

Een fase 1/2, open-label, 2-armige studie ter evaluatie van BLU-263 als monotherapie en in combinatie met azacitidine, bij patiënten met hematologische maligniteiten met de KIT-mutatie

Gepubliceerd: 30-11-2022 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510144-20-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het huidige onderzoek beoogt de preliminaire veiligheid en werkzaamheid van BLU-263 te beoordelen bij patiënten met AdvSM,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53678

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AZURE: Onderzoek van BLU-263 bij Advanced SM

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

Ernstige systemische mastocytose, Mestcelziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Blueprint Medicines Corporation

Overige ondersteuning: Blueprint Medicines

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Azacitidine, BLU-263, Ernstige Systemische Mastocytose, KIT D816V mutatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Monotherapie (Arm 1):

Deel 1 (dosisescalatie):

Primaire doelstelling:

- Bepalen van de RD voor BLU-263-monotherapie.

Primaire eindpunten:

- De RD wordt voornamelijk bepaald door het aantal dosisbeperkende toxiciteit (DLT's) in de eerste 28 dagen van de behandeling met BLU-263-monotherapie.

Deel 2 (dosisescalatie en uitbreiding):

Primaire doelstellingen:

- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BLU-263-monotherapie
- Beoordelen van de klinische werkzaamheid van BLU-263, gegeven als monotherapie met de RD aan patiënten met AdvSM.

Primaire eindpunten:

- Veiligheidsprofiel van BLU-263, te beoordelen op basis van type, frequentie, ernst, timing en verband met het onderzoeksmiddel van AE's of SAE's, en veranderingen in vitale functies, ECG's en veiligheidslaboratoriumtests.
- Zuiver pathologisch responspercentage voor SM bij geselecteerde KIT-remmer-naïeve patiënten.

Combinatie (Arm 2):

Deel 1 (dosisescalatie):

Primaire doelstellingen:

- Bepalen van de AD voor BLU-263 in combinatie met azacitidine bij patiënten met SM-AHN.
- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BLU-263 in combinatie met azacitidine.

Primaire eindpunten:

- De AD wordt voornamelijk bepaald door het aantal DLT's (gedurende 28 dagen vanaf dag 15 van C1 of dag 15 van C2) met BLU-263 in combinatie met azacitidine.
- Veiligheidsprofiel van BLU-263, te beoordelen op basis van type, frequentie, ernst, timing en verband met het onderzoeksmiddel van AE's of SAE's, en veranderingen in vitale functies, ECG's en veiligheidslaboratoriumtests.

Deel 2 (dosisescalatie en uitbreiding):

Primaire doelstelling:

- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BLU-263 in combinatie met azacitidine.

Primaire eindpunten:

- Veiligheidsprofiel van BLU-263, te beoordelen op basis van type, frequentie, ernst, timing en verband met het onderzoeksmiddel van AE's of SAE's, en veranderingen in vitale functies, ECG's en veiligheidslaboratoriumtests.

Secundaire uitkomstmaten

Monotherapie (Arm 1):

Dosisescalatie en uitbreiding:

Secundaire doelstellingen:

- Beoordelen van de ORR
- Karakteriseren van het PK-profiel van BLU-263 bij toediening als monotherapie
- Bepalen van de algehele overleving (overall survival, OS) van patiënten met AdvSM behandeld met BLU-263
- Beoordeling van aanvullende maatstaven voor klinische werkzaamheid van BLU-263 bij toediening als monotherapie

Secundaire eindpunten:

- Algeheel responspercentage voor AdvSM, met behulp van mIWG-MRT-ECNM
- Farmacokinetische parameters van BLU-263, waaronder C_{max}, T_{max}, AUC₀₋₂₄,

Vz/F, t^* , CL/F, en accumulatie ratio

- Algehele overleving.
- Tijd tot respons, DOR en PFS
- Percentage patiënten dat stamceltransplantatie ondergaat

Combinatie (Arm 2):

Dosisescalatie en uitbreiding:

Secundaire doelstellingen:

- Beoordelen van de ORR
- Beoordelen van de PPR voor SM van BLU-263 in combinatie met azacitidine.
- Beoordelen van de PK van BLU-263 en azacitidine bij toediening alleen en in combinatie.

