

# Een fase 1/2-onderzoek van CPI-0610, een kleine-molecuulremmer van BET-proteïnen: fase 1 (dosis-escalatie van CPI-0610 bij patiënten met hematologische maligniteiten) en fase 2 (dosis expansie van CPI-0610 met en zonder ruxolitinib bij patiënten met myeloproliferatieve neoplasmata)

Gepubliceerd: 06-11-2018 Laatst bijgewerkt: 30-01-2025

Fase 2 (MF-expansie, Prior JAKi groep 1 en toevoeging aan JAKi groep 2) Primaire doelstellingen:- Evaluatie van het responspercentage van de milt door middel van beeldvorming na 24 weken behandeling in cohorten 1B en 2B (bijv. in de niet-TD-cohorten...

|                             |                                 |
|-----------------------------|---------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                 |
| <b>Status</b>               | Beëindigd                       |
| <b>Type aandoening</b>      | Hematologische aandoeningen NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek           |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON52821

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Manifest

### Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

### Synoniemen aandoening

Myeloproliferatieve Neoplasmata (beenmerg kanker)

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Constellation Pharmaceuticals  
**Overige ondersteuning:** Farmaceutische Industrie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** CPI-0610, Fase 2, Myeloproliferatieve neoplasmata, Ruxolitinib

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Fase 2 (MF-expansie, Prior JAKi groep 1 en toevoeging aan JAKi groep 2)

Primaire eindpunten:

- Het responspercentage wordt gedefinieerd als de verhouding van patiënten bij wie door middel van beeldvorming (MRI [magnetische resonantiebeeldvorming] of CT [computertomografie]) na 24 weken behandeling (cyclus 9, dag 1) een afname van  $\geq 35\%$  van de miltgrootte van basislijn is vastgesteld
- Het conversiepercentage wordt gedefinieerd als de verhouding van patiënten bij wie conversie van TD naar TI heeft plaatsgevonden, waarbij TD wordt gedefinieerd als patiënten die maandelijks gedurende de 12 weken voorafgaand aan deelname gemiddeld  $\geq 2$  RBC-transfusies hebben ontvangen en waarbij TI wordt gedefinieerd als de afwezigheid van RBC-transfusies over een opeenvolgende periode van 12 weken

Fase 2 (MF-expansie, JAKi Naïve groep 3) Primair eindpunt:

- Het responspercentage wordt gedefinieerd als de verhouding van patiënten bij

wie door middel van beeldvorming (MRI of CT) na 24 weken behandeling (cyclus 9, dag 1) een afname van  $\geq 35\%$  van de miltgrootte van basislijn is vastgesteld

Fase 2 (ET-extensie groep 4)

Het percentage patiënten dat voldoet aan de criteria voor een CHR, zoals beoordeeld aan de hand van aangepaste ELN-criteria

- Normalisatie van het aantal bloedplaatjes ( $\leq 400 \times 10^9 / l$ )
- WBC-aantal binnen normaal bereik ( $\leq 10 \times 10^9 / L$ )
- Laboratoriumresultaten bevestigd na 1 cyclus (na 3 weken)
- Normale miltgrootte (door palpatie of beeldvorming)

### **Secundaire uitkomstmaten**

Fase 2 (MF-expansie, Prior JAKi groep 1 en toevoeging aan JAKi groep 2)

Secundaire eindpunten:

- PRO's worden beoordeeld door middel van het beoordelingsformulier voor de symptomen van myelofibrose versie 4.0 (MFSAF v4.0) en de algemene indruk van veranderingen van de patiënt (PGIC). Veranderingen van de basislijn van de TSS van het MFSAF v4.0 en de PGIC worden beschreven. Daarnaast wordt de verhouding van patiënten bij wie een afname van  $\geq 50\%$  van de TSS na 12 weken (cyclus 5, dag 1) en 24 weken behandeling (cyclus 9, dag 1) wordt vastgesteld, gerapporteerd.
- Tijd tot conversie wordt gedefinieerd als de tijd van de eerste dosis CPI-0610 tot de eerste dag TI.
- De duur van TI wordt gedefinieerd als de tijd tussen de datum waarop de patiënt TI werd en de datum waarop de patiënt niet langer TI is.

- Het vroege anemische responspercentage wordt gedefinieerd als de verhouding van patiënten bij wie een toename van  $\geq 1$  g/dl hemoglobine (Hgb) van basislijn is vastgesteld over een opeenvolgende periode van 8 weken zonder

RBC-transfusies

- Het anemische responspercentage wordt gedefinieerd als de verhouding van patiënten die als TI deelnemen en bij wie een toename van  $\geq 1,5$  g/dl Hgb van basislijn is vastgesteld over een opeenvolgende periode van 12 weken zonder

RBC-transfusies

- Het algehele responspercentage van de milt is de verhouding van patiënten bij wie door middel van beeldvorming (MRI of CT) een afname van  $\geq 35\%$  van de miltgrootte van basislijn is vastgesteld. De afname wordt ook geëvalueerd door middel van beeldvorming (MRI of CT) na 12 weken (cyclus 5, dag 1) en 24 weken na behandeling (cyclus 9, dag 1).

- De duur van de respons van de milt wordt gedefinieerd als de tijd vanaf het moment waarop voor het eerst aan de responscriteria voor de milt zijn voldaan (afname van  $\geq 35\%$  van de miltgrootte van basislijn) tot het moment waarop de milt  $\geq 25\%$  in volume is gegroeid, vastgesteld door middel van beeldvorming en vergelijking met de basislijn

- Het percentage van responscategorieën (zoals volledige respons/remissie (CR), gedeeltelijke respons/remissie (PR), klinische verbetering (CI), stabiele ziekte (SD), progressieve ziekte (PD) en terugslag) na 24 weken behandeling en vervolgens elke 6 maanden aan de hand van de herziene responscriteria van IWG-MRT uit 2013

- Tijd tot afname van  $\geq 50\%$  van de TSS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de

eerste dosis CPI-0610 tot de eerste dag van  $\geq 50\%$  afname van de TSS van het MFSAF

- Dit samengestelde responspercentage wordt gedefinieerd als de verhouding van patiënten bij wie door middel van beeldvorming (MRI of CT) na 24 weken behandeling (cyclus 9, dag 1) een afname van  $\geq 35\%$  van de milt-grootte van basislijn EN een afname van 50% van de TSS van het MFSAF is vastgesteld
- Het percentage wordt gedefinieerd als het gemiddelde aantal RBC-eenheden per patiënt per maand. Het percentage wordt gedefinieerd als de verhouding van patiënten die TD worden.

