

Een fase-1-studie naar BLU-285 bij patiënten met gastro-intestinale stromatumoren (GIST) en andere recidiverende en refractaire solide tumoren

Gepubliceerd: 16-09-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doelstelling: Deel 1:- Het vaststellen van de MVD en de aanbevolen dosis voor fase 2 (ADF2) van avapritinib.- Het vaststellen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BLU-285. Deel 2: * Het vaststellen van de totale respons ratio (ORR) door...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50464

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BLU-285-1101

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gastro-intestinale stromatumoren (GIST) en andere recidiverende en refractaire solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Blueprint Medicines

Overige ondersteuning: Blueprint Medicines Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gastro-intestinale, recidiverende, refractaire, stromatumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 1:

- MVD en ADF2 van avapritinib.
- Algeheel veiligheidsprofiel van avapritinib, beoordeeld aan de hand van type, frequentie, ernst en timing van alle bijwerkingen, de verhouding van bijwerkingen met het studiegeneesmiddel, ernstige bijwerkingen, veranderingen van de vitale functies, ecg-registraties en laboratoriumonderzoeken op het gebied van veiligheid.

Deel 2:

- * ORR, gedefinieerd als de snelheid van bevestigde complete respons (CR) of gedeeltelijke respons (PR) door mRECIST 1.1.
- * Algehele veiligheidsprofiel van avapritinib, zoals beoordeeld door het type, de frequentie, ernst, de timing, en de relatie met het geneesmiddel van eventuele bijwerkingen (AE), ernstige bijwerkingen (SAE's), veranderingen van de vitale functies, ECG's, en laboratoriumonderzoeken op het gebied van veiligheid.

Secundaire uitkomstmaten

- PK-parameters van avapritinib: maximale serumconcentratie (C_{max}), tijd tot maximale serumconcentratie (t_{max}), oppervlak onder de serumconcentratie/tijdcurve (AUC) van 0 tot 24 uur (AUC₀₋₂₄), AUC van 0 tot oneindig (AUC_{0-∞}), schijnbare distributievolume (V_d/F), terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$), schijnbare orale klaring (CL/F), accumulatiefactor (R), en correlatie tussen PK parameters en veiligheid bevindingen van belang, met inbegrip van ECG-intervallen.
- DOR, PFS en CBR, gedefinieerd volgens mRECIST versie 1.1 voor GIST.
- Respons ratio zoals gedefinieerd door Choi Criteria.
- De mediane PFS op de laatste eerdere anti-kankertherapie.
- KIT, PDGFRa, en andere kankerrelevante mutaties die aanwezig zijn in tumorweefsel op nulmeting en bij EOT.
- Verandering van de bij de nulmeting gemeten percentages KIT- en PDGFR* en andere kankerrelevante mutant allelfracties in perifeer bloed.

Oriënterende eindpunten:

- Algehele overleving (AO).
- Correlatie tussen de mutatiestatus in KIT- en PDGFR* bij de nulmeting en antineoplastische activiteit.
- Correlatie tussen de percentages van KIT- en PDGFR*-mutaties in ctDNA en antineoplastische activiteit.
- Niveaus van mogelijk nieuwe bloed- en tumormarkers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gastro-intestinale stromatumoren zijn de meest voorkomende mesenchymale tumoren in het gastro-intestinale (GI) kanaal: ze vertegenwoordigen ongeveer 0,1-3,0% van alle kwaadaardige GI-tumoren. Ongeveer 90% van de patiënten met GIST heeft een tumor die is ontstaan onder invloed van ofwel een mutatie in KIT (V-Kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog; 75-80%) ofwel een mutatie in de sterk gerelateerde PDGFR* (proteïne platelet-derived growth factor receptor alpha; 10-15%), waarbij het asparaginezuur van aminozuur 842 (D842V) meestal is vervangen door valine. Op moleculair niveau zijn de meest voorkomende plaatsen voor mutaties in KIT op het moment van de diagnose exon 11 (60-70%) en exon 9 (5-15%), hoewel bij circa 1% van de patiënten mutaties op exon 17 worden vastgesteld. Progressie van de ziekte tijdens behandeling met een tyrosinekinase-inhibitor (TKI) wordt geassocieerd met nieuwe mutaties in KIT, met een stijgende prevalentie van mutaties op exon 17 tot circa 95-99% na tweedelijns-TKI-therapie.

