

Een fase 2, open-label, multicenter klinisch onderzoek naar de veiligheid, werkzaamheid, farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van CGT9486 als monotherapie bij patiënten met geavanceerde systemische mastocytose

Gepubliceerd: 30-11-2022 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511407-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Deel 1: dosisoptimalisatie Om een klinisch actief en aanvaardbaar systemisch blootstellingsbereik van bezuclastinib te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Wittebloedcelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53808

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Onderzoek met CGT9486 bij patiënten met gevorderde systemische mastocytose

Aandoening

- Wittebloedcelaandoeningen

Synoniemen aandoening

accumulatie van mestcellen, gevorderde mastocytose, myeloïde neoplasma

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cogent Biosciences, Inc.

Overige ondersteuning: Cogent Biosciences;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: mastocytose, mestcellen, veiligheid, werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Part 1:

Veiligheidsbeoordelingen en dosisaanpassingen

farmacokinetiek (pharmacokinetics, PK) en farmacodynamische beoordelingen

algeheel responspercentage (overall response rate, ORR)

Deel 2 Fase 1

- Veiligheidsbeoordelingen en dosisaanpassingen
- Farmacokinetische en farmacodynamische beoordelingen
- algeheel responspercentage (overall response rate, ORR)

Deel 2 Fase 2

- algeheel responspercentage (overall response rate, ORR)

Secundaire uitkomstmaten

Incidentie van AE's, SAE's, AE's die leiden tot dosisaanpassingen en

veranderingen ten opzichte van de baseline in laboratoriumuitslagen

Duur van respons (duration of response, DOR), gedefinieerd als de datum van de eerste gedocumenteerde respons (CR, CRh, PR, of CI) tot de datum van eerste gedocumenteerde en bevestigde ziekteprogressie of overlijden door gelijk welke oorzaak, afhankelijk van wat het eerste plaatsvindt, op basis van de aangepaste IWG- MRT-ECNM responscriteria

Tijd tot respons (TTR), gedefinieerd als de datum van de eerste dosis onderzoeksmiddel tot de datum van de eerste gedocumenteerde respons (CR, CRh, PR, of CI) op basis van de aangepaste IWG-MRT-ECNM responscriteria

Progressievrije overleving (progression-free survival, PFS), gedefinieerd als de datum van de eerste dosis onderzoeksmiddel tot de datum van eerste gedocumenteerde bevestigde ziekteprogressie of overlijden door gelijk welke oorzaak, afhankelijk van wat het eerste plaatsvindt

Algehele overleving (overall survival, OS), gedefinieerd als de datum van de eerste dosis van het onderzoeksmiddel tot de datum van overlijden door gelijk welke oorzaak

Pure pathologische respons (PPR), inclusief volledige remissie, volledige remissie met gedeeltelijk herstel van perifeer bloed, en gedeeltelijke remissie (Gotlib et al, 2020)

Veranderingen in omvang van de milt en lever beoordeeld met magnetische

resonantie beeldvorming (magnetic resonance imaging, MRI)

Veranderingen in de concentraties van serumtryptase

Veranderingen in de niveaus van KIT D816V mutatie allelbelasting in bloed en beenmerg

Veranderingen in pathologische bevindingen in het bloed en beenmerg, inclusief mestcelinfiltratie, monocytose en eosinofilie

Plasmaconcentraties van bezuclostinib

PGIC-schaal (Algemene indruk van verandering van de patiënt - Patient Global Impression of Change) en verandering en percentage verandering ten opzichte van de baseline in de volgende door de patient gerapporteerde uitkomstmaten:

PGIS-schaal (Algemene indruk van ernst van de patient - Patient Global

Impression of Severity), MC-QoL- schaal (Mastocytose kwaliteit van leven

vragenlijst - Mastocytosis Quality of Life Questionnaire), en

Mastocytose-activiteitsscore (MAS) als geschikte vertalingen beschikbaar zijn

(Siebenhaar et al, 2018; Siebenhaar et al, 2016)

Incidentie van AE's, SAE's, AE's die leiden tot dosisaanpassingen en veranderingen ten opzichte van baseline in laboratoriumresultaten

