

Een open-label, fase 2 onderzoek met één groep om de werkzaamheid en veiligheid van Avapritinib (BLU-285), een selectieve KIT-mutatie gerichte tyrosinekinaseremmer, te onderzoeken in patiënten met gevorderde systemische mastocytose

Gepubliceerd: 09-08-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primair: De primaire doelstelling is het bepalen van de beoordeelde ORR (CR [CRh] + PR + CI) op basis van gemodificeerde IWG-MRT-ECNM-consensus responscriteria bij patiënten met AdvSM die met avapritinib worden behandeld en worden geïncubeerd in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55851

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BLU-285-2202:PATHFINDER

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

mestcel ziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Blueprint Medicines Corporation

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Avapritinib (BLU-285), Fase 2, Gevorderde systemische mastocytosis, open label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Beoordeelde ORR (CR/CRh + PR + CI) gebaseerd op gemodificeerde

IWG-MRT-ECNM-criteria, bevestigd 12 weken na de eerste respons, alleen bij patiënten in cohort 1.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

- Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in AdvSM-SAF TSS bij patiënten in cohort 1 en 2.

Bijkomende secundaire eindpunten voor patiënten in cohort 1 en 2:

- Door lokale onderzoeker beoordeelde ORR (CR/CRh + PR + CI) gebaseerd op gemodificeerde IWG MRT ECNM-criteria, aan de hand van C-bevindingen, indien aanwezig, 12 weken na de eerste respons bevestigd.
- Objectief responspercentage (CR / CRh + PR) op basis van Pure Pathologische responscriteria
- Resultaten tijd-tot-voorval, waaronder TTR, DOR, PFS, en OS.
- Bepaal CR / CRh + PR en klinisch voordeel (CR / CRh + PR + CI +

Stabiele ziekte [SD]) op basis van gewijzigde IWG-MRT-ECNM-criteria.

- Bepalen van ORR en andere klinische uitkomstmaten (DOR, PFS en OS) geanalyseerd door eerdere therapie en per genotype.
- Evalueer veranderingen in de volgende individuele metingen van MC-last:
 - o BM MC's.
 - o Serum tryptase.
 - o KIT-mutatielast (bijv. D816V) in PB en BM.
 - o Lever- en miltvolume door middel van beeldvorming

Verkendend:

De verkennende eindpunten voor patiënten in cohort 1 en 2 zijn:

- Bijkomende uitkomstmaten van klinisch voordeel, waaronder:
 - o Veranderingen in transfusie-afhankelijke anemie en transfusie-afhankelijke trombocytopenie.
 - o Veranderingen in botdichtheid.
 - o Veranderingen in cutane ziekte bij patiënten met met mastocytose van de huid.
 - o Veranderingen in gebruik van BSC-medicatie.
- AHN-responspercentage bij patiënten met SM-AHN.
- Mogelijke correlaties tussen eindpunten van werkzaamheid en veiligheid en AdvSM-SAF, PGIS en EORTC QLQ-C30.
- Veranderingen in andere mutaties in PB en BM.
- Veranderingen in niveaus van verkennende biomarkers (DNA, RNA, eiwit) in PB.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Systemische mastocytose (SM) omvat agressieve SM (ASM), SM met bijbehorend hematologisch neoplasma (SM-AHN) en mestcelleukemie (MCL), die samen worden aangeduid als gevorderde SM. Gevorderde SM is geassocieerd met een slechte prognose en verminderde algehele overleving. Mutaties in KIT D816 zijn aangetoond bij 95% van de patiënten met SM.

Patiënten met gevorderde SM hebben beperkte behandelingsmogelijkheden. De door mestcellen-gemedieerde symptomen worden behandeld met een verscheidenheid aan middelen die geen invloed hebben op de ziektelast of het beloop van de ziekte.

Een aantal cytoreductieve middelen is gebruikt om de mestcel(MC)-ziektelast te verminderen en het verloop van de ziekte te veranderen, met variërende maten van werkzaamheid.

Midostaurin, een multikinase-remmer die wildtype KIT en KIT D816V remt, is het eerste middel dat is goedgekeurd voor de behandeling van ASM, SM-AHN en MCL. Beëindiging van de behandeling als gevolg van bijwerkingen en dosiswijziging vanwege toxiciteit komt echter vaak voor; daarom is er behoefte aan effectievere en beter getolereerde middelen.

