

Een 24 weken durend prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek in meerdere centra met 2 parallelle groepen met een randomisatie 1:1 en mogelijkheid tot uitbreiding, om de werkzaamheid en veiligheid van oraal masitinib te vergelijken met een placebo bij de behandeling van patiënten met *smouldering* of indolente ernstige systemische mastocytose met invaliditeit, die niet reageren op optimale symptomatische ehandeling.

Gepubliceerd: 08-10-2020 Laatste bijgewerkt: 02-05-2025

Het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van oraal masitinib in vergelijking met placebo bij de behandeling van patiënten die lijden aan *smouldering* of indolente ernstige systemische mastocytose met invaliditeit die niet reageren op...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55076

Bron

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

systemische mestcelziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AB Sciences

Overige ondersteuning: AB Science

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Mastocytosis, Tyrosin-kinase-inhibitor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel is om de werkzaamheid van orale masitinib versus placebo cumulatief te beoordelen respons op 3 handicaps (pruritus, blozen, depressie)

van patiënten met smeulend of indolent ernstig

Systemische mastocytose met handicap reageert niet op optimale symptomatische behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen zijn het beoordelen van de orale masitinib versus placebo op het volgende:

- Werkzaamheid bij cumulatieve respons op 4 handicaps (pruritus, blozen, depressie, FSS)

- Werkzaamheid bij cumulatieve respons op 4 handicaps (pruritus, blozen, depressie, FIS)
- Werkzaamheid bij cumulatieve respons op 2 handicaps (pruritus, blozen)
- Werkzaamheid op cumulatieve respons op elk van de individuele handicaps (pruritus, blozen, Depressie, FSS, FIS)
- Werkzaamheid op tryptase-niveau
- Werkzaamheid bij Urticaria Pigmentosa
- Werkzaamheid op kwaliteit van leven
- Veiligheid

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mestcellen spelen een cruciale rol in de pathogenese van trage systemische mastocytose. Mestcelfunctie (groei, differentiatie en overleving) is afhankelijk van de stamcelfactor (SCF) ligatie van c-Kit, welke de transmembraan receptor is die mestcel activatie stimuleert door initiatie van bepaalde intracellulaire signalerende trajecten noodzakelijk voor mestcelfunctie. Verschillende functie bevorderende mutaties van KIT (het gen dat codeert voor c-Kit proteïne) zijn beschreven in mastocytose, resulterend in een overactieve mestcel c-Kit receptor. De meest voorkomende mutatie is de Asp-816-Val (D816V) mutatie in het kinase (fosfotransferase) domein van c-Kit. De D816V mutatie wordt geassocieerd met ligand-onafhankelijke constitutieve activatie van c-Kit signalisatie welke leidt tot ongecontroleerde mestcelproliferatie, resistentie voor apoptose en afgifte van mediator. Bij trage systemische mastocytose vertoont 10% van de patiënten wild-type (WT) c-Kit receptoren en 90% vertoont D816V c-Kit receptor mutaties.

Rekeninghoudend met de rol van c-Kit in mastocytose, werd gerichte kinase therapie onderzocht als mogelijke behandeling.

Bemoedigende resultaten met masitinib verantwoorden verder onderzoek naar het effect van c-kit remmers in mastocytose.

Masitinib is in staat om de mestcel activiteit te regelen dankzij het remmend effect op c-Kit, maar ook door het remmend effect op de signalerende kinases

Lyn en Fyn. Gelijkaardig aan andere tyrosine kinase remmers (TKI), masitinib bindt aan de ATP bindende zak van zijn doelkinases en remt hiermee de fosforileringsafhankelijke signalerende routes.

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van oraal masitinib in vergelijking met placebo bij de behandeling van patiënten die lijden aan *smouldering* of indolente ernstige systemische mastocytose met invaliditeit die niet reageren op optimale symptomatische behandeling.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 2 parallele groepen ter vergelijking van de orale masitinib met 3 mg/kg/dag met een overstap na 4 weken behandeling naar 4,5 mg/kg/dag en een overstap na nog eens 4 weken behandeling naar 6 mg/kg/dag (elke overstap wordt onderworpen aan een toxiciteitscontrole) in vergelijking met placebo gedurende een behandelingsperiode van 24 weken.