- AUC(0-t), AUC(0-inf), AUCdoseringsinterval,ss, Tmax, Cmax, Claag-ste, T1/2, Vd/F, CL/F

AUC(0-t), AUC(0-inf), AUCdoseringsinterval,ss, Tmax, Cmax, Claag-ste, T1/2, Vd/F, CL/F

Fase 2 (MF-expansie, JAKi Naïve) Secundaire eindpunten:

- PRO's worden beoordeeld door middel van het MSAF v4.0 en de PPGIC.

Veranderingen van de basislijn van de TSS van het MFSAF en de PGIC worden beschreven. Daarnaast wordt de verhouding van patiënten bij wie een afname van  $\geq 50\%$  van de TSS na 12 weken (cyclus 5, dag 1) en 24 weken behandeling (cyclus 9, dag 1) wordt vastgesteld, gerapporteerd.

- Het responspercentage wordt gedefinieerd als de verhouding van patiënten bij wie door middel van beeldvorming (MRI of CT) na 12 weken behandeling (cyclus 5, dag 1) een afname van  $\geq 35\%$  van de miltgrootte van basislijn is vastgesteld

- Dit samengestelde responspercentage wordt gedefinieerd als de verhouding van

patiënten bij wie door middel van beeldvorming (MRI of CT) na 24 weken

behandeling (cyclus 9, dag 1) een afname van  $\geq 35\%$  van de milt-grootte van

basislijn EN een afname van 50% van de TSS van het MFSAF is vastgesteld

- Het conversiepercentage wordt gedefinieerd als de verhouding van patiënten

bij wie conversie van TD naar TI heeft plaatsgevonden

- Tijd tot conversie wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis

CPI-0610 tot de eerste dag TI bij patiënten met TD op basislijn.

- De duur van TI wordt gedefinieerd als de tijd tussen de datum waarop de

patiënt TI werd en de datum waarop de patiënt met TD op basislijn niet langer

TI is

- Het anemische responspercentage wordt gedefinieerd als de verhouding van

patiënten die als TI deelnemen en bij wie een toename van  $\geq 1,5$  g/dl Hgb van

basislijn is vastgesteld over een opeenvolgende periode van 12 weken zonder

RBC-transfusies

- De tijd tot de anemische respons bij patiënten die deelnemen als TI wordt

gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis CPI-0610 tot de eerste dag met

toename van  $\geq 1,5$  g/dl Hgb van basislijn

- De duur van de anemische respons bij patiënten die deelnemen als TI wordt

gedefinieerd als de tijd van de eerste dag waarop Hgb  $\geq 1,5$  g/dl van basislijn

is toegenomen tot de eerste dag waarop Hgb  $\geq 1,5$  g/dl van basislijn is

afgenomen.

- Het conversiepercentage wordt gedefinieerd als de verhouding van patiënten

die gemiddeld  $\geq 2$  eenheden RBC-transfusies per maand gedurende een periode van

12 weken nodig hebben.

Het vroege anemische responspercentage wordt gedefinieerd als de verhouding van patiënten bij wie een toename van  $\geq 1$  g/dl Hgb van basislijn is vastgesteld over een opeenvolgende periode van 8 weken zonder RBC-transfusies

- Het algehele responspercentage van de milt is de verhouding van patiënten bij wie door middel van beeldvorming (MRI of CT) een afname van  $\geq 35\%$  van de miltgrootte van basislijn is vastgesteld. De duur van de respons van de milt wordt gedefinieerd als de tijd vanaf het moment waarop voor het eerst aan de responscriteria voor de milt zijn voldaan (afname van  $\geq 35\%$  van de miltgrootte van basislijn) tot het moment waarop de milt  $\geq 25\%$  in volume is gegroeid, vastgesteld door middel van beeldvorming en vergelijking met de basislijn

- Het percentage van responscategorieën (zoals CR, PR, CI, SD, PD en terugslag) na 24 weken behandeling en vervolgens elke 6 maanden aan de hand van de herziene responscriteria van IWG-MRT uit 2013

- Tijd tot afname van  $\geq 50\%$  van de TSS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis CPI-0610 tot de eerste dag van  $\geq 50\%$  afname van de TSS van het MFSAF

- Het percentage wordt gedefinieerd als het gemiddelde aantal RBC-eenheden per patiënt per maand

- AUC(0-t), AUC(0-inf), AUCdoseringsinterval,ss, Tmax, Cmax, Claagste, T1/2, Vd/F, CL/F

AUC(0-t), AUC(0-inf), AUCdoseringsinterval,ss, Tmax, Cmax, Claagste, T1/2, Vd/F, CL/F

## Fase 2 (ET-extensie groep 4)

- Het percentage patiënten met een afname van  $\geq 50\%$  ten opzichte van de uitgangswaarde in de MPN-SAF-totaalscore.

PGIC zal ook worden samengevat.

- Het percentage patiënten dat voldoet aan de volgende criteria voor een gedeeltelijke hematologische respons:

- Bloedplaatjes  $400-600 \times 10^9 / l$
- WBC binnen normaal bereik ( $\leq 10 \times 10^9 / L$ )
- Laboratoriumresultaten bevestigd na 1 cyclus (na 3 weken)

- Het percentage patiënten met een volledige of gedeeltelijke hematologische respons op een willekeurig tijdstip en de duur van de respons

- De tijd vanaf de eerste aanvangsdatum van de respons tot de vroegste aanvangsdatum van het verlies van de respons, zoals gemeten door:

- Hematologische respons
- Symptoomverbetering

- Het percentage patiënten met hemorragische of TE-events

- De incidentie van AE's en SAE's en veranderingen ten opzichte van baseline in vitale functies en laboratoriumwaarden

- $t_{max}$ ,  $C_{trough}$ ,  $AUC_{last}$ ,  $AUC_{0-8}$ ,  $ss$ ,  $C_{max,ss}$ ,  $t_{max,ss}$  van CPI-0610

- De mate van transformatie gedefinieerd als het percentage patiënten dat tijdens het onderzoek naar MF of AML overschakelt