Avapritinib is ontwikkeld om selectief KIT D816V en andere KIT-exon17-mutaties te targeten. Het heeft krachtige en selectieve activiteit aangetoond tegen KIT D816V in vitro, robuuste groeiremming van TKI-resistente mastocytoommodellen in vivo en verdraagbaarheid bij actieve doses in toxicologische en veiligheidsfarmacologie-onderzoeken. Gegevens van de lopende fase 1-studie van avapritinib bij patiënten met gevorderde SM of andere myeloïde maligniteiten (BLU-285-2101) ondersteunen de werkzaamheid en veiligheid van avapritinib in de gevorderde SM-populatie en verdere evaluatie in deze studie.

Doel van het onderzoek

Primair:

De primaire doelstelling is het bepalen van de beoordeelde ORR (CR [CRh] + PR + CI) op basis van gemodificeerde IWG-MRT-ECNM-consensus responscriteria bij patiënten met AdvSM die met avapritinib worden behandeld en worden geïncubeerd in cohort 1.

Secundair:

De belangrijkste secundaire doelstelling voor patiënten in cohort 1 en 2 is het beoordelen van de gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in AdvSM-SAF TSS.

Bijkomende secundaire doelstellingen voor patiënten in cohort 1 en 2 zijn:

- Lokale onderzoeker beoordeelt ORR (CR / CRh + PR + CI) op basis van

gemodificeerde IWGMRT-ECNM-criteria voor consensusrespons, met behulp van C-bevindingen indien aanwezig bij aanvang

- Time-to-event-resultaten inclusief time-to-response (TTR), DOR, PFS en OS.
- Objectief responspercentage (CR / CRh + PR) op basis van Pure Pathologische responscriteria
- ORR en andere klinische uitkomstmaten (DOR, PFS en OS) geanalyseerd door eerdere therapie en per genotype.
- Evalueer veranderingen in de volgende individuele metingen van MC-last:
 - o BM MC's.
 - o Serum tryptase.
 - o KIT-mutatielast (bijv. D816V) in PB en BM
 - o Lever- en miltvolume door middel van beeldvorming

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label fase 2-studie met één groep om de werkzaamheid en veiligheid van avapritinib te onderzoeken bij patiënten met AdvSM, waaronder patiënten met ASM, SM-AHN en MCL. Diagnose van AdvSM en de aanwezigheid van beoordeelbare C-bevindingen, volgens de gemodificeerde IWG-MRT-ECNM-criteria, toe te schrijven aan SM, zullen worden bevestigd door een centrale beoordeling door een adviescommissie voor het onderzoek (Study Steering Committee, SSC) voorafgaand aan de inclusie.

Geïnformeerde toestemming zal worden verkregen binnen 56 dagen (8 weken) vóór de start van de behandeling met avapritinib. Beheer van symptomen zal worden geoptimaliseerd, inclusief stabilisatie van de dosis en het schema voor BSC-medicatie voor symptoombeheer vóór of op cyclus 1 dag -15 (C1D-15) en de geschiktheid zal door het onderzoekscentrum vóór of op C1D-8 worden bevestigd.

De diagnose van SM met het oog op geschiktheid voor het onderzoek wordt beoordeeld aan de hand van de WHO-criteria voor diagnose van SM, de WHO-criteria voor subclassificatie van AdvSM en de gemodificeerde IWG--MRT-ECNM-criteria voor beoordeelbare C-bevindingen voor volgende responsbeoordelingen. Gedurende de 7 dagen die onmiddellijk voorafgaan aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel (C1D-7 tot C1D-1), zullen de symptomen van de patiënt dagelijks worden verzameld met behulp van AdvSM-SAF.