Secundaire eindpunten:

- Algeheel responspercentage voor SM, met behulp van mIWG-MRT- ECNM
- Zuiver pathologisch responspercentage voor SM
- Farmacokinetische parameters van BLU-263 en azacitidine, waaronder C_{max},

T_{max}, AUC₀₋₂₄, Vz/F, t^* , CL/F en accumulatie ratio

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Systemische mastocytose is een zeldzaam, debilerend, klonaal mestcel neoplasma dat bij ~95% van de gevallen gedreven wordt door de KIT D816V-mutatie en dat leidt tot de abnormale activering en accumulatie van mestcellen.

Deze KIT-mutatie leidt tot onbeheersbare proliferatie en activering van mestcellen, wat zich vaak presenteert als aggregaten in huid, BM, milt, lever, maag-darmkanaal en andere organen. Systemische mastocytose kan worden geassocieerd met debilerende en mogelijk levensbedreigende symptomen, waaronder onvoorspelbare anafylaxie, maculopapulaire huidlaesies, pruritis, diarree, cognitieve stoornissen, vermoeidheid en botpijn. Deze symptomen hebben een ernstig negatieve impact op de kwaliteit van leven van de patiënt: fysiek, emotioneel en psychosociaal. De KIT D816V-mutatie wordt beschouwd als een belangrijk therapeutisch doel in SM.

Net zoals andere hematologische ziekten met een pathogene aandrijvende mutatie, zoals chronische myeloïde leukemie, heeft SM een gradatie van ernst dat wordt gekenmerkt door zeer symptomatische potentieel levensbedreigende (indolente en smeulende vormen) tot fulminante leukemie, die allemaal de oorspronkelijke mutatie blijven bevatten.

Systemische mastocytose kan ruwweg worden verdeeld in gevorderde SM (advanced SM) en niet-gevorderde SM (non-advanced SM), die beide gekenmerkt worden door onbeheersbare proliferatie en activering van mestcellen, wat zich vaak presenteert als aggregaten in huid, BM, milt, lever, maag-darmkanaal en andere organen. Ongeveer 10% tot 20% van patiënten voldoet aan de criteria van gevorderde SM (ASM, SM-AHN en MCL); de rest heeft niet-gevorderde SM.

Er blijft een on vervulde medische behoefte bij patiënten met AdvSM, waaronder patiënten met SM-AHN met hoog en zeer hoog risico, aan een selectieve en gerichte KIT D816V-therapie met minimale hersenpenetratie die veilig kan worden gecombineerd met HMA's. BLU-263 is een krachtige, selectieve, kleine-molecuulremmer van exon 17 gemuteerde KIT. Het heeft een hoge in vitro potentie getoond in zowel de biochemische ($K_d = 0,24 \text{ nM}$) als cellulaire ($IC_{50} = 4,3 \text{ nM}$) omgeving. BLU-263 heeft een hoge mate van selectiviteit voor KIT D816V in vergelijking met andere kinasen en heeft een beperkt hersenpenetratiepotentieel. BLU-263 is ook een substraat van P-gp en ABCG2 en een remmer van ABCG2, die alle de blootstelling van de hersenen aan BLU-263 verder kunnen verminderen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510144-20-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het huidige onderzoek beoogt de preliminaire veiligheid en werkzaamheid van BLU-263 te beoordelen bij patiënten met AdvSM, inclusief patiënten met SMA-AHN met hoog risico en zeer hoog risico bij wie HMA's en met name azacitidine de

standaardzorg zijn. Dosisescalatie bepaalt de aanbevolen dosis (AD) voor BLU-263-monotherapie (arm 1) en voor BLU-263 toegediend in combinatie met azacitidine (arm 2) voor de behandeling van AdvSM. Het onderzoek beoordeelt tevens de klinische werkzaamheid aan de hand van de zuiver pathologische respons (PPR voor de monotherapie-arm) en aangepaste criteria van de International Working Group (IWG) (voor de combinatiearm). De farmacokinetiek (PK) en het farmacodynamisch profiel van BLU-263 en van azacitidine worden ook gekarakteriseerd bij toediening aan patiënten met AdvSM als monotherapie (arm 1) en in combinatie (arm 2).

Onderzoeksopzet

Dit is een internationaal fase 1/2, open-label, 2-armig onderzoek voor het beoordelen van de antitumoractiviteit, veiligheid, verdraagbaarheid, PK en farmacodynamiek van BLU-263, een oraal toegediende, zeer krachtige en selectieve remmer van de KIT D816V-mutatie, als monotherapie en in combinatie met azacitidine bij volwassen patiënten met AdvSM.