- Beoordeling van tran

## Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

MF is een klonale myeloproliferatieve aandoening. MF heeft veel dezelfde kenmerken als andere myeloproliferatieve aandoeningen (essentiële trombocytemie en polycythemia vera), maar wordt gekenmerkt door sterkere afwijkingen in megakaryocyten en door een agressiever ziekteverloop met complicaties van cytopeniën en transformatie tot acute leukemie. De megakaryocyten van patiënten met MF zijn hyperplastisch en deze hyperplasie veroorzaakt de trombocytose die vroeg tijdens het natuurlijke beloop van de aandoening zichtbaar kan zijn. De hyperplastische megakaryocyten zijn ook functioneel abnormaal. Ze geven afwijkende hoeveelheden TGF-beta af in het beenmerg en TGF-beta stimuleert de proliferatie van fibroblasten in het beenmerg. De afzetting van collageen in het beenmerg door fibroblasten leidt tot fibrose dat een kenmerk is van deze ziekte en dat normale hematopoëse verstoort. De hyperplastische megakaryocyten geven ook een gevarieerde reeks cytokinen af die veel van de constitutionele symptomen van de ziekte veroorzaken. Veel cytokinen signaleren via het JAK-STAT-pad, wat verklaart waarom JAK-remmers actief zijn bij deze ziekte. Bovendien heeft ongeveer 50% van de patiënten met MF activerende mutaties in JAK2. Ongeacht de status van de JAK2-mutatie van patiënten denkt men dat patiënten met MF een ontregelde JAK-STAT-signaleringsysteem hebben en daarom reageren op JAKi-therapie, ongeacht hun mutatiestatus. Het JAK/STAT-pad speelt een rol bij de inflammatoire staat van MF en andere myeloproliferatieve aandoeningen, of er nu wel of niet mutaties aanwezig zijn. De verhoogde pro-inflammatoire cytokinen die aanwezig zijn bij MF zijn meer recentelijk gekoppeld aan het NF- $\kappa$ B-pad. De ontsteking die daardoor bij MF ontstaat, heeft later diverse gevolgen, waaronder beenmergfibrose, constitutionele symptomen en extramedullaire hemopoëse (EMH). Fibrose en EMH zijn enkele van de kernfactoren die leiden tot anemie, een van de typerende kenmerken van MF. Ten tijde van de diagnose heeft zelfs ongeveer 40% van de patiënten anemie (gedefinieerd als een hemoglobine [Hgb] < 10 g/dl) en heeft circa 25% van de patiënten een transfusie met rode bloedcellen (RBC) nodig. Naarmate de myelofibrose verergert, krijgen uiteindelijk vrijwel alle patiënten anemie.

Hoewel JAK-remming nuttig is bij de behandeling van patiënten met MF, is de effectiviteit beperkt. De enige JAKi die momenteel is goedgekeurd voor gebruik bij patiënten met MF is ruxolitinib. In fase 3-onderzoeken werd bij 46% van de patiënten die werden behandeld met ruxolitinib een verbetering in de symptoomscores van meer dan 50% gezien, terwijl dit 5% was bij patiënten die behandeld werden met een placebo. Bovendien nam de grootte van de milt af met 35% of meer bij 29% tot 42% van de patiënten vergeleken met 1-5% van de patiënten die waren behandeld met placebo of de beste beschikbare therapie. Hoewel ruxolitinib effectief was bij het verlichten van constitutionele symptomen en bij de miltgrootte, was er weinig bewijs dat erop wees dat het middel, met onregelmatige histomorfologische veranderingen in het merg of minder belasting van de gemuteerde JAK2-allelen, de onderliggende aandoening verbeterde. Anemie en trombocytopenie treden jammer genoeg vaak op met

ruxolitinib en bereiken een niveau van Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) graad 3 of 4 bij respectievelijk 45% en 13% van de patiënten. Anemie is in het algemeen een punt van zorg voor elke patiënt. De instandhouding van voldoende zuurstof bij aanwezigheid van anemie vereist ter compensatie een verhoogd hartminuutvolume, wat druk legt op het cardiovasculaire systeem. Vooral bij MF wordt anemie in verband gebracht met een slechtere prognose en een verminderde kwaliteit van leven. Chronische transfusies kunnen een reeks complicaties veroorzaken, maar nog zorgelijker bij MF is dat TD in deze situatie een indicator is voor het eindstadium van de ziekte en een onafhankelijke voorspellende factor voor overleving. De noodzaak van betere behandelingen voor MF blijft dus bestaan, vooral bij patiënten met anemie.

Anemie die gepaard gaat met ruxolitinib betreft een bijwerking die verband houdt met het werkingsmechanisme van ruxolitinib. Het hormoon dat verantwoordelijk is voor endogene RBC-aanmaak is erytropoëetine dat, wanneer gebonden aan zijn receptor, JAK2 activeert. Dit leidt uiteindelijk tot de aanmaak van RBC\*s. Een behandeling met ruxolitinib kan derhalve leiden tot verergering van anemie door remming van JAK2. Er bestaat een kenmerkend patroon van anemie ten gevolge van therapie met ruxolitinib, zoals wordt benadrukt in de gegevens uit het fase 3-onderzoek naar ruxolitinib versus placebo bij JAKi-naïve patiënten met MF (COMFORT-1). In dit onderzoek nam de gemiddelde Hgb van de met ruxolitinib behandelde patiënten ten opzichte van baseline af na verloop van tijd, om na 2-3 behandelmaanden een nadir te bereiken voordat na 6 maanden behandelen herstel naar een nieuwe steady-state intrad. Hoewel het nieuwe steady-stateniveau stabiel was, lag het lager dan het niveau bij baseline (het aandeel patiënten op ruxolitinib dat minimaal 1 transfusie nodig had, volgde een vergelijkbaar patroon). Het gemiddelde Hgb-niveau in de placebogroep bleef in het hele onderzoek stabiel. In een afzonderlijk fase 3-, gerandomiseerd onderzoek naar ruxolitinib versus een experimentele JAKi bij JAKi-naïve patiënten (SIMPLIFY-1) was het gemiddelde percentage veranderingen in Hgb tijdens de eerste 6 behandelmaanden -6,5% in de groep met ruxolitinib. Het percentage van ruxolitinib gerandomiseerde patiënten die in dit onderzoek RBC-transfusieafhankelijk (TD) waren, steeg in de eerste 6 maanden van de behandeling (van 24,7% naar 40,1%), waarbij TD was gedefinieerd als  $\geq 4$  RBC-transfusies of Hgb  $< 8$  g/dl in de voorgaande 8 weken. Het percentage patiënten dat RBC-transfusieonafhankelijk (TI) was, daalde tijdens dezelfde periode (van 70% naar 49,3%), waarbij TI was gedefinieerd als 0 RBC-transfusies en Hgb  $\geq 8$  g/dl in de voorgaande 12 weken.

ET is een van de 3 Philadelphia-chromosoom-negatieve MPN\*s, samen met polycythemia vera en primaire MF. ET is een klonale stamcelaandoening geclassificeerd door onverklaarde autonome trombocytose. Vergelijkbaar met MF, zijn abnormale megakaryocyten de aandrijvers van gewijzigde hematopoëse en ontsteking bij ET. Ongeveer 90% van de patiënten met ET heeft somatisch verworven mutaties in JAK2V617F, calreticuline (CALR), of trombopoëetine-receptor (MPL). De 3 MPN\*s delen dezelfde welbekende mutaties in JAK/STAT signaleringscomponenten die leiden tot constitutieve stimulatie van de

JAK/STAT-route en veroorzaken de verhoogde proliferatie van myeloïde cellen met verschillende morfologische maturiteit en hematopoëtische efficiëntie .