Geen enkele momenteel goedgekeurde TKI-behandeling remt selectief exon-17-mutaties in KIT of D842-mutaties in PDGFR*. Aldus is GIST die is ontstaan onder invloed van deze mutaties een medische aandoening die niet adequaat kan worden behandeld. Van avapritinib is in vitro een krachtige en selectieve werking aangetoond tegen mutaties in KIT op exon 17 en D842-mutaties in PDGFR*, en vertoont in vivo remming van de groei in TKI-resistente modellen. In farmacologische studies op het gebied van toxicologie en veiligheid is de verdraagbaarheid van avapritinib bij werkzame doses aangetoond. Gezien de slechte prognose en de potentiële risico's en voordelen van BLU-285 voor patiënten met GIST in een gevorderd stadium is verdere ontwikkeling van dit middel gerechtvaardigd.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Deel 1:

- Het vaststellen van de MVD en de aanbevolen dosis voor fase 2 (ADF2) van avapritinib.
- Het vaststellen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BLU-285.

Deel 2:

- * Het vaststellen van de totale respons ratio (ORR) door RECIST criteria bij de MTD / RP2D van avapritinib bij patiënten met GIST die een D842V mutatie hebben in PDGFR*.
- * het vaststellen van de ORR door RECIST criteria bij de MTD / RP2D van avapritinib bij patiënten met GIST die is verergerd na de behandeling met imatinib en ten minste een kinase-remmer middel en die niet bekend zijn met een D842V mutatie in PDGFR*.

* Het vaststellen van de veiligheid en verdraagbaarheid van avapritinib.

Secondaire doelstellingen:

- Het kenschetsen van het farmacokinetische (PK) profiel van avapritinib en het onderzoeken van het verband tussen blootstelling aan het geneesmiddel en veiligheidsevaluaties, waaronder veranderingen van ecg-intervallen.
- Het beoordelen van bewijs van antineoplastische activiteit van avapritinib gemeten aan de hand van de duur van respons (DOR), progressive-vrije overleving (PFS) en de klinisch voordeel-ratio (CBR).
- Het beoordelen van antitumor activiteit gemeten door Choi Criteria.
- Het vergelijken van PFS bij avapritinib met PFS bij de laatste eerdere antikanker-behandeling.
- Het beoordelen van KIT- en PDGFR*-mutaties en andere kankerrelevante genen in tumorweefsel bij de nulmeting en aan het einde van de behandeling (EOT).
- Het beoordelen van de percentages KIT- en PDGFR*-mutaties gemeten in circulerend tumordesoxyribonucleïnezuur (ctDNA) bij de nulmeting, en veranderingen van de percentages mutaties in ctDNA na behandeling met avapritinib.

Oriënterende doelstellingen:

- Het beoordelen van aanvullende metingen van antitumoractiviteit, waaronder progressievrije overleving (PVO) en totale overleving (TO).
- Het onderzoeken van het verband tussen de mutatiestatus bij de nulmeting en de respons.
- Het onderzoeken van het verband tussen de percentages KIT- en PDGFR*-mutaties en de antitumoractiviteit.
- Het identificeren van mogelijk nieuwe bloed- en tumorbiomarkers (desoxyribonucleïnezuur, ribonucleïnezuur, eiwit) ten behoeve van farmacodynamische (FD) effecten, antitumoractiviteit en veiligheid van avapritinib.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een fase-1-, open-label-, first-in-human- (FIH) studie met dosisverhoging, die is opgezet voor het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid, FK, FD en preliminaire antineoplastische activiteit van avapritinib (avapritinib) bij de orale (p.o.) toediening bij volwassen patiënten met GIST of andere recidiverende en refractaire solide tumoren. De studie bestaat uit 2 onderdelen: dosisverhoging (Deel 1) en uitbreiding (Deel 2).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er worden ongeveer 235 patiënten opgenomen in deze klinische studie, waarvan: - ongeveer 50 patiënten in Deel 1 (Dosisverhoging); - ongeveer 185 patiënten in Deel 2 (Uitbreiding). Het totaal aantal patiënten dat wordt opgenomen in Deel 1 is afhankelijk van het vastgestelde

veiligheidsprofiel, dat het aantal patiënten per dosiscohort bepaalt, evenals het aantal dosisverhogingen dat is nodig is om de maximaal verdraagbare dosis (MVD) te bereiken.