Het onderzoek omvat 2 armen:

- Arm 1: beoordeling van BLU-263-monotherapie, dagelijks gedurende een cyclus van 28 dagen, bij patiënten met AdvSM
- Arm 2: beoordeling van BLU-263 in combinatie met azacitidine (75 mg/m²/dag op dag 1-7 of op dag 1-5 plus dag 8 en 9 van elke 28-daagse behandelcyclus) bij patiënten met SM-AHN met hoog risico en zeer hoog risico.

Het onderzoek wordt uitgevoerd in 2 delen: dosisescalatie en dosisuitbreiding. Dosisescalatie omvat cohortgebaseerde dosisescalatie van BLU-263-monotherapie om de AD van BLU-263 als monotherapie dosisuitbreiding (arm 1) te bepalen. Dosisescalatie in arm 2 zal pas beginnen met het inschrijven van patiënten nadat 1 of meer dosisniveaus van BLU-263-monotherapie door de SRC als veilig zijn aangemerkt. Maximaal 1/3 van de patiënten in de dosisescalatiecohort mag eerder met een selectieve KIT-remmer behandeld zijn.

Inschrijving voor elk cohort, dosisescalatie, de-escalatie en dosiseliminatie volgen Bayesiaanse optimale intervalontwerpregels (tabel 10) met een streefwaarde voor dosisbeperkende toxiciteit (DLT) van 30%. Afhankelijk van het zichtbaar wordende veiligheids- en werkzaamheidsprofiel kan de AD voor beide armen worden gekozen zonder de MTD te identificeren.

Beslissingen over dosisescalatie zullen worden genomen door de veiligheidsbeoordelingscommissie, bestaande uit het medisch onderzoeksteam van de opdrachtgever en de onderzoekers, op basis van een beoordeling van alle relevante, beschikbare gegevens, en niet uitsluitend op basis van DLT-informatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksbehandelingen: In de monotherapiearm moet BLU-263 eenmaal daags worden toegediend gedurende 28 dagen van elke cyclus. In de combinatiearm wordt azacitidine toegediend op D1-7 of D1-5 en D8-9 van elke cyclus van 28 dagen. Afhankelijk van het aantal bloedplaatjes tijdens de eerste 3 cycli kan BLU-263 worden toegediend op D15-28 van elke cyclus van 28 dagen. Vanaf C4 kan als het aantal bloedplaatjes aan het einde van een bepaalde cyclus $> 75 \times 10^9/l$ is BLU-263 continu worden toegediend in volgende cycli. Wekelijks onderzoeken van de bloedplaatjes en bijbehorende laboratoriumonderzoeken moeten worden uitgevoerd tijdens de eerste en tweede cyclus van continue BLU-263-dosering. BLU-263 moet worden gegeven middels orale toediening met een glas water van 240 ml en met een maaltijd die gebruikelijk is voor de patiënt. Patiënten moeten worden geïnstrueerd de capsules in hun geheel door te slikken. Het heeft de voorkeur dat het medicijn elke dag ongeveer op hetzelfde tijdstip wordt ingenomen. Als een patiënt overgeeft tijdens of na het innemen van BLU-263, is herdosering niet toegestaan tot de volgende geplande dosis.

Inschatting van belasting en risico

Op basis van de resultaten van 29 patiënten met ISM, zijn de volgende bijwerkingen vaker voorgekomen bij patiënten die BLU-263 ontvangen vergeleken met patiënten die een placebo toegediend krijgen.

Bijwerkingen die zich bij meer dan één patiënt en vaker dan met een placebo voordeden:

- Hoofdpijn (7 patiënten)
- Urineweginfectie (3 patiënten)
- Gewrichtspijn (6 patiënten)
- Afwijkend bloedonderzoek (2 patiënten)
- COVID-19-besmetting (6 patiënten)
- Botpijn (2 patiënten)
- Afwijkingen in leverfunctietesten (4 patiënten)
- Blaasontsteking (2 patiënten)
- Diarree (5 patiënten)
- Gezwollen oogleden (2 patiënten)
- Gezwollen benen (4 patiënten)
- Laag aantal witte bloedlichaampjes (2 patiënten)
- Gebrek aan energie/vermoeidheid (4 patiënten)
- Spierpijn (2 patiënten)
- Rugpijn (3 patiënten)
- Uitslag (2 patiënten)
- Misselijkheid (3 patiënten)

De meeste bijwerkingen die gemeld werden, waren mild van aard. Vijf patiënten meldden bijwerkingen die matig van aard waren:

- Laag aantal witte bloedlichaampjes
- Ernstige, mogelijk levensbedreigende, allergische reactie
- Schimmelinfectie in de keel
- Hoge bloeddruk
- Nierfalen

Bijwerkingen die u kunt krijgen van de testen tijdens het onderzoek

U kunt ook last krijgen van bijwerkingen van de testen tijdens het onderzoek, zoals de volgende:

- Bloedafname: door een bloedafname kan een blauwe plek ontstaan op de plek waar de naald in de huid gaat. U kunt flauwvallen en in zeldzame gevallen kan een infectie optreden.
- Bloeddruk: de bloeddrukband die wordt gebruikt om uw bloeddruk te meten, kan vervelend voelen of een blauwe plek veroorzaken op uw bovenarm.
- Hartfilmpje (ecg:) bij het ecg worden er plakkers op de huid gekleefd. De huid kan wat rood worden of geïrriteerd raken als u een reactie krijgt op de gebruikte kleefstof.
- CT-, MRI- en DEXA-scans: er is een kleine kans dat u een allergische reactie krijgt op de stof die wordt geïnjecteerd bij het maken van de scan. Deze stof is een soort kleurstof waardoor bepaalde delen van het lichaam tijdens het scanproces beter zichtbaar zijn. Daarnaast is er altijd een klein risico door de blootstelling aan de lage niveaus van röntgenstraling die voor een CT-scan en een DEXA-scan worden gebruikt. Het risico van de röntgenstralen is echter meestal zeer laag in vergelijking met het potentiële nut van de test.
- Biopsie (bot en andere organen): vaak voorkomende bijwerkingen van een biopsie zijn een lichte bloeding op het moment van de ingreep, pijn op de plaats van de biopsie, die behandeld kan worden met normale pijnstillers, en een blauwe plek. In zeldzame gevallen kan er een infectie optreden.

Contactpersonen

Publiek

Blueprint Medicines Corporation

Sidney Street 45
Cambridge MA 02139
US

Wetenschappelijk

Blueprint Medicines Corporation

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)

Alle patiënten:

1. De patiënt is ≥ 18 jaar oud op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.
2. De patiënt heeft een prestatiestatus volgens de Eastern Cooperative Oncology Group van 0-2.
3. Patiënt, of wettelijke voogd indien toegestaan door lokale regelgevende instanties, geeft geïnformeerde toestemming om deel te nemen aan het onderzoek.
4. De patiënt moet een nieuwe BM-biopsie ondergaan of kan archiefweefsel gebruiken indien binnen 56 dagen voorafgaand aan C1D1 verkregen.
5. Patiënten die in de voorafgaande 12 weken antineoplastische therapie hebben gekregen, moeten de behandeling hebben gestaakt vanwege ziekteprogressie, refractaire ziekte, gebrek aan werkzaamheid of onverdraagbaarheid.
6. Patiënt moet bereid zijn om vervolgbiopten te ondergaan van BM en andere aangetaste organen om de respons te documenteren.
7. Patiënten die zijn behandeld met 1 eerdere selectieve KIT-remmer (zoals avapritinib of CGT9486) worden in het onderzoek toegelaten na bevestiging van KIT D816V-mutatie en met schriftelijke toestemming van de opdrachtgever. Patiënten die zijn gestopt met de behandeling met een eerdere selectieve KIT-remmer vanwege een ernstige AE waarvan werd gedacht dat deze verband hield met eerdere behandeling, komen niet in aanmerking voor deelname aan het onderzoek.

Arm 1 (Monotherapie):

10 - Een fase 1/2, open-label, 2-armige studie ter evaluatie van BLU-263 als monother ... 6-05-2025

A1_1. Voor arm 1 moeten patiënten 1 van de volgende AdvSM-diagnoses hebben, gebaseerd op diagnosecriteria van de WHO. Vóór de inschrijving moet de diagnose van AdvSM bevestigd zijn op basis van de BM-beoordeling door het centraal pathologisch laboratorium:

- a. Agressieve SM.
- b. Systemische mastocytose-AHN die naar het oordeel van de onderzoeker niet wordt beschouwd als een kandidaat voor HMA-monotherapie. Incidentele indolente, laaggradige lymfoïde AHN's (bijv. chronische lymfatische leukemie) waarvoor geen behandeling nodig is, komen in aanmerking.
- c. Mestcelleukemie, inclusief diagnoses met een AHN-component, waarvoor geen C-bevinding nodig is.
- d. Na overleg met de opdrachtgever kunnen andere recidiverende of refractaire hematologische neoplasmata met bewijs van afwijkende KIT of PDGFR in aanmerking komen voor inschrijving (bijv. patiënten met chronische myeloïde neoplasmata, waaronder subvarianten van MDS/MPN, die activerende KIT exon 17 mutaties bevatten, maar niet voldoen aan de diagnostische criteria van SM-AHN en patiënten met myeloïde/lymfoïde neoplasmata met PDGFRa/b fusiegenen en mutaties die resistentie tegen imatinib veroorzaken, zoals T674I of D842V).