De SSC zal de geschiktheid bevestigen tussen C1D-7 en C1D-1. Inclusie voor het onderzoek zal worden beperkt tot patiënten die voldoen aan de geschiktheid per de SSC (bevestigde diagnose van AdvSM en ten minste 1 beoordeelbare C-bevinding die aan SM toe te schrijven is volgens de gemodificeerde IWG-MRT-ECNM-criteria). De SSC zal de centrale pathologiebeoordeling van BM-monsters beoordelen (screeningmonsters, en van andere weefselmonsters, indien beschikbaar), serum-tryptase, lokale KIT D816V-mutatiegegevens, beoordeelbare C-bevindingen die toe te schrijven zijn aan SM en andere relevante klinische gegevens.

Zodra geschiktheid is bevestigd, zullen de patiënten de behandeling met avapritinib op C1D1 starten bij een dosis van 200 mg QD. Behandelingscycli duren 28 dagen. Toedienen van avapritinib gaat door tot bevestigde progressie van SM (progressie van de ziekte [PD] bevestigd 4 weken na de eerste

documentatie van PD) door gemodificeerde IWG-MRT-ECNM-criteria, tenzij de patiënt klinische progressie van SM heeft, of progressie van de AHN bij patiënten met SM-AHN, die naar het oordeel van de onderzoeker onmiddellijke start van cytoreductieve behandeling vereist, of totdat het onderzoeksmiddel niet langer wordt verdragen of de patiënt zich terugtrekt of sterft.

Systemische mastocytose ORR wordt beoordeeld aan de hand van de gemodificeerde IWG-MRT-ECNM-consensusresponscriteria. Bovendien zal, voor patiënten met een myeloïde AHN, de respons van de AHN-component worden beoordeeld met behulp van criteria voor AHN-respons. Onderzoeken die vereist zijn voor de evaluatie van respons omvatten BM-biopsie, aspiraats en PB-uitstrijkje; beeldvorming van lever en milt voor volume; serum tryptase, hematologie en serumchemieresultaten; gewicht; en gegevens over transfusies en behandeling van ascites en pleurale effusies. Beenmerg cytogenetica wordt verzameld om AHN PD te beoordelen. De onderzoeker zal respons beoordelen door middel van beoordelingen van BM, , terwijl de SSC centrale beoordelingen van BM zal gebruiken om de respons te bepalen.

Cutane mastocytose wordt beoordeeld aan de hand van gestandaardiseerde fotografie met respons beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie voor de huid.

Bij patiënten die CR/CRh, PR en CI tonen, wordt respons 12 weken ($\pm$ 4 weken) na de eerste respons bevestigd. Bij patiënten met PD wordt progressie van de ziekte 4 weken na de eerste documentatie bevestigd, tenzij de patiënt klinische progressie heeft die, naar het oordeel van de onderzoeker, een onmiddellijke wijziging van de behandeling vereist.

De AdvSM-SAF wordt dagelijks verzameld vanaf C1D-7 tot en met cyclus 17 of tot de patiënt met het onderzoek stopt, als dat eerder is dan cyclus 17. De PGIS en EORTC QLQ-C30 worden verzameld bij elk gepland onderzoeksbezoek tot en met cyclus 17 en bij het einde van de behandeling (end of treatment, EOT), indien EOT bij of vóór cyclus 17 valt.

Alle patiënten krijgen 14 dagen na stopzetting van de onderzoeksbehandeling een EOT-bezoek. Bij patiënten die het onderzoek beëindigen om redenen anders dan SM PD of de start van andere cytoreductieve behandeling, worden beoordelingen van respons (waaronder BM-biopsie, beeldvorming van lever en milt en beoordelingen van laboratorium- en andere C-bevindingen) uitgevoerd bij het EOT-bezoek, tenzij de beoordelingen binnen de voorgaande 24 weken werden uitgevoerd; in dat geval hoeven ze niet te worden herhaald (of de voorgaande 16 weken als EOT vóór cyclus 11 valt). Daarna worden alle patiënten die gestopt zijn zonder PD of start van een andere cytoreductieve behandeling, om de 24 weken gevolgd voor beoordeling van responsstatus tot PD of start van een andere cytoreductieve behandeling. Alle patiënten krijgen een follow-up voor de veiligheid 30 dagen na stopzetten van het onderzoeksmiddel.. Patiënten worden om de 12 weken gevolgd door middel van telefoongesprekken om OS te bepalen tot overlijden of tot ze niet meer te volgen zijn.