ET wordt gekenmerkt door overmatige klonale bloedplaatjesproductie eerder als gevolg van buitensporige bloedplaatjesproductie dan van langdurige plaatjesoverleving in perifere bloed . De term "essentieel" verwijst naar een aangeboren probleem van hematopoëse in het beenmerg. Daar tegenover staat "secundaire trombocytose", een hoog aantal bloedplaatjes in reactie op een ander probleem in het lichaam van de patiënt (bijv. splenectomie) . Kinetische gegevens van bloedplaatjes wijzen erop dat proliferatie van megakaryocyten autonoom optreedt van circulerende trombopoëtin-niveaus (TPO) bij ET. De gelijktijdige normale of licht verhoogde concentraties van TPO in plasma en lagere expressie van MPL (TPO-receptor) in bloedplaatjes en megakaryocyten, leiden tot een netto totale normale klaring van TPO. Omdat TPO-niveaus geen invloed hebben op de proliferatie van megakaryocyten bij ET, kunnen therapeutische middelen die de megakaryocyten direct beïnvloeden, nuttig zijn voor de behandeling van deze ziekte.

Bij ET, vergelijkbaar met MF, dereguleren aandrijver-mutaties de normaal voorkomende endomitose die polyploidie veroorzaakt in megaka

## **Doel van het onderzoek**

Fase 2 (MF-expansie, Prior JAKi groep 1 en toevoeging aan JAKi groep 2)

Primaire doelstellingen:

- Evaluatie van het responspercentage van de milt door middel van beeldvorming na 24 weken behandeling in cohorten 1B en 2B (bijv. in de niet-TD-cohorten)
- Evaluatie van het conversiepercentage van TD van RBC (rode bloedcellen) naar transfusie-onafhankelijk (TI) van RBC in cohorten 1A en 2A (bijv. in de TD cohorten)

Fase 2 (MF-expansie, JAKi Naïve groep 3) Primaire doelstelling:

- Evaluatie van het responspercentage van de milt door middel van beeldvorming na 24 weken behandeling

Fase 2 (ET Expansie groep 4) Primaire doelstelling:

- Evaluatie van de complete hematologische responspercentage

## **Onderzoekopzet**

Dit is een fase 1/2, multicenter, open-label, dosisverhogingsonderzoek (fase 1) van CPI-0610 bij patiënten met acute leukemie, MDS, MDS / MPN of MF en extensiestudie (fase 2) van CPI-0610 in patiënten met MF die eerder of momenteel worden behandeld met een JAKi als monotherapie (arm 1: eerdere JAKi monotherapie-arm) en in combinatie met ruxolitinib (arm 2: add-on aan JAKi combinatie-arm), bij patiënten met MF die JAKi-naïef zijn in combinatie met

ruxolitinib (arm 3: JAKi-naïve combinatiearm), en bij hoogrisicopatiënten met ET die resistent of intolerant zijn voor HU (arm 4: ET-monotherapiearm). In beide fasen van het onderzoek wordt CPI-0610 gedurende 14 dagen PO QD toegediend, gevolgd door een pauze van 7 dagen, waarbij de behandelingscycli elke 21 dagen worden herhaald. Dit doseringsregime werd oorspronkelijk gekozen op basis van het doel om continue remming van de expressie MYC en andere genen (zoals BCL-2) gedurende ongeveer 2 weken te bereiken, aangezien preklinische studies suggereren dat langere blootstellingstijden geassocieerd zijn met een grotere antitumoractiviteit. De 7-daagse onderbreking van de behandeling die in elke behandelingscyclus is ingebouwd, erkent de mogelijke noodzaak van herstel van toxiciteit van normaal weefsel wanneer farmacologisch actieve doses CPI-0610 worden gegeven.

OPMERKING: fase 1 is voltooid.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Fase 2 (MF-expansie): De dosis-expansies voor de groep patiënten met myelofibrose (MF) met een eerdere behandeling met een JAK-remmer (Prior JAKi) (of die hiervoor niet in aanmerking kwamen) of met een huidige behandeling met een JAK-remmer (toevoeging aan JAKi) zijn als volgt: - Groep 1: Prior JAKi-monotherapie-groep (patiënten met MF die alleen met CPI-0610 worden behandeld): CPI-0610 bij een startdosis van 125 mg per dag gedurende 14 dagen, gevolgd door een pauze van 7 dagen (toenemende dosistitratie toegestaan; 1 cyclus = 21 dagen) - Groep 2: Toevoeging aan JAKi-combinatiegroep (patiënten met MF die alleen met CPI-0610 in combinatie met ruxolitinib worden behandeld): CPI-0610 bij een startdosis van 125 mg per dag gedurende 14 dagen, gevolgd door een pauze van 7 dagen (toenemende dosistitratie toegestaan), ruxolitinib bij een op het moment van screening voorgeschreven dosis (1 cyclus = 21 dagen) OPMERKING: Er zijn 2 cohorten in groep 1: cohort 1A (TD [transfusie-afhankelijk]) en cohort 1B (niet-TD) en 2 cohorten in groep 2: cohort 2A (TD) en cohort 2B (niet-TD). De dosis-expansies voor de groep patiënten met MF die voorheen niet met JAKi (JAKi Naïve) werden behandeld: - Groep 3: JAKi Naïve-combinatiegroep (patiënten met MF die alleen met CPI-0610 in combinatie met ruxolitinib worden behandeld): CPI-0610 bij een startdosis van 125 mg per dag gedurende 14 dagen, gevolgd door een pauze van 7 dagen (toenemende dosistitratie toegestaan); ruxolitinib bij een startdosis afhankelijk van het toepasselijke goedgekeurde bijsluiter met toegestane toenemende dosistitratie (1 cyclus = 21 dagen). Fase 2 (ET-expansie) - Groep 4: (patiënten met ET die alleen met CPI-0610 worden behandeld): CPI-0610 bij een startdosis van 125 mg per dag gedurende 14 dagen, gevolgd door een pauze van 7 dagen (toenemende dosistitratie toegestaan; 1 cyclus = 21 dagen)

## **Inschatting van belasting en risico**

Wat meedoen inhoudt

Uw onderzoeksarts bepaalt hoelang uw meedoet aan dit onderzoek. Hij of zij doet dat op basis van hoe u op het onderzoeksgeneesmiddel reageert, en hoe u de

behandeling verdraagt.