Arm 2 (combinatietherapie):

A2_1. Voor arm 2 moeten patiënten 1 van de volgende SM-AHN-diagnoses hebben, gebaseerd op diagnosecriteria van de WHO. Diagnose van de AHN-component van SM-AHN moet bevestigd zijn op basis van de BM-beoordeling van het centrale pathologische laboratorium:

- a. Chronische myelomonocytair leukemie 2 (conform WHO 2016)
- b. MDS met hoog of zeer hoog risico (conform IPSS-R-score).
- c. Versnelde diagnosefase myelodysplastisch syndroom/MPN gedefinieerd aan de hand van aantal blasten > 10% in BM OF perifeer bloed, zonder te voldoen aan de diagnosecriteria van AML
- d. Myelodysplastisch syndroom met overmatige blasten-2 (10-19% in BM of 5-19% in perifeer bloed) (conform WHO 2016)
- e. Complex karyotype of ≥ 3 nadelige risicomutaties (volgens de IPSS-R cytogene prognostische groepen van Slecht of Zeer Slecht)
- f. Na overleg met de opdrachtgever en in overleg met de Response Assessment Committee (RAC) waar nodig, kunnen hematologische neoplasmata met een sterke reden om de combinatiebehandeling van BLU-263 en HMA te overwegen, in aanmerking komen voor inschrijving (bijv. patiënten met chronische myeloïde neoplasmata, waaronder subvarianten van MDS/MPN die activerende KIT exon 17 mutaties bevatten, maar niet voldoen aan de diagnostische criteria van SM-AHN en patiënten met myeloïde/lymfoïde neoplasmata met PDGFRa/b fusiegenen en mutaties die resistentie tegen imatinib veroorzaken, zoals T674I of D842V). De RAC zal achteraf de geschiktheid voor deelname van ingeschreven patiënten tijdens de studie beoordelen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle patiënten:

1. Diagnose van een maligniteit met het Philadelphia-chromosoom.
2. Acute myeloïde leukemie
3. De patiënt wordt behandeld met corticosteroïden en de dosis is niet ≥ 7 dagen stabiel geweest. Dit exclusie criterium is niet van toepassing als de ziekte van een patiënt progressief is en de inschrijving van de patiënt voor het onderzoek omwille van de veiligheid wordt uitgesteld om de steroïdendosis te stabiliseren, en het in het belang van de patiënt is om snel voor het onderzoek te worden ingeschreven. In dergelijke gevallen kunnen patiënten in aanmerking komen voor inschrijving na goedkeuring door de medisch monitor van de opdrachtgever.
4. In de 14 dagen voorafgaand aan de inschrijving heeft de patiënt een antineoplastische therapie (waaronder midostaurine, avapritinib en andere tyrosinekinaseremmers [TKI's]) of een onderzoeksmiddel ontvangen. Voordat bij de screening de BM-biopsie wordt verricht, moeten tenminste 28 dagen zijn verstreken sinds de laatste dosis cladribine, interferon alfa, gepegyleerd interferon en behandeling met antilichamen (bijv. brentuximab, vedotin). Indien men op de onderzoekslocatie niet zeker is van de juiste wash-outperiode voor een specifiek geneesmiddel, moet men de medisch monitor raadplegen.
5. De patiënt heeft hydroxyurea gekregen binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis BLU-263.
6. Een van de volgende afwijkingen in laboratoriumwaarden bij de laatste laboratoriumbeoordeling binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel:
 - a. Alanine-aminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) $> 3 \times$ de bovengrens van normaal (ULN); $> 5 \times$ ULN indien dit samenhangt met een klinisch vermoeden van leverinfiltratie door mastocytose of een andere ziekte waarvoor de patiënt zich voor het onderzoek heeft ingeschreven.
 - b. Totaal bilirubine $> 1,5 \times$ ULN; $> 3 \times$ ULN indien dit samenhangt met leverinfiltratie door de ziekte onder behandeling of als er sprake is van het syndroom van Gilbert. (In het geval van het syndroom van Gilbert, zou een waarde van direct bilirubine $> 2,0$ ULN aanleiding zijn voor exclusie.)
 - c. Geschatte (formule van Cockcroft-Gault) of gemeten creatinineklaring < 40 ml/min.
 - d. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $< 0,5 \times 10^9/l$.
7. De patiënt is eerder met HMA behandeld (bijv. azacitidine, decitabine) voor de huidige diagnose.
8. Op het moment van inschrijving mag de patiënt, naar de mening van de onderzoeker, niet in aanmerking komen voor allogene hematopoëtische stamceltransplantatie. Patiënten die na cytoreductie tijdens het onderzoek in aanmerking komen voor transplantatie, komen echter wel in aanmerking voor deelname.