PPR, inclusief volledige remissie, volledige remissie met gedeeltelijk

hematologisch herstel, moleculaire volledige remissie en gedeeltelijke remissie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Systemische mastocytose (SM) omvat een verscheidenheid aan mestcelaandoeningen die gekenmerkt worden door ophoping en expansie van abnormale neoplastische mestcellen in verschillende organen waaronder het beenmerg, maag-darmstelsel, de huid, lever en milt (Shomali and Gotlib, 2018). Mestcellen spelen een rol bij immunoglobuline E-gemedieerde immuunresponsen, ontsteking en immuunresponsen op infectie. Ophoping van abnormale mestcellen kan leiden tot hematologisch en niet-hematologisch orgaanletsel. SM wordt gekenmerkt door mestcelinfiltratie van 1 of meer extracutane organen met of zonder betrokkenheid van de huid (Shomali and Gotlib, 2018) en omvat een spectrum aan diagnoses die kunnen variëren van een niet gevorderd verloop tot een meer gevorderd verloop. AdvSM is een agressieve en levensbedreigende vorm van de ziekte. De moleculaire pathogenese van SM wordt aangedreven door activering van de KIT-receptor. In 95% van de gevallen kan een KIT D816V mutatie in exon 17 worden geïdentificeerd (Garcia-Montero et al, 2006; Jara-Acevedo et al, 2015; Vaes et al, 2017).

CGT9486 is een remmer van KIT-exonmutaties met krachtige activiteit tegen KIT-exon 17- en 18-activeringslusmutaties. CGT9486 is geëvalueerd in een fase 1/2-studie bij patiënten met GIST als monotherapie en in combinatie met sunitinib. Daarnaast wordt CGT9486 onderzocht in een lopende fase 3-studie in GIST en lopende fase 2-studies in AdvSM (EHA 2022) en NonAdvSM. De resultaten van deze studie zullen worden gebruikt om CGT9486 als behandeling voor AdvSM te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511407-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Deel 1: dosisoptimalisatie

Om een klinisch actief en aanvaardbaar systemisch blootstellingsbereik van bezuclastinib te identificeren bij proefpersonen met AdvSM

Deel 2 Fase 1: dosisbevestiging

Om de optimale dosis bezuclastinib te bevestigen bij proefpersonen met AdvSM

Deel 2 Fase 2: Uitbreiding

Om de werkzaamheid van bezucastinib te bepalen bij de geselecteerde optimale dosis bij patiënten met AdvSM

Secundair (deel 1 en deel 2):

Het kenmerken van de veiligheid en verdraagbaarheid van bezucastinib bij patiënten met AdvSM

Het evalueren van aanvullende werkzaamheidsparameters van bezucastinib bij patiënten met AdvSM

Het vaststellen van de effecten van bezucastinib op serumtryptase

Het vaststellen van de effecten van bezucastinib op KIT

D816V-mutatie-allelbelasting

Het evalueren van histopathologische respons in bloed en beenmerg

Om de PK van bezucastinib te beoordelen bij patiënten met AdvSM

Het beoordelen van door de patiënt gerapporteerde uitkomsten bij patiënten met AdvSM

Om het effect van bezucastinib te onderzoeken bij proefpersonen met AdvSM die niet te evalueren zijn op basis van de gewijzigde IWG-MRT-ECNM-responscriteria.

Onderzoeksopzet

Dit is een tweedelig onderzoek naar de KIT-remmer CGT9486 bij patiënten met AdvSM. Deel 1 zal bestaan uit een dosisoptimalisatieperiode om de optimale dosis voor patiënten met AdvSM te bepalen. Ongeveer 28 proefpersonen zullen worden gerandomiseerd naar 1 van de 4 dosiscohorten van bezucastinib. Deel 2 zal worden uitgevoerd met een 2-fasenontwerp: fase 1 zal de optimale dosis bezucastinib bevestigen en fase 2 zal bestaan uit een uitbreidingsperiode. In fase 1 zullen ongeveer 20 patiënten worden geïncludeerd en in fase 2 ongeveer 75 patiënten. Elke periode van 28 dagen is 1 cyclus. Elke periode van 28 dagen is 1 cyclus.

Proefpersonen zullen bezucastinib krijgen in hun toegewezen dosis tot bevestigde ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, beslissing van de onderzoeker, intrekking van toestemming of andere in het protocol gespecificeerde reden voor stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel.

De geschiktheid van de patiënt wordt beoordeeld en de inschrijving wordt goedgekeurd door een geschiktheidscommissie (EC) tijdens de screeningperiode. Bovendien zal de ziekterespons worden beoordeeld door het CRRC.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In Deel 1 van het onderzoek worden ongeveer 28 proefpersonen gerandomiseerd naar 1 van 4 dosiscohorten met bezucastinibformulering A. Deel 2 zal worden uitgevoerd in twee fasen: fase 1 zal de optimale dosis van bezucastinib formulering B bevestigen en fase 2 zal bestaan uit een uitbreidingsperiode.