Inschatting van belasting en risico

De studie heeft in totaal een hogere frequentie ziekenhuisbezoeken (bijv. afname PK-monsters) en een uitgebreidere controle vergeleken met de standaardbehandeling.

Verwachte en ongewenste bijwerkingen:

- Bloedafname: pijnlijk en evt blauwe plekken
- Biopsie: Pijn, bloedingen en infecties
- CT of MRI scan: blootstelling aan straling ((3.6 mSv straling gebaseerd op 3 cycli)
- ECG en Holter Monitoring: onaangenaam gevoel zoals roodheid en jeuk
- Bijwerkingen van de studiemedicatie

Contactpersonen

Publiek

Blueprint Medicines

Sidney street 45
Cambridge MA 02139
US

Wetenschappelijk

Blueprint Medicines

Sidney street 45
Cambridge MA 02139
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. De patiënt is 18 jaar of ouder.
2. Voor Deel 1: een histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van GIST of een recidiverende of refractaire solide tumor.
3. Voor Deel 2:
 - Groep 1: patiënten moeten gediagnosticeerd zijn met GIST die is verergerd na een behandeling met imatinib en ten minste een van de volgende middelen: sunitinib, regorafenib, sorafenib, dasatinib, pazopanib, of een experimenteel middel gericht op KIT of PDGFR*, terwijl de patiënt geen bekende D842-mutatie in PDGFR* mag hebben.
 - Groep 2: patiënten moeten een bevestigde diagnose hebben van GIST met een D842-mutatie in het PDGFR*-gen. De PDGFR*-mutatie wordt geïdentificeerd door plaatselijk of central uitgevoerd onderzoek aan de hand van een eerder afgenomen en bewaard tumorweefselmonster of van nieuw tumorweefsel verkregen door biopsie.
 - Groep 1 en 2: ten minste één meetbare laesie volgens de modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (mRECIST 1.1) voor patiënten met GIST.
 - Groep 1 en 2: tumorweefsel (archief weefsel of een nieuwe biopsie) is verstuurd voor testen op mutaties.
4. De patiënt heeft Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) van 0-2.
5. patiënt of wettelijke voogd, indien toegestaan door de lokale regelgevende instanties, biedt geïnformeerde toestemming om deel te nemen aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënt heeft een van de volgende binnen 14 dagen voor de eerste dosis van het studiegeneesmiddel :
 - a. Alanineaminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) $> 3 \times$ bovengrens van
 - b. normaal (ULN) als er geen levermetastasen aanwezig zijn ; $> 5 \times$ ULN als levermetastasen aanwezig zijn .
 - c. Totaal bilirubine $> 1,5 \times$ ULN ; $> 3 \times$ ULN met directe bilirubine $> 1,5 \times$ ULN

in de aanwezigheid van de ziekte van Gilbert's .

d. Geschatte (Cockcroft - Gault formule) of gemeten creatinineklaring $< 40 \text{ ml / min}$.

e. Bloedplaatjes $< 90 \times 10^9 / \text{L}$.

f. Absolute aantal neutrofielen (ANC) $< 1,0 \times 10^9 / \text{L}$.