9. De patiënt heeft binnen 14 dagen vóór de BM-biopsie bij de screening radiotherapie ondergaan. Voorafgaande radiotherapie ter verlichting van specifieke ziektegebieden (bijv. een botlaesie) kan worden toegestaan met schriftelijke goedkeuring van de medische monitor van de opdrachtgever.
10. De patiënt is behandeld met een hematopoëtische groeifactor (met uitzondering van erythropoëtine) binnen 14 dagen vóór de BM-biopsie bij de screening, of heeft groeifactoren nodig om het aantal neutrofielen of bloedplaatjes op peil te houden. Patiënten die een onderhoudsdosis erythropoëtine gebruiken, van wie het hemoglobine stabiel is en van wie de dosis erythropoëtine in de voorafgaande 28 dagen niet is gewijzigd, mogen aan het onderzoek deelnemen.
11. De patiënt is eerder behandeld met > 1 selectieve KIT-remmer (eg: avapritinib of CGT9486).
12. Patiënten die eerdere behandeling met een selectieve KIT-remmer staakten vanwege een ernstige AE waarvan werd gedacht dat deze verband hield met de eerdere behandeling, komen niet in aanmerking voor deelname aan het onderzoek.
13. De patiënt moet gelijktijdig worden behandeld met een geneesmiddel dat een sterke remmer, sterke inductor of matige inductor van CYP3A4 is.
14. De patiënt heeft een grote chirurgische ingreep ondergaan binnen 14 dagen voor de eerste dosis onderzoeksmiddel. Kleine chirurgische ingrepen zoals het plaatsen van een centrale veneuze katheter, een beenmergbiopsie en het plaatsen van een voedingssonde worden niet beschouwd als grote chirurgische ingrepen en kunnen binnen de periode van 14 dagen worden uitgevoerd.
15. Voorgeschiedenis van een andere primaire maligniteit waarvan de diagnose is gesteld of die behandeling vereiste binnen 1 jaar voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel. Van de limiet van 1 jaar zijn vrijgesteld: volledig gereseceerde basaalcel- en plaveiselcelcarcinoom van de huid, curatief behandeld gelokaliseerd prostaatcarcinoom, gastro-intestinale stromale tumor en volledig gereseceerd carcinoma in situ, op welke plaats dan ook.
16. Tryptase <20 behalve bij patiënten met MCL.
17. Gemiddeld QT-interval in rust (QTcF) > 480 ms, een voorgeschiedenis van lang-QT-syndroom of torsade de pointes, of een familiale voorgeschiedenis van lang-QT-syndroom.
18. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van een aanvalsstoornis (bijv. epilepsie) of heeft anticonvulsiva nodig.
19. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van een cerebrovasculair accident of transiënte ischemische aanvallen binnen 1 jaar voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel.
20. De patiënt heeft een bekend risico op intracraniële bloedingen, zoals een hersenaneurysma of een voorgeschiedenis van subdurale of subarachnoidale bloedingen.
21. Een primaire hersenmaligniteit of metastasen in de hersenen.
22. Klinisch significante, ongecontroleerde cardiovasculaire ziekte, inclusief congestief hartfalen graad III of IV volgens de classificatie van de New York Heart Association, myocardinfarct of instabiele angina in de afgelopen 6 maanden, klinisch significante,

ongecontroleerde aritmieën, of
ongecontroleerde hypertensie.

Raadpleeg het studieprotocol voor de volledige lijst.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	11-05-2023
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Azacitidine
Generieke naam:	Azacitidine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BLU-263
Generieke naam:	BLU-263

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	30-11-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2023-510144-20-00
EudraCT	EUCTR2022-001535-87-NL
CCMO	NL82572.056.22
Ander register	To be determined.