## Screening

Eerst bepalen we of u kunt meedoen. Tijdens de screening (ook wel keuring of geschiktheidsonderzoek genoemd) wordt het volgende gedaan:

- Controleren of u geschikt bent om mee te doen aan dit onderzoek.
- U krijgt vragen over uw gezondheid, medicijngebruik, medische voorgeschiedenis en behandelingen, ook op het gebied van uw myelofibrose of essentiële thrombocytemie.
- U krijgt vragen over hoe goed u alledaagse handelingen kunt verrichten en over uw transfusiegeschiedenis. Een transfusiegeschiedenis is een geschiedenis van bloedtransfusies in uw medisch dossier voordat u in het onderzoek bent opgenomen. Een bloedtransfusie is een proces waarbij bloed wordt geïnjecteerd in het lichaam van een persoon die zwaargewond of ziek is.
- Er wordt een lichamelijk onderzoek gedaan.
- Er wordt een elektrocardiogram (ECG), oftewel een hartfilmpje, gemaakt.
- Er worden bloedmonsters bij u afgenomen voor biomarkeronderzoek (verklaring wordt hieronder gegeven).
- Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, wordt er een zwangerschapstest gedaan.
- Een tuberculostest (volgens de toepasselijke lokale voorschriften) wordt alleen voor groep 3 proefpersonen gedaan.
- Er wordt een CT-scan (of een MRI-scan) gedaan om de grootte van de milt te bepalen.
- Er wordt een beenmergbiopsie genomen voor het testen van biomarkers (het beenmergbiopsiemonster wordt geaccepteerd als het screeningsmonster indien het binnen 3 maanden na aanvang van het onderzoek wordt verkregen. Daarom is het in deze gevallen niet nodig om een nieuw beenmergbiopsie te nemen tijdens screening).
- Het formulier \*Beoordeling Myelofibrose symptomen\* of het formulier "Beoordeling Neoplasma symptomen". Opmerking: U kunt worden gevraagd om het symptoomdagboek dagelijks in te vullen als er een elektronisch systeem beschikbaar komt.

Sommige testen en procedures tijdens de screening maken deel uit van uw gewone ziektezorg en kunnen ook worden gedaan als u niet meedoet aan het onderzoek. Als sommige van deze testen of procedures recent nog werden uitgevoerd, is het mogelijk niet nodig om ze opnieuw uit te voeren. Uw onderzoeksarts neemt dit met u door.

## Wat zijn biomarkers?

Biomarkers (een afkorting van biologische markers) zijn meetbare stoffen. Dit kunnen biologische elementen zijn (bijvoorbeeld weefsels of cellen) of moleculen die gedetecteerd en gemeten kunnen worden in delen van het lichaam, zoals bloed of weefsel. Ze kunnen informatie geven over normale processen maar ook ziekteprocessen in het lichaam. De biomarkers worden gemeten op basis van bloedmonsters en beenmergbiopsieën. Zie bijlage C van het ICF voor meer

informatie over biomarkers.

## Behandeling

Er zijn vier verschillende behandelgroepen:

Groep 1: De deelnemers in groep 1 worden behandeld met alleen het onderzoeksgeneesmiddel. U komt mogelijk in aanmerking voor deze groep als u myelofibrose heeft in het verleden ruxolitinib heeft ingenomen maar niet met de behandeling kon doorgaan vanwege bijwerkingen, of als uw myelofibrose niet meer reageerde op ruxolitinib.

Groep 2: De deelnemers in groep 2 worden behandeld met het onderzoeksgeneesmiddel in combinatie met ruxolitinib. Als u myelofibrose heeft en momenteel een stabiele dosis ruxolitinib inneemt, maar uw myelofibrose reageert er niet voldoende op, komt u mogelijk in aanmerking voor deze groep en wordt u behandeld met uw huidige dosis ruxolitinib in combinatie met het onderzoeksgeneesmiddel.

Groep 3: De deelnemers in groep 3 worden ook behandeld met het onderzoeksgeneesmiddel en met ruxolitinib. Als myelofibrode heeft en nooit bent behandeld met momenteel beschikbare geneesmiddelen, zoals ruxolitinib, komt u mogelijk in aanmerking voor indeling in deze groep.

Groep 4: De deelnemers in groep 4 worden behandeld met alleen het onderzoeksgeneesmiddel. U komt mogelijk in aanmerking voor deze groep als essentiële thrombocytemie heeft en u in het verleden hydroxyureum heeft ingenomen maar niet met de behandeling kon doorgaan vanwege bijwerkingen, of als uw essentiële thrombocytemie meer reageerde op hydroxyureum.

Op basis van uw specifieke gezondheidstoestand zal uw onderzoeksarts u laten weten voor welke groep u het meest geschikt bent.

Uw onderzoeksarts zal uw behandelplan met u bespreken en u vertellen wanneer u beoordelingen en procedures binnen uw specifieke behandelplan heeft of hiervoor lang moet komen. Uw dosis van het onderzoeksgeneesmiddel kan tijdens het onderzoek gelijk blijven of worden verhoogd, afhankelijk van of u al dan niet bijwerkingen krijgt. Als u bijwerkingen krijgt, kan uw onderzoeksarts besluiten om de hoeveelheid onderzoeksgeneesmiddel die u inneemt, te verlagen. De onderzoeksarts kan ook besluiten om het onderzoeksgeneesmiddel tijdelijk of helemaal te stoppen vanwege bijwerkingen. U kunt uw onderzoeksarts vragen welke dosis van het onderzoeksgeneesmiddel u in dit onderzoek zult krijgen.

De behandelingsperiode bestaat uit meerdere herhalingsperioden van 21 dagen, \*cycli\* genoemd. U bezoekt het ziekenhuis eenmaal per cyclus om de studiemedicatie te ontvangen.

Sommige onderzoekshandelingen die tijdens de screening zijn gedaan, worden herhaald tijdens de cycli. Extra onderzoekshandelingen zijn:

- We vragen u om het formulier \*Algemene indruk van veranderingen van de patiënt\* in te vullen. Opmerking: U kunt worden gevraagd om het symptoomdagboek dagelijks in te vullen als er een elektronisch systeem beschikbaar komt.

- Toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (in combinatie met of zonder ruxolitinib)
- Doornemen van \*Patiëntendagboek medicijngebruik\*
- Beenmergbiopsie (het is noodzakelijk om een nieuw beenmergbiopsie te nemen elke 24 weken na de start van het onderzoek). Opmerking: Na de beenmergbiopsie na 72 weken (cyclus 25 dag 1) kunnen volgende biopsieën worden overwogen elke 48 weken (16 cycli) in overleg met de medische sponsor monitor.
- Een zwangerschapstest zal aan het begin van iedere cyclus worden gedaan

#### Bezoeken

Een onderzoeksmedewerker zal u vertellen wanneer u langs moet komen voor uw onderzoeksbezoeken. U kunt een onderzoeksmedewerker vragen hoelang uw bezoeken zullen duren. We verwachten niet dat u in het ziekenhuis hoeft te blijven tijdens dit onderzoek, tenzij u een bijwerking krijgt en de onderzoeksartsen het veiliger voor u vinden als u in het ziekenhuis blijft.