Alle patiënten krijgen een follow-up voor de veiligheid 30 dagen na stopzetten van het onderzoeksmiddel.. Patiënten met PD of die starten met een andere cytoreductieve behandeling worden om de 12 weken gevolgd door middel van

telefoongesprekken om OS te bepalen, tenzij overlijden, intrekking van toestemming, verlies voor follow-up of sluiting van het onderzoek door de sponsor de reden voor stopzetting is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten zullen het onderzoeksmiddel Avapritinib krijgen. Avapritinib zal oraal worden toegediend in een startdosis van 200 mg per dag, continu in cycli van 28 dagen. De dosis van avapritinib kan verminderd worden voor toxiciteit, of kan, naar het oordeel van de onderzoeker, worden verhoogd tot 400 mg per dag indien, na ten minste 8 weken behandeling met 200 mg per dag, de patiënt een suboptimale respons heeft, bij afwezigheid van toxiciteit die dosisverlaging vereist, zoals vastgesteld door de onderzoeker. Het onderzoeksmiddel zal worden toegediend tot bevestiging van SM PD 4 weken na de eerste documentatie van PD door gemodificeerde IWG-MRT-ECNM-criteria, tenzij de patiënt klinische progressie van SM heeft, of progressie van AHN bij patiënten met SM-AHN, die naar de mening van de onderzoeker onmiddellijke initiatie van cytoreductieve therapie vereist, of totdat het medicijn niet langer wordt verdragen of de patiënt zich terugtrekt of sterft.

Inschatting van belasting en risico

Zie bijlage 1 in het protocol (schema van beoordelingen) voor volledige informatie.

- de deelname aan dit onderzoek zal naar verwachting ongeveer 4,5 jaar zijn, maar de duur kan korter of langer zijn voor een individueel individu. Deze studie omvat een screeningperiode van maximaal 8 weken, een behandelingsperiode van ongeveer 17 maanden, afhankelijk van hoe de patiënt op de behandeling reageert en een follow-up periode waar de proefpersoon 30 dagen na de laatste behandeling gebeld zal worden door iemand van het onderzoeksteam ivm veiligheid. Na deze veiligheidsevaluatie zal de proefpersoon om de drie maanden naar het ziekenhuis gaan voor follow-up bezoeken tot het einde van de studie. De proefpersonen bezoeken het ziekenhuis ongeveer 22 keer in een periode van 4,5 jaar. Een bezoek duurt tussen 2 en 8 uur.

- lichamelijk onderzoek zal worden gedaan en vragen over medische geschiedenis.
- ECG's worden gedaan. - gewicht, lengte, bloeddruk, temperatuur en hartslag worden gemeten - bloed en urine afname wordt gedaan. - De onderzoeker zal ook vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare leeftijd testen op zwangerschap. - Proefpersonen moeten mogelijk een uitwasperiode hebben als ze andere medicijnen voor SM ontvangen voorafgaand aan dit onderzoek. Dit duurt tussen 14-28 dagen, afhankelijk van het medicijn.

- Beenmergbiopsie en aspiratie worden uitgevoerd om de SM-diagnose te bevestigen en de omvang van de SM te documenteren en worden naar een centraal laboratorium gestuurd om de resultaten te bevestigen
- Biopsie van andere organen waarvan vermoed wordt dat ze bij SM betrokken zijn, kan worden gedaan als dit nodig is. Als dit wordt uitgevoerd, worden deze

naar een centraal laboratorium gestuurd om de resultaten te bevestigen.

- MRI of CT scan van lever en milt zal worden gedaan om het volume van deze organen te meten die vaak worden beïnvloed door SM
- Brain MRI of CT zal worden uitgevoerd om te bevestigen dat er geen hersengerelateerde problemen zijn
- Bone Densitometry Scan (DXA-scan) zal worden uitgevoerd om te evalueren of de botten minder dicht zijn dan normaal vanwege SM
- Huidfoto's worden gemaakt bij personen die mastocytose van de huid hebben
- Proefpersonen dienen een elektronische vragenlijst in te vullen (het formulier ter beoordelen van gevorderde SM symptomen), dat symptomen gerelateerd aan SM evalueert. Ook vullen zij Quality of Life vragenlijsten in. Mogelijke bijwerkingen die al bekend zijn, worden beschreven in de IB en patiëntinformatie