140 patiënten in totaal
70 patiënten per groep

Onderzoeksproduct en/of interventie

2 parallele groepen ter vergelijking van de orale masitinib met 3 mg/kg/dag met een overstap na 4 weken behandeling naar 4,5 mg/kg/dag en een overstap na nog eens 4 weken behandeling naar 6 mg/kg/dag (elke overstap wordt onderworpen aan een toxiciteitscontrole) in vergelijking met placebo gedurende een behandelingsperiode van 24 weken.

Inschatting van belasting en risico

Bezoeken elke 4 weken tot week 24 + wekelijkse telefoontjes tussen elke bezoeken tot week 12.

Na week 24 is er een extensieperiode met een 12-wekelijks visite. Aan het eind van de studie wordt een finale visite gedaan:

- screening visite: Patiënt moet het formulier voor geïnformeerde toestemming lezen en ondertekenen. Als de patiënt voldoet aan de screening criteria, zal een beenmerg aspiraats/biopsie genomen worden. Handicap questionnaires zullen ingevuld worden en bloed- en urinestalen zullen genomen worden.

- baseline visite: binnen 2 weken na screening als de resultaten beschikbaar zijn. De dokter kijkt in- en exclusiecriteria na, questionnaires, fysiek onderzoek, ECG, bloed- en urinestalen worden genomen.

- W1, W2, W3, W5, W6, W7, W9, W10, W11 - Behandelingsperiode: Haematologie test en wekelijks telefoongesprek (tot W11) wordt gedaan.

- W4, W8, W12, W16 AND W20 - Behandelingsperiode: questionnaires, fysiek onderzoek, bloed- en urinestalen worden genomen. ECG wordt gedaan op W12.

- W24 - Behandelingsperiode: Beenmerg aspiraats/biopsie wordt genomen, questionnaires, fysiek onderzoek, bloed-en urinestalen worden genomen. ECG wordt gedaan.

- Elke 12 weken na W24 - Behandelingsperiode: questionnaires, fysiek onderzoek, bloed-en urinestalen worden genomen, urine cytologie (alleen week 48).

- Einde van de studie - finale visite: questionnaires, fysiek onderzoek, bloed-en urinestalen worden genomen, urine cytologie. ECG wordt genomen.

Bij elke visite zal de dokter aan de patiënt vragen of hij/zij andere medicatie genomen heeft sinds de vorige visite en hoe hij/zij zich voelt.

Een ECG wordt genomen tijdens baseline, elke 12 weken en bij finale visite.

Een zwangerschapstest wordt gedaan bij vruchtbare vrouwelijke patiënten tijdens screening, baseline, daarna vanaf baseline elke 4 weken tot 24 weken, d.w.z. de hoofdstudiefase en elke 12 weken in de uitbreidingsfase tot 96 weken.

WAT ZIJN DE POTENTIËLE VOORDELEN?

Het voordeel van deelname aan de studie is dat de patiënt zijn ziekte en algemene gezondheidstoestand regelmatig worden gecontroleerd. Deelname kan al dan niet een positieve invloed hebben op de gezondheidstoestand. De informatie bekomen tijdens deze studie kan ons meer leren over de behandeling van mastocytose en andere patiënten in de toekomst helpen.

NEVENEFFECTEN VASTGESTELD BIJ PATIËNTEN BEHANDELD MET MASITINIB:

Bijwerkingen gemeld door meer dan 20% van de patiënten:

- Zich ziek voelen met misselijkheid en braken, diarree of indigestie en verlies van eetlust
- Uitslag op een klein deel van het lichaam en rode huid met jeuk
- Zich moe voelen

Bijwerkingen gemeld bij 10-20% van de patiënten

- Zwelling zoals gezwollen lippen en gezwollen ogen
- Milde tot matige hoofdpijn
- Spierpijn en spasmen (pijn in het lichaam)

Bijwerkingen gemeld bij 5-10% van de patiënten

- Tekenen van infectie zoals koorts, hevige koude rillingen (rillen / koud

aanvoelen), keelpijn of aften in de mond.