#### Follow-upcontact(en) of follow-upbezoek(en)

In bepaalde gevallen kan uw onderzoeksarts of een onderzoeksmedewerker na uw laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel u vragen om naar het ziekenhuis terug te komen. Deze follow-up wordt dan gedaan om uw gezondheid en ziektestatus te beoordelen. Uw onderzoeksarts of een onderzoeksmedewerker zal de precieze redenen en het follow-upschema dan aan u toelichten.

#### Einde van de behandeling (End of Treatment, EOT) of Einde van het onderzoek (End of Study, EOS)

Er zal dan het volgende gebeuren:

- Zwangerschapstest
- Beenmergbiopsie (alleen als er geen biopsie is uitgevoerd in de 12 weken ervoor)
- CT-scan (of MRI-scan) om de grootte van de milt en lever te bepalen (alleen als progressieve ziekte niet eerder is gedocumenteerd of, in afwezigheid van gedocumenteerde progressieve ziekte, als geen beelden zijn gemaakt in de 3 weken ervoor)
- U krijgt vragen over uw gezondheid en medicijngebruik (dit bezoek kan telefonisch plaatsvinden)
- Proefpersonen die de behandeling om andere redenen dan de gedocumenteerde ziekteprogressie staken, moeten om de 12 weken follow-upbezoeken bijwonen om de respons te documenteren door middel van beeldvorming, palpatie en transfusievereisten tot aan een nieuwe antikankertherapie of progressie.

Zie bijlage C van het ICF voor een gedetailleerd overzicht van onderzoeksbezoeken en onderzoekshandelingen.

Smartphone met app specifiek v

## Contactpersonen

### Publiek

Constellation Pharmaceuticals

Atlantic Avenue 470, Suite 1401  
Boston MA 02210  
US

### Wetenschappelijk

Constellation Pharmaceuticals

Atlantic Avenue 470, Suite 1401  
Boston MA 02210  
US

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria fase 2 (MF-expansie - Prior JAKi groep 1 en toevoeging aan JAKi groep 2)

Patiënten moeten voldoen aan alle volgende criteria om deel te nemen aan dit onderzoek:

1. Volwassen (leeftijd  $\geq$  18 jaar)
2. Patiënten met een bevestigde diagnose van MF die voldoen aan alle volgende criteria:

- a. Risicocategorie van middenniveau-2 of hoger op het Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)
  - b. Aantal bloedplaatjes  $\geq 75 \times 10^9/l$  zonder ondersteuning door trombopoëtische factoren of transfusies
  - c. ANC  $\geq 1 \times 10^9/l$  zonder ondersteuning door granulocyttaire groeifactoren
  - d. Milt volume van  $\geq 450 \text{ cm}^3$  bij CT of MRI voor cohort 1B en 2B OF RBC TD-transfusieafhankelijk (gedefinieerd als een gemiddelde van  $\geq 2$  eenheden van RBC-transfusies per maand [totaal van  $\geq 6$  RBC-transfusies in 12 weken] vooraf aan deelname) voor cohort 1A en 2A
  - e. Aantal blasten in perifeer bloed van  $< 10\%$
  - f. Ten minste 2 meetbare symptomen (score  $\geq 1$ ) aan de hand van het MFSAF v4.0
  - g. Alleen patiënten uit de monotherapiegroep (groep 1): zijn voorheen behandeld met een JAKi en zijn intolerant, resistent, refractair of hebben geen respons op de JAKi; hebben in de 2 weken voorafgaand aan de start met het onderzoeksmiddel geen JAKi gehad of komen niet in aanmerking voor behandeling met een JAKi
  - h. Alleen patiënten uit de combinatiegroep (groep 2): moeten ten minste 6 maanden met ruxolitinib zijn behandeld en minimaal 8 weken een stabiele ruxolitinib dosis gebruiken (vóór aanvang met het onderzoeksmiddel)
3. ECOG-performancestatus  $\leq 2$
  4. Directe bilirubine in serum  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  (bovengrens van normaal)
  5. Aspartaataminotransferase (ASAT) en alanineaminotransferase (ALAT)  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ . De ASAT en/of ALAT kunnen verhoogd zijn naar  $5 \times \text{ULN}$  als de verhoging redelijkerwijs kan worden toegeschreven aan betrokkenheid van de lever.
  6. Berekende of gemeten creatinineklaring (CrCl)  $\geq 45 \text{ ml/min}$
  7. Patiënten moeten volledig zijn hersteld van een grote operatie en van de acute toxische effecten van eerdere chemotherapie en radiotherapie
  8. Mannelijke en vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen voortbrengen, moeten instemmen met het gebruik van uiterst effectieve anticonceptiemiddelen gedurende 94 dagen na de laatste dosis studiemedicatie voor mannelijke deelnemers en mannelijke partners van vrouwelijke deelnemers en gedurende 184 dagen voor vrouwelijke deelnemers en vrouwelijke partners van mannelijke deelnemers
  9. Patiënten moeten schriftelijk geïnformeerd toestemming geven voor deelname aan dit onderzoek voordat er een onderzoeksprocedure wordt verricht

#### Inclusiecriteria fase 2 (MF-expansie - JAKi Naïve groep 3)

Patiënten moeten voldoen aan alle volgende criteria om deel te nemen aan dit onderzoek:

1. Volwassen (leeftijd  $\geq 18$  jaar)
2. Patiënten met een bevestigde diagnose van MF die voldoen aan alle volgende criteria:
  - a. Risicocategorie van middenniveau-2 of hoger op het DIPSS
  - b. Aantal bloedplaatjes  $\geq 100 \times 10^9/l$  zonder ondersteuning door trombopoëtische factoren of transfusies
  - c. ANC  $\geq 1 \times 10^9/l$  zonder ondersteuning door granulocyttaire groeifactoren