Inschatting van belasting en risico

AdvSM is een ernstige en levensbedreigende ziekte die gepaard gaat met de snelle en abnormale proliferatie van een klonale mestcelpopulatie. Afhankelijk van het subtype van AdvSM kan de gemiddelde levensverwachting van een patiënt variëren van 2 tot 41 maanden.

De pathogenese van AdvSM wordt aangedreven door activering van de KIT-receptor, met name door een mutatie in D816V. CGT9486 is een TKI die zich selectief richt op KIT-mutaties, waaronder D816V.

CGT9486 is een remmer van KIT met krachtige activiteit tegen KIT-exon 17- en 18-activeringslusmutaties. Voorafgaande klinische activiteit met CGT9486 is waargenomen in klinisch onderzoek PLX121-01 bij proefpersonen met GIST. Bij proefpersonen die in dat onderzoek met CGT9486 werden behandeld, werd een afname van de KIT-exon 17-mutatielast waargenomen en deze afname was tijdelijk geassocieerd met een afname van de tumorlast. De ORR en mediane PFS van proefpersonen die CGT9486 in een dagelijkse dosis van 1000 mg kregen, zijn vergelijkbaar met de ORR en PFS die zijn gerapporteerd voor andere KIT-remmers bij patiënten met gevorderde GIST (Nemunaitis et al, 2020; von Mehren et al, 2019), wat wijst op CGT9486 als potentiële actieve therapie bij deze door KIT aangestuurde ziekte

In totaal hebben 78 gezonde vrijwilligers en proefpersonen met solide tumoren CGT9486 gekregen als monotherapie of in combinatie met pexidartinib of sunitinib in 2 klinische onderzoeken. Veiligheidsgegevens geven aan dat CGT9486 een acceptabele veiligheid en verdraagbaarheid heeft bij totale dagelijkse doses tot 1000 mg als monotherapie of in combinatie met sunitinib.

Daarom wegen de mogelijke voordelen van het medicijn op tegen de verwachte risico's.

Contactpersonen

Publiek

Cogent Biosciences, Inc.

Wyman Street 3rd floor 275
Waltham MA 02451
US

Wetenschappelijk

Cogent Biosciences, Inc.

Wyman Street 3rd floor 275
Waltham MA 02451
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Gediagnosticeerd met één van de volgende diagnoses van gevorderde mastocytose door de geschiktheidscommissie:
 - a. Agressieve systemische mastocytose (ASM)
 - b. Systemische mastocytose met een geassocieerd hematologisch neoplasma (SM-AHN)
 - c. Mestcelleukemie (MCL)
2. Meetbare ziekte volgens gewijzigde IWG-MRT-ECNM-criteria. (Een subset van patiënten die niet evalueerbaar zijn per mIWG-MRT-ECNM zal in de studie worden opgenomen).
3. ECOG (0 tot 3)
4. Binnen bepaalde grenzen klinisch aanvaardbare lokale laboratoriumscreeningsresultaten (klinische chemie, hematologie) hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanhoudende toxiciteit van eerdere therapie voor geavanceerde systemische mastocytose die niet is verdwenen tot $\leq$ graad 1
2. Geassocieerd hematologisch neoplasma dat onmiddellijke antineoplastische

therapie vereist

3. Klinisch significante hartziekte

4. Bekende positiviteit voor de FIP1L1 PDGFRA-fusie (patiënten met eosinofilie zonder detecteerbare KIT D816V-mutatie moeten ook de PDGFRA-fusiemutatie missen voorafgaand aan deelname)

5. Seropositief voor humaan immunodeficiëntievirus (HIV) 1 of 2, of positief voor hepatitis B-oppervlakteantigeen of hepatitis C-virus (HCV) antilichaam

6. Geschiedenis van klinisch significante bloedingen binnen 30 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of de noodzaak van therapeutische antistolling tijdens het onderzoek

7. Gediagnosticeerd met of behandeld voor een andere maligniteit dan de ziekte die wordt onderzocht in de voorafgaande 3 jaar vóór inschrijving

8. Kreeg een cytoreductieve therapie of een onderzoeksmiddel minder dan 14 dagen, en voor cladribine, interferon-alfa, gepegyleerd interferon en elke antilichaamtherapie minder dan 28 dagen, vóór screening van beenmergbiopsie

9. Kreeg hematopoëtische groeifactorondersteuning binnen 14 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel

10. Sterke CYP3A4-remmers of -inductoren gekregen vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel

11. Behoefte aan behandeling met steroïden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-02-2023
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Not applicable
Generieke naam:	Bezuclastinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	CTIS2024-511407-42-00
EudraCT	EUCTR2021-001010-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04996875
CCMO	NL80629.056.22