Contactpersonen

Publiek

Blueprint Medicines Corporation

Sidney street 45
Cambridge MA02139
US

Wetenschappelijk

Blueprint Medicines Corporation

Sidney street 45
Cambridge MA02139
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. Patiënten die ≥ 18 jaar oud zijn., 2. Patiënten moeten 1 van de volgende diagnoses hebben, zoals bevestigd door diagnostische criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization, WHO). Vóór de inclusie moet de SSC de diagnose van AdvSM bevestigen (op basis van beoordeling door het centraal pathologisch laboratorium van BM.: • ASM. • SM-AHN. AHN moet myeloïde zijn, met extra criteria gedefinieerd in het protocol. • MCL.waaronder diagnoses met een AHN-component., 3. Patiënten met SM-AHN moeten eerdere behandeling voor de AHN-component van de ziekte ontvangen hebben als volgens de onderzoeksarts, zulke behandeling nodig was., 4. Patiënt moet een binnen 56 dagen voor C1D1 genomen BM-biopt hebben beoordeeld door het centraal pathologisch laboratorium., 5. Alleen cohort 1: De patiënt moet ten minste 1 meetbare C-bevinding volgens de gemodificeerde IWG-MRT-ECNM hebben, die toe te schrijven is aan SM (tenzij de diagnose MCL is, waarvoor geen C-bevinding nodig is). Abnormale laboratoriumwaarden voor C-bevindingen dienen niet te worden beoordeeld tot aan de vereiste uitwasperiode vanaf de laatste cytoreductieve behandeling is voldaan. Als een C-bevinding tijdens de screening, voorafgaand aan dosering verbetert en niet langer voldoet aan de criteria voor beoordeelbaarheid, kan deze niet langer als een C-bevinding worden beschouwd., In aanvulling op,

- Patiënten moeten op basis van centrale pathologie gedocumenteerd bewijs hebben van mastcelaggregaten in het beenmerg of een ander extracutaan orgaan.
- Patiënt moet bereid zijn biopsieën of aangetaste organen te laten volgen om de respons te documenteren.

Meetbare C-bevindingen:

o Cytopenie:

- $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ of
- Hemoglobine $< 10 \text{ g/dL}$ of
- Aantal bloedplaatjes $< 75 \times 10^9/L$.

Opmerking: Cytopenieën die zijn toe te schrijven aan eerdere cytoreductieve therapie of andere oorzaken dan SM mogen niet als C-bevindingen worden gebruikt.

o Symptomatische ascites of pleurale effusie die medische interventie vereist, zoals:

- Gebruik van diuretica (graad 2) of
- ≥ 2 therapeutische paracenteses of thoracenteses (graad 3) met een tussenpoos van minstens 28 dagen gedurende de 12 weken voor C1D-8 en 1 van de procedures wordt uitgevoerd gedurende de 6 weken voor C1D-8.
- o $\geq$ graad 2 afwijkingen in directe bilirubine ($< 1,5 \times$ bovengrens van normal

[ULN] aspartaataminotransferase (AST; > 3,0 x ULN), alanineaminotransferase (ALT; > 3,0 x ULN) of alkalische fosfatase (> 2,5 x ULN) met 1 van de volgende aanwezig: • Ascites of • Klinische relevante portale hypertensie of • MC-infiltratie van de lever waarvan biopsie is bewezen of • Geen andere geïdentificeerde oorzaak van abnormale leverfunctie. o $\geq$ graad 2 hypoalbuminemia (< 3.0 g/dL). o Een milt die voelbaar is $\geq$ 5 cm onder de linker ribbenmarge. o Transfusie-afhankelijke anemie gedefinieerd als: • Transfusie van $\geq$ 6 eenheden ingepakte rode bloedcellen (PRBC's) in de 12 weken voor C1D-8 en • Meest recente transfusie plaatsgevonden gedurende de 4 weken voor C1D-8 en • Transfusie toegediend voor hemoglobine $\leq$ 8.5 g/dL en • Reden voor transfusie is geen bloeding, hemolyse of therapiegerelateerd.