- Ernstige misselijkheid met verlies van eetlust, diarree en buikpijn
- Uitgebreide uitslag met rode huid, rode plekken op de huid, jeuk, branderig gevoel, pustuleuze uitbarsting (kleine verzameling pus in de bovenste huidlaag)

SPECIFIEKE RISICO'S VAN BEHANDELING MET MASITINIB GEDURENDE DE EERSTE 2 MAANDEN VAN BEHANDELING:

- o Risico op ernstige neutropenie
- o Risico op ernstige huidtoxiciteit

MOGELIJKE RISICO'S IN VERBAND MET MASITINIB-BEHANDELING:

- o Hartfunctie
- o Nierfunctie
- o Risico's op vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

RISICO'S GERELATEERD AAN DE STUDIEPROCEDURES:

Andere risico's of ongemak dat ervaren kan worden gedurende de studie zijn pijn, bloeding en/of kneuzing op de plaats van bloedafname.

Contactpersonen

Publiek

AB Sciences

AB Science 3 Avenue George V
PARIS 75008
NL

Wetenschappelijk

AB Sciences

AB Science 3 Avenue George V
PARIS 75008
NL

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)

Inclusiecriteria:

1. Patiënt met een van de volgende gedocumenteerde vormen van mastocytose:

- Smouldering systemische mastocytose (SSM)
- Indolente systemische mastocytose (ISM)

2. Een teveel aan mestcellen of een aanwezigheid van abnormale mestcellen in ten minste twee organen (waaronder huid, beenmerg en maagdarmsstelsel)

3. Patiënten voldoen aan de gebruikte classificatie van systemische mastocytose (SM) op basis van de aanwezigheid van een van de drie criteria:

- Beenmergbiopsie en/of -aspiraats geassocieerd met ten minste een teken van afwijking van mestcellen:
 - Abnormale aggregaten van mestcellen in een beenmergmonster: Aan het criterium wordt geacht te zijn voldaan als het aggregaat: i) gekwantificeerd is en strikt boven 15 mestcellen per samengevoegde waarde is (overeenkomstig het belangrijkste criterium van de WHO), of ii) niet is gekwantificeerd maar wordt beschreven als knobbel, brok, cluster, focus of granuloom en daarom pathologisch;
 - $\geq 25\%$ atypische mestcellen in een beenmergmonster (overeenstemmend met het secundaire criterium van de WHO);
 - Puntmutatie van de c-kit in codon 816 in beenmerg (overeenkomend met het secundaire criterium van de WHO);
 - Abnormale mestcellen in het beenmerg terwijl microscopische testen kunnen worden beschreven door de volgende woorden: Spinaal; Abnormaal; Atypisch; Fusiform; Dystrofisch; Pathologisch; Dysmorfisch (overeenkomend met het secundaire criterium van de WHO);
 - Abnormale immunohistochemische tekenen: mestcellen in beenmergexpressie CD2 en/of CD25 aanwezig (overeenkomend met het secundaire criterium van de WHO);
 - Abnormale infiltratie van mestcellen in het beenmerg: Aan het criterium wordt geacht te zijn voldaan als de infiltratie: i) gekwantificeerd is en strikt hoger is dan 3% in de biopsie, of ii) niet is gekwantificeerd maar abnormaal is en beschreven als infiltratie, accumulatie van mestcellen of proliferatie, en daarom pathologisch is.

- Detectie van c-Kit-816-mutatie in het beenmerg zonder bewijs van mestcellen in beenmerg, maar met bewijs van c-Kit-816-mutatie in de huid, rechtvaardigende clonaliteit;

- Overmatige mestcellen in spijsverteringsorganen.