g. Hemoglobine (Hb) $< 9 \text{ g / l}$. Transfusie en erythropoëetine kan worden gebruikt om tenminste 9 g / l te bereiken , maar moet toegediend ten minste 2 weken vóór de eerste dosis van de studiemedicatie., 2. Sinds de patiënt een voorafgaande anti-kankermedicatietherapie kreeg; 5 halfwaardetijden of 14 dagen, afhankelijk van welke korter is ., 3. Patiënt heeft binnen 14 dagen neutrofielen groeifactor ondersteuning na de eerste dosis van de studiemedicatie., 4 . Patiënt moet de therapie met co-medicatie welke een sterke remmer is of een sterke inductor van cytochroom P450 (CYP) 3A4. (zie appendix 2 van het protocol), 5. Patiënten die een belangrijke chirurgische ingreep (kleine chirurgische procedures zoals centraal veneuze katheter , tumornaalbiopsie , plaatsing van een voedingsbuis worden niet beschouwd als grote chirurgische procedures) binnen 14 dagen na de eerste dosis van de studiemedicatie., 6. Patiënt heeft een geschiedenis van andere primaire maligniteit welke is gediagnosticeerd of vereiste therapie binnen 1 jaar voorafgaand aan de eerste dosis van de studiemedicatie. (De volgende zijn vrijgesteld van de 1 - jaar grens: volledig geresecteerd basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom huidkanker , curatief behandeld gelokaliseerde prostaatkanker , en volledig geresecteerd carcinoma in situ van een site)., 7. Patiënt heeft een QT-interval gecorrigeerd met Fridericia 's formule (QTcF) > 450 milliseconden ., 8. Patiënt heeft een geschiedenis van convulsies (bijvoorbeeld epilepsie) of vereiste voor anti-convulsie medicatie. , 9. Patiënt heeft een geschiedenis van een cerebrovasculair accident of TIA binnen 1 jaar voorafgaand aan de eerste dosis van de studiemedicatie., 10 . Patiënt heeft een verhoogde kans op intracraniale bloeden , zoals een hersenbloeding of voorgeschiedenis van subduraal of subarachnoïdale bloeden ., 11 . Patiënt heeft een primaire hersentumorenmaligniteit of metastasen in de hersenen ., 12 . Patiënt met klinisch significante , ongecontroleerde , cardiovasculaire ziekte , waaronder congestief hartfalen graad II , III of IV volgens de New York Hart Classificatie , myocardiaal infarct of instabiele angina binnen de voorafgaande 6 maanden, of slecht gecontroleerde hypertensie., 13 . Patiënt heeft een bekende diagnose van menselijke immunodeficiëntie virusinfectie of actieve virale hepatitis ; virale proeven dienen niet te worden uitgevoerd ., 14. Patiënt is niet bereid of in staat om te voldoen aan geplande bezoeken, toediening van het geneesmiddel plan, laboratoriumtests, of een andere studieprocedures en studiebeperkingen., 15. Vrouwen die niet bereid zijn, indien niet postmenopauzale of chirurgisch steriel, te onthouden van geslachtsgemeenschap of dienst zeer effectieve anticonceptie tijdens de studie

studiemedicatie administratieperiode en gedurende tenminste 30 dagen na de

laatste dosis van de studiemedicatie., 16. Zwangere vrouwen zoals gedocumenteerd door een serum bèta-humaan choriongonadotrofine (*-hCG) zwangerschapstest overeenstemming met zwangerschap verkregen binnen 7 dagen voor de eerste dosis van de studiemedicatie. Vrouwen met *-hCG waarden die binnen het bereik van zwangerschap, maar worden niet zwanger (vals-positieven) kan worden ingeschreven met schriftelijke toestemming van de sponsor na de zwangerschap is uitgesloten. Voor vrouwen die niet zwanger kunnen worden (postmenopauzale, hysterectomie, bilaterale salpingectomy, of bilaterale ovariëctomie) is geen serum *-hCG zwangerschapstest vereist., 17. Vrouwen die borstvoeding geven., 18. Patiënt heeft een voorafgaande of lopende klinisch significante ziekte, medische toestand, chirurgische anamnese, lichamelijk bevinding of laboratoriumafwijking die, naar de mening van de onderzoeker invloed kan hebben op de veiligheid van de patiënt, veranderen de absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van het onderzoeksgeneesmiddel of aantasting van de beoordeling van de studieresultaten

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 11-01-2016

Aantal proefpersonen: 25

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: avapritinib

Generieke naam: potent selective inhibitor of PDGFR α D842V, KIT containing mutations in exon 17

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-11-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-01-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-02-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-03-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-09-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-09-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	13-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-01-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-02-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-03-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-03-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-04-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-05-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-11-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2020
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	EUCTR2015-001660-18-NL
CCMO	NL54122.078.15