6. Patiënten moeten een serum tryptase hebben van $\geq$ 20 ng/ml., 7. Patiënten die cytoreductieve behandeling ondergaan binnen de voorgaande 12 weken moeten de behandeling hebben gestaakt vanwege ziekteprogressie, refractaire ziekte, gebrek aan werkzaamheid of intolerantie., 8. De niet-antineoplastische SM behandelingen van de patiënt (d.w.z., BSC; bijv., H1- en H2-blokkers) moet stabiel (dezelfde dosis, geen nieuwe medicatie voor SM) zijn gedurende $\geq$ 14 dagen vóór C1D-8. Dit criterium is niet van toepassing als een patiënt progressieve ziekte heeft en het in het beste belang van de patiënt is om met goedkeuring van de medisch toezichthouder snel in het onderzoek te worden geïnccludeerd., 9. Als de patiënt corticosteroïden ontvangt moet de dosis $\leq$ 20 mg/d prednison of equivalent zijn en de dosis moet stabiel zijn gedurende $\geq$ 14 dagen vóór C1D8. Dit criterium is niet van toepassing als de patiënt progressieve ziekte heeft en het in het beste belang van de patiënt is om met goedkeuring van de medisch toezichthouder snel in het onderzoek te worden geïnccludeerd. 10. De patiënt heeft een Eastern Cooperative Oncology Group prestatiestatus van 0 tot 3., 11. De patiënt moet schriftelijke toestemming kunnen geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt heeft eerder een behandeling met avapritinib ontvangen., 2. De patiënt heeft enige vorm van cytoreductieve behandeling ontvangen (waaronder midostaurine en andere TKI's, hydroxyureum, azacitidine) of een onderzoeksmiddel hebben ondergaan minder dan 14 dagen, en voor cladribine, interferon-alfa, gepegyleerd interferon en elke antilichaambehandeling (bijv. brentuximab vedotin) minder dan 28 dagen vóór het verkrijgen van de screening beenmerg (BM)-biopsie voor dit onderzoek. Als de patiënt progressieve ziekte heeft en het in het beste belang van de patiënt is om snel in het onderzoek te worden geïnccludeerd, mag cytoreductieve behandeling 1 dag voorafgaand aan de screening SM-biopsie met goedkeuring van de medisch toezichthouder worden stopgezet., Cytoreductieve therapie mag niet opnieuw worden gestart tijdens screening of tijdens studie. 3. De patiënt heeft eerder radiotherapie ontvangen binnen 14 dagen vóór de screening BM-biopsie, tenzij gegeven om bepaalde