4. Patiënt met ernstige symptomen van mastocytose gedurende de inlooperperiode van 14 dagen, gedefinieerd als ten minste één van de volgende:

- Pruritus-score ≥ 9

- Aantal keren overmatig blozen per week ≥ 8

- Hamilton beoordelingsschaal voor depressie (HAMD-17) score ≥ 19

5. Patiënt met gedocumenteerd behandelfalen van zijn/haar symptomen (in de afgelopen twee jaar) met ten minste twee van de gebruikte symptomatische behandelingen bij geoptimaliseerde dosis (minimale duur van elke behandeling moet ten minste 8 weken zijn):

- Antianti-H1

- Anti-H2

- Protonpompremmer

- Antidepressiva

- Natriumcromoglycaat

- Antileukotriënen

6. Patiënten moeten een stabiele dosis Anti-H1 hebben gedurende minimaal 4 weken vóór de screening en moeten gedurende de hele onderzoeksperiode op een stabiele dosis blijven. Voor andere symptomatische behandelingen, als de patiënt corticosteroïden, anti-H2 of PPI of antidepressiva of natriumcromoglycaat of antileukotriënen neemt, moet de behandeling ten minste 4 weken vóór de screening zijn gestart en moet de behandeling stabiel zijn gedurende het hele onderzoek.

7. Leeftijd tussen 18 t/m 75 jaar.

8. Gewicht > 45 kg en BMI tussen 18 en 35 kg/m²

9. Anticonceptie:

- De patiënt en zijn/haar partner moeten een zeer effectieve methode gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 3 maanden en 1 week na de laatste behandelingsinname.

- Zeer doeltreffende anticonceptiemethoden zijn onder andere:

- Gecombineerde hormonale anticonceptie (met oestrogeen en progestageen) die in verband wordt gebracht met remming van de ovulatie: oraal, intravaginaal of transdermaal

- Hormonale anticonceptie met alleen progestageen die in verband wordt gebracht met remming van de ovulatie: oraal, injecteerbaar of implanteerbaar

- Spiraaltje (IUD)

- Intra-uterien hormoonafgevend systeem (IUS)

- Afbinding van beide eileiders

- Vasectomie van de man (azoöspermie medisch beoordeeld)

- Seksuele onthouding (de betrouwbaarheid moet worden geëvalueerd in verband met de duur van het klinisch onderzoek en de voorkeurs- en gebruikelijke levensstijl van de patiënt)

10. De patiënt moet in staat en bereid zijn om de onderzoeksbezoeken en -procedures na te leven.

11. De patiënt kan het schriftelijk geïnformeerd toestemmingsformulier begrijpen, ondertekenen en dateren bij het screeningbezoek voorafgaand aan protocolspecifieke procedures.
12. De patiënt kan de patiëntenkaart begrijpen en de procedures van de patiëntenkaart volgen in geval van tekenen of symptomen van ernstige neutropenie of ernstige cutane toxiciteit.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Cutane mastocytose, SM geassocieerd met hematologisch neoplasma, mestcelleukemie en agressieve SM.
2. Eerdere behandeling met eender welke tyrosinekinaseremmer.
3. Elke verandering in de symptomatische behandeling van SM, waaronder systemische corticosteroïden, of toediening van een nieuwe behandeling voor SM binnen 4 weken vóór de screening.
4. Behandeling met een experimenteel middel binnen 8 weken vóór de screening.
5. Patiënten met (een voorgeschiedenis van) ernstige cardiovasculaire ziekte:
 - myocardinfarct
 - onstabiele angina pectoris
 - coronaire revascularisatieprocedure
 - congestief hartfalen van NYHA klasse III of IV
 - beroerte, waaronder een transiënte ischemische aanval
 - tweede- of derdegraads atrioventriculair blok zonder succes behandeld met een pacemaker
 - bifasciculair blok
 - QTc-interval met de formule van Fridericia > 450 milliseconden voor mannen en > 470 milliseconden voor vrouwen
 - door geneesmiddel geïnduceerd hartfalen of ischemische hartziekte
 - door radiotherapie geïnduceerde cardiomyopathie
 - familiegeschiedenis van onverwacht overlijden van cardiale oorsprong.
6. Patiënten met twee of meer van de hieronder vermelde risicofactoren die volgens de cardioloog worden beschouwd als zeer hoog risico (berekende SCORE $\geq 10\%$) of hoog risico (berekende SCORE $\geq 5\%$ en $< 10\%$) volgens de systematische inschatting van coronair risico (Systematic Coronary Risk Estimation, SCORE):
 - Hoge bloeddruk (niet-gecontroleerd)
 - Diabetes
 - Nierziekte
 - Huidige roker (≥ 10 pakjes/jaar: gelijkwaardig aan 1 pak van 20 sigaretten per 10 jaar met de formule $N \times T$ (aantal dagelijks gerookte pakjes van 20 sigaretten) $\times T$ (aantal jaar gerookt)). Patiënten die gestopt zijn met roken 6 maanden vóór evaluatie worden niet meegerekend.
 - Hypercholesterolemie
 - COPD

