzoeksmiddel zou kunnen beïnvloeden of de beoordeling van onderzoeksresultaten negatief zou kunnen beïnvloeden. Patiënten met ongecontroleerde symptomatische ziekten die geen verband houden met mastocytose en die van invloed kunnen zijn op de ISM-SAF- of QoL-beoordelingen (bijv. De ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis of sikkelcelanemie) worden uitgesloten van de studie.

19. Patiënt is analfabeet of in andere opzichten niet in staat of niet bereid om de dagelijkse ISM-SAF-beoordelingen in het elektronische dagboek (eDagboek) in te voeren. Patiënt moet de taal/talen die beschikbaar is/zijn voor de ISM-SAF en andere vragenlijsten over de kwaliteit van leven vloeiend beheersen.

20. Patiënten bekend met overgevoeligheid voor avapritinib of voor één van de hulpstoffen.

21. Patiënt krijgt een onderzoeksmiddel in een ander interventieonderzoek.

22. Patient is afhankelijk van Sponsor, onderzoeksarts of onderzoekslocatie.

23. Patient is opgenomen gebaseerd op een administratief of gerechtelijk bevel.

24. Patiënten die anticoagulantia nodig hebben, zoals warfarine of soortgelijke middelen die therapeutische internationaal genormaliseerde ratio (INR)-monitoring nodig hebben.

25. Alleen Duitsland: Patiënten die eerder reacties hebben ervaren op plaatselijke verdoving.

26. Alleen Duitsland: Patiënt komt niet in aanmerking voor een MRI vanwege contra-indicaties (bijvoorbeeld patiënten met geïmplanteerde defibrillatoren of andere metalen hulpmiddelen die niet zijn goedgekeurd voor MRI).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-05-2019
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	not available
Generieke naam:	Avapritinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2019
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2024
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2024-512585-34-00
EudraCT	EUCTR2018-000588-99-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03731260
CCMO	NL67517.042.18