- d. Milt volume van  $\geq 450 \text{ cm}^3$  bij CT/MRI
- e. Aantal blasten in perifeer bloed van  $< 10\%$
- f. Minimaal 2 meetbare symptomen (score  $\geq 3$ ) of een totaalscore van  $\geq 10$  aan de hand van MFSAF v4.0
- g. Eerdere behandeling met JAKi is niet toegestaan
3. ECOG-performancestatus  $\leq 2$
4. Levensverwachting van  $> 24$  weken
5. Directe bilirubine in serum  $\leq 2,0 \times \text{ULN}$
6. ASAT en ALAT  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ . De ASAT en/of ALAT kunnen verhoogd zijn naar  $5 \times \text{ULN}$  als de verhoging redelijkerwijs kan worden toegeschreven aan betrokkenheid van de lever.
7. Berekende en gemeten CrCl  $\geq 45 \text{ ml/min}$
8. Patiënten met een voorgeschiedenis van transfusies moeten een gedocumenteerd transfusieregister hebben gedurende de 12 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel
9. Patiënten moeten volledig zijn hersteld van een grote operatie en van de acute toxische effecten van eerdere chemotherapie en radiotherapie
10. Mannelijke en vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen voortbrengen, moeten tijdens gebruik van de onderzoekstherapie en gedurende 3 maanden na de laatste dosis CPI-0610 instemmen met het gebruik van uiterst effectieve anticonceptiemiddelen
11. Patiënten moeten schriftelijk geïnformeerd toestemming geven voor deelname aan dit onderzoek voordat er een onderzoeksprocedure wordt verricht

#### Fase 2 groep 4 (ET-uitbreiding) inclusiecriteria

De patiënten moeten voldoen aan alle onderstaande criteria om in dit onderzoek te worden geïnccludeerd:

1. Volwassen (leeftijd  $\geq 18$  jaar)
2. Een bevestigde diagnose van ET
3. Hoog-risico ziekte, gedefinieerd als beantwoordend aan ten minste een van de volgende criteria:
  - Leeftijd  $> 60$  jaar
  - Aantal bloedplaatjes  $> 1500 \times 10^9/\text{l}$  (op om het even welk moment tijdens de ziekte van de patiënt)
  - Eerder gedocumenteerde trombose (inclusief voorbijgaande cerebrale ischemie [TIA]), erytromelalgie, of ernstige, recidiverende migraine waarvoor medicatie nodig is, en die vermoedelijk secundair is aan de MPN) hetzij na de diagnose hetzij binnen 10 jaar voorafgaand aan de diagnose en beschouwd als ziektegerelateerd
  - Eerdere bloeding gerelateerd aan ET
  - Diabetes of hoge bloeddruk waarvoor farmacologische behandeling nodig is gedurende  $> 6$  maanden
4. Heeft ten minste 2 symptomen met een gemiddelde score  $\geq 3$  over de periode van 7 dagen voorafgaand aan cyclus 1 dag 1 of een gemiddelde totale score van  $\geq 15$  over de periode van 7 dagen voorafgaand aan cyclus 1 dag 1 op basis van het MPN-SAF

5. Bloedplaatjes  $> 600 \times 10^9/l$
6. Resistent of intolerant voor HU
7. ECOG performance status  $\leq 2$
8. Levensverwachting  $> 24$  weken
9. ANC  $\geq 1 \times 10^9/l$  in afwezigheid van groeifactoren
10. Direct bilirubine in serum  $< 2,0 \times \text{ULN}$
11. AST en ALT  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
12. Berekende of gemeten creatinineklaring  $\geq 45 \text{ ml/min}$
13. De patiënten moeten volledig hersteld zijn van grote operaties en van de acute toxische effecten van eerdere chemotherapie en radiotherapie
14. Vruchtbare mannelijke en vrouwelijke patiënten moeten instemmen met het gebruik van zeer effectieve anticonceptiemethoden
15. Patiënten moeten schriftelijke geïnformeerde toestemming voor deelname aan dit onderzoek geven vóór de uitvoer van enige onderzoeksgerelateerde procedures.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Exclusiecriteria fase 2 (MF-expansie - Prior JAKi groep 1 en toevoeging aan JAKi groep 2)

Patiënten die voldoen aan een of meer van de volgende criteria mogen niet deelnemen aan dit onderzoek;

1. Uitsluitend patiënten in cohort 1B en 2B: patiënten met voorafgaande splenectomie
2. Uitsluitend patiënten in cohort 1B en 2B: patiënten die binnen 3 maanden vóór aanvang met het onderzoeksmiddel een bestraling van de milt hebben gehad
3. Huidige bekende actieve of chronisch infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B of hepatitis C.
4. Patiënten met een actieve klinisch significante infectie komen niet in aanmerking voor inschrijving tot herstel gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel
5. Patiënten met anemie vanwege ijzergebrek, B12- en folaatgebrek, hemolytische anemie of infectie
6. Serumferritinespiegel  $<$  ondergrens van normaal (LLN), volgens de normen van de instelling
7. Patiënt met een groot bloedingsvoorval met verlaging van de hemoglobine van  $\geq 2 \text{ g/dl}$  tot gevolg of leidend tot transfusie van  $\geq 2$  eenheden geconcentreerde rode bloedcellen in de laatste 6 maanden voorafgaand aan registratie
8. Patiënten met Child-Pugh-klasse B of C
9. Verstoring van de GI-functie of een GI-aandoening die de absorptie van orale CPI-0610 en/of ruxolitinib aanzienlijk kan veranderen, bijv. ongecontroleerde misselijkheid, braken of diarree  $> \text{CTCAE}$  graad 1

10. Verslechterde hartfunctie of klinisch significante hartaandoeningen, waaronder een van de volgende:
- a. Acuut myocardinfarct of instabiele angina pectoris  $\leq$  6 maanden vóór aanvang van het gebruik van het onderzoeksmiddel
  - b. QTcF  $>$  500 msec op de ECG voor de screening
  - c. Ongecontroleerde klinisch significante hartritmestoornissen
- Merk op dat patiënten met een voorgeschiedenis van coronairlijden en revascularisatie niet zijn uitgesloten
11. Aanhoudende ongecontroleerde hypertensie ondanks maximale antihypertensieve behandeling
12. Een andere gelijktijdig aanwezige ernstige en/of ongecontroleerde bijkomende medische aandoening die naar oordeel van de onderzoeker deelname aan het onderzoek of analyse van onderzoeksgegevens nadelig kan beïnvloeden.
13. Systemische antikankerbehandeling (behalve ruxolitinib voor de combinatiegroep [groep 2]; zie inclusie criterium nr. 2) anders dan hydroxyurea en anagrelide minder dan 2 weken (of 5 halfwaardetijden, naargelang wat langer is) vóór de eerste dosis CPI-0610.
14. Een onderzoeksmiddel minder dan 2 weken (of 5 halfwaardetijden, naargelang wat langer is) vóór de eerste dosis CPI-0610
15. Eerdere behandeling met een BET-remmer
16. Hematopoëtische groeifactor (granulocytair groeifactor, erytropoëse-stimulerend middel, trombopoëtine-mimeticum) of androgene steroïden minder dan 4 weken vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel
17. Patiënten in de combinatiegroep (groep 2) die een behandeling krijgen met fluconazol.
18. Systemische corticosteroïden in dagelijkse doses  $\geq$  10 mg orale prednison of gelijkwaardig binnen 2 weken vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel.
19. Vrouwen die borstvoeding geven of zwangere vrouwen, zoals gedocumenteerd op basis van een beta human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) zwangerschapstest op serum die duidt op een zwangerschap, afgenomen binnen 72 uur voorafgaand aan de eerste dosis CPI-0610..
20. Patiënten die niet bereid of niet in staat zijn om dit onderzoeksprotocol na te leven.