Deze beoordeling gebeurt volgens de systematische inschatting van coronair

risico (SCORE) aan de hand van de gratis landspecifieke volle versie van HeartScore^o, het interactieve programma voor voorspelling en beheer van het risico van een hartaanval en een beroerte in Europa, beschikbaar op https://www.heartscore.org/en_GB/access. Als er geen landspecifieke versie beschikbaar is, moet de EU-versie worden gebruikt.

7. Patiënt die een grote operatie onderging binnen 2 weken vóór het screeningsbezoek.

8. Bekende overgevoeligheid voor masitinib of voor een van de hulpstoffen ervan.

9. Patiënt die een gelijktijdige behandeling of behandelingen heeft geassocieerd met ernstige door geneesmiddelen veroorzaakte huidtoxiciteit.

10. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

11. Patiënt met de volgende laboratoriumresultaten buiten de bereiken die hieronder worden beschreven bij de screening:

- Absolute neutrofielentelling (ANC) $\leq 1,5 \times 10^9/l$
- Hemoglobine $\leq 10 \text{ g/dl}$
- Bloedplaatjes (PLT) $\leq 100 \times 10^9/l$
- Albuminemie $\leq 1 \times \text{LLN}$

12. Patiënt met voorgeschiedenis van leverstoornissen, recent alcoholmisbruik of recente voorgeschiedenis van leverinsufficiëntie gedefinieerd als hepatische transaminasewaarden $> 3 \times \text{ULN}$ of totaal bilirubinegehalte $> 1,5 \times \text{ULN}$

13. Patiënt met ernstige reeds bestaande nierinsufficiëntie, of met abnormale laboratoriumresultaten van lokale laboratoriumbeoordelingen bij de screening:

- Creatinineklaring $< 60 \text{ ml/min}$ (Cockcroft-Gault formule)
- Proteïnurie $> 30 \text{ mg/dl}$ (1+) op de dipstick; in geval van de proteïnurie $\geq 1+$ op de dipstick, 24 uur proteïnurie moet $> 1,5 \text{ g/24 uur}$ zijn

14. Kwetsbare populatie gedefinieerd als:

- Levensverwachting < 6 maanden
- Patiënt met < 5 jaar vrij van maligniteit.
- Patiënt met bekende diagnose van humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-infectie.

15. Patiënt met een voorgeschiedenis van slechte therapietrouw, of huidige of eerdere psychiatrische ziekte die de mogelijkheid om te voldoen aan de onderzoeksprocedures of het geven van geïnformeerde toestemming kan verstoren volgens het oordeel van de onderzoeker of die is geïnstitutionaliseerd als gevolg van een gerechtelijk besluit.

16. Patiënt met een aandoening die door de arts wordt beoordeeld als schadelijk voor de patiënt als die aan dit onderzoek deelneemt, inclusief klinisch belangrijke afwijkingen van normale klinische laboratoriumwaarden of gelijktijdige medische aandoeningen.

17. Patiënten ingeënt met een levend vaccin in de 30 dagen vóór de eerste toediening van het experimenteel geneesmiddel

18. Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met sterke CYP3A4-inductoren, CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index of met CYP2C8-remmers.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	26-10-2022
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	masitinib
Generieke naam:	masitinib mesylate

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-11-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-09-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-07-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
EudraCT	EUCTR2016-001447-39-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04333108
CCMO	NL74292.078.20