plaatsen van ziekte te verlichten (bijv. een botlaesie)., 4. De patiënt heeft enige hematopoietische groeifactor ontvangen binnen 14 dagen vóór de screening BM-biopsie., 5. De patiënt heeft therapie met gelijktijdig toegediende medicatie nodig met een sterke remmer, sterke inducer, of matige inducer van CYP3A4. , 6. De patiënt heeft een zware chirurgische procedure ondergaan binnen 14 dagen voor de eerste dosis onderzoeksmiddel. Chirurgische procedures zoals plaatsing van een centrale veneuze katheter, BM-biopsie en inbrengen van een voedingssonde worden beschouwd als kleine chirurgische ingrepen., 7. Patiënt is een kandidaat voor allogene hematopoïetische stamceltransplantatie ter behandeling van SM, volgens de onderzoeksarts., 8. De patiënt heeft eosinofilie en is bekend positief voor de FIP1L1-PGDFRA-fusie, tenzij de patiënt een aangetoonde terugval of PD heeft bij eerdere behandeling met imatinib. Patiënten met eosinofilie ($>1.5 \times 10^9$) die geen meetbare KITD816 mutatie hebben, moeten getest worden op een PDGFRA fusie mutatie dmv fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH) of polymerase kettingreactie (PCR), 9. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van een andere primaire maligniteit die binnen 3 jaar vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel is gediagnosticeerd of behandeling vereiste. De volgende zijn vrijgesteld van de limiet van 3 jaar: volledig gereseceerde basaalcel- en plaveiselcelkanker, curatief behandelde gelokaliseerde prostaatkanker en volledig gereseceerd carcinoom in situ op elke plaats., 10. De patiënt voldoet aan één of meer van de volgende laboratoriumcriteria: o AST of ALT $> 3,0 \times$ ULN; geen beperking als gevolg van verdenking op leverinfiltratie door mestcellen (MC's)., o Bilirubine $> 1,5 \times$ ULN; geen beperking als gevolg van verdenking op leverinfiltratie door MC's of de ziekte van Gilbert. In het geval van de ziekte van Gilbert, een directe bilirubine $> 2,0$ ULN zou een uitzondering zijn)., o Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 30 ml/min/1,73m² of creatinine $> 1.5 \times$ ULN. o Aantal bloedplaatjes $< 50.000/\mu$ l (binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel) of het ondergaan van bloedplaatjestransfusie(s). 11. De patiënt heeft een QT-interval van > 450 msec met gebruikmaking van de formule van Fridericia (QTcF)., 12. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van een epileptische aandoening (bijv. epilepsie) of heeft anti-epileptische medicatie nodig., 13. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van een cerebrovasculair accident of voorbijgaande ischemische aanval binnen 1 jaar vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel., 14. De patiënt heeft een bekend risico op, of een recente voorgeschiedenis (12 maanden voor de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel) van intracranieële bloedingen (bijv. aneurysma in de hersenen, gelijktijdig gebruik van vitamine K-antagonisten). 15. De patiënt heeft een primaire hersenmaligniteit of metastasen in de hersenen., 16. De patiënt heeft klinisch significante, ongecontroleerde cardiovasculaire ziekte, waaronder graad III of IV congestief hartfalen volgens de classificatie van de New York Heart Association; myocardinfarct of instabiele angina in de voorgaande 6 maanden; klinisch significante, ongecontroleerde aritmieën; of ongecontroleerde hypertensie., 17. De patiënt is niet bereid of niet in staat zich aan de geplande bezoeken, het toedieningschema van medicatie, laboratoriumtests, andere onderzoeksprocedures en beperkingen van het onderzoek te houden., 18. Vrouwelijke patiënten die niet bereid zijn om zich, als ze niet

postmenopauzaal of chirurgisch gesteriliseerd zijn, te onthouden van geslachtsgemeenschap of zeer effectieve anticonceptie te gebruiken vanaf de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel en gedurende ten minste 6 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel. Mannelijke patiënten die niet bereid zijn om zich, als ze niet chirurgisch gesteriliseerd zijn, te onthouden van geslachtsgemeenschap of zeer effectieve anticonceptie te gebruiken vanaf de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel en gedurende ten minste 6 weken na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Raadpleeg sectie 9.6.1 voor aanvaardbare anticonceptiemethoden. 19. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn, zoals gedocumenteerd door een zwangerschapstest op serum voor bèta humaan choriongonadotrofine (β -hCG) consistent met zwangerschap, verkregen binnen 15 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel. Vrouwen met β -hCG -waarden die binnen het bereik voor zwangerschap vallen maar die niet zwanger zijn (valse positieven) kunnen meedoen anhet onderzoek na schriftelijke goedkeuring door de sponsor nadat zwangerschap is uitgesloten. Vrouwen die niet vruchtbaar zijn (d.w.z. vrouwen die postmenopauzaal zijn of een hysterectomie, bilaterale salpingectomie of bilaterale ovariëctomie hebben ondergaan) hebben geen serum β -hCG zwangerschapstest nodig., 20. Vrouwen die borstvoeding geven., 21. Patiënt heeft een eerdere of huidige klinisch significante ziekte, medische toestand, chirurgische voorgeschiedenis, fysieke bevinding of abnormale laboratoriumwaarden die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de patiënt, de absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van het onderzoeksgeneesmiddel zou kunnen beïnvloeden, of de beoordeling van onderzoeksresultaten negatief beïnvloeden. 22. Overgevoeligheid voor avapritinib of voor één van de hulpstoffen. 23. Patiënt neemt deel aan een ander interventioneel onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 28-08-2019
Aantal proefpersonen: 3
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Not available
Generieke naam: Avapritinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	01-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2017-004836-13-NL

NCT03580655

NL66277.042.18