#### Exclusiecriteria fase 2 (MF-expansie - JAKi Naïve groep 3)

Patiënten die voldoen aan een of meer van de volgende criteria mogen niet deelnemen aan dit onderzoek:

1. Eerdere behandeling met een BET-remmer
2. Patiënten met een voorafgaande splenectomie
3. Patiënten die binnen 3 maanden vóór de start met het onderzoeksmiddel een bestraling van de milt hebben gehad
4. Momenteel bekende actieve of chronische infectie met hiv, hepatitis B of hepatitis C.
5. Patiënten met een actieve klinisch significante infectie komen niet in aanmerking voor inschrijving tot herstel gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel

6. Patiënten met anemie vanwege ijzergebrek, B12- en folaatgebrek, hemolytische anemie of infectie
7. Serumferritinespiegel < LLN, volgens de normen van de instelling
8. Patiënt met een groot bloedingsvoorval met verlaging van de Hgb van  $\geq 2$  g/dl tot gevolg of leidend tot transfusie van  $\geq 2$  eenheden geconcentreerde rode bloedcellen in de laatste 6 maanden voorafgaand aan registratie
9. Patiënten met Child-Pugh-klasse B of C
10. Verstoring van de GI-functie of een GI-aandoening die de absorptie van orale CPI-0610 en/of ruxolitinib aanzienlijk kan veranderen, bijv. ongecontroleerde misselijkheid, braken of diarree > CTCAE graad 1
11. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie of patiënten met overgevoeligheid voor een bestanddeel in de formulering van ruxolitinib
12. Patiënten met of doorgemaakte PML
13. Verslechterde hartfunctie of klinisch significante hartaandoeningen, waaronder een van de volgende:
  - a. Acuut myocardinfarct of instabiele angina pectoris  $\leq 6$  maanden vóór aanvang van het gebruik van het onderzoeksmiddel
  - b. QTcF > 500 msec op de ECG voor de screening
  - c. Ongecontroleerde klinisch significante hartritmestoornissen
14. Aanhoudende ongecontroleerde hypertensie ondanks maximale antihypertensieve behandeling
15. Een andere gelijktijdig aanwezige ernstige en/of ongecontroleerde bijkomende medische aandoening die naar oordeel van de onderzoeker deelname aan het onderzoek of analyse van onderzoeksgegevens nadelig kan beïnvloeden..
16. Systemische antikankerbehandeling anders dan hydroxyurea en anagrelide minder dan 2 weken (of 5 halfwaardetijden, naargelang wat langer is) vóór de eerste dosis CPI-0610.
17. Een onderzoeksmiddel minder dan 2 weken (of 5 halfwaardetijden, naargelang wat langer is) vóór de eerste dosis CPI-0610.
18. Hematopoëtische groeifactor of androgene steroïden minder dan 4 weken vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel.
19. Patiënten die behandeld worden met fluconazol of die een krachtige CYP3A4-remmer of -inductor hebben gekregen binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel.
20. Systemische corticosteroïden in dagelijkse doses  $\geq 10$  mg orale prednison of gelijkwaardig binnen 2 weken vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel.
21. Vrouwen die borstvoeding geven of zwangere vrouwen, zoals gedocumenteerd op basis van een  $\beta$ -hCG zwangerschapstest op serum die duidt op een zwangerschap, afgenomen binnen 72 uur voorafgaand aan de eerste dosis CPI-0610..
22. Patiënten die niet bereid of niet in staat zijn om dit onderzoeksprotocol na te leven

#### Fase 2 groep 4 (ET-uitbreiding) exclusiecriteria

Patiënten die voldoen aan één of meer van de onderstaande criteria worden niet geïnccludeerd in het onderzoek:

1. Eerdere behandeling met een BET-remmer

2. Huidige bekende actieve of chronische infectie met hiv, hepatitis B, of hepatitis C.
3. Patiënten met actieve klinisch significante infectie komen niet in aanmerking voor opname in het onderzoek tot ze hersteld zijn gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
4. Patiënten met levercirrose van Child-Pugh-klasse B of C
5. Verminderde gastro-intestinale functie of GI aandoening die de absorptie van CPI-0610 aanzienlijk kan wijzigen, inclusief alle niet opgeloste misselijkheid, braken, of diarree > CTCAE graad 1.
6. Verminderde hartfunctie of klinisch significante hartaandoeningen, waaronder de volgende:
  - Acuut myocardinfarct of onstabiele angina pectoris  $\leq$  6 maanden voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel
  - QTcF > 500 msec op de ECG bij screening
  - Ongecontroleerde klinisch significante hartritmestoornis (patiënten met ritme-gecontroleerde atriumfibrillatie zijn niet uitgesloten)
7. Aanhoudende ongecontroleerde hypertensie ondank

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Beëindigd             |
| (Verwachte) startdatum: | 24-06-2019            |
| Aantal proefpersonen:   | 12                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|           |              |
|-----------|--------------|
| Soort:    | Geneesmiddel |
| Merknaam: | Pelabresib   |

Generieke naam: CPI-0610 monohydrate

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 06-11-2018  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 01-04-2019  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 08-05-2019  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 09-05-2019  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 13-06-2019  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 24-06-2019  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 03-07-2019  
Soort: Amendement

|                     |                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 15-07-2019                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 14-08-2019                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 07-11-2019                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 19-12-2019                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 22-01-2020                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 06-02-2020                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 04-05-2020                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |

|                     |                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 15-05-2020                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 20-05-2020                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 03-06-2020                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 28-01-2021                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 12-02-2021                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 04-04-2021                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 22-04-2021                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 01-08-2021                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit                                      |

Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-12-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-01-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-06-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-11-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-12-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2024

|                        |                                                                                         |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Soort:                 | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie:    | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO Datum: | 15-02-2024                                                                              |
| Soort:                 | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie:    | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO Datum: | 28-03-2024                                                                              |
| Soort:                 | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie:    | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO Datum: | 26-04-2024                                                                              |
| Soort:                 | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie:    | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO Datum: | 14-11-2024                                                                              |
| Soort:                 | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie:    | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO Datum: | 11-12-2024                                                                              |
| Soort:                 | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie:    | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |

## 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            | EUCTR2018-000579-34-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT02158858            |
| CCMO               | NL67485.068.18         |