

Samenvatting van onderzoek CPKC412D2201: een nieuwe tyrosine kinase blokker voor systemische mastocytose

Officiële titel: Een enkelarmige, fase II, open-label studie om te bepalen wat de werkzaamheid is van tweemaal daags 100 mg orale dosering Midostaurin (PKC412) in patiënten met **agressieve systemische mastocytose** of **mestcelleukemie** al dan niet in combinatie met een geassocieerde klonale hematologische aandoening.

Het is een door Novartis gesponsorde studie. Alle extra diagnostiek wordt vergoed. De METC van het UMCG heeft toestemming gegeven. De studie is open.

Midostaurin (PKC412) is één van de tweede-generatie tyrosine-kinase blokkers, *in vitro* sterk werkzaam tegen de *KITD816V* mutatie. Het wordt oraal toegediend in twee dagdoses. De belangrijkste bijwerkingen waargenomen in AML studies zijn misselijkheid/braken/eetlustverlies en vermoeidheid. Gezien de beperkte ervaring met midostaurin bij mastocytose zijn nauwgezette controles nodig.

Doel van het onderzoek: vaststellen of midostaurin werkzaam en veilig is voor agressieve systemische mastocytose (ASM) of mestcel leukemie (MCL), al dan niet in combinatie met een klonale hematologische aandoening (SM-AHNMD).

Behandeling: midostaurin: 2 dd 100 mg per os; 1 kuur = 28 dagen; studieduur: zolang respons aanhoudt.

Belasting voor de patiënt:

- pre-fase: BM, CT scan, botdichtheidsscan, ECG/MUGAscan, bloed- en urineonderzoek, zwangerschapstest, kwaliteit-van-leven onderzoek
- start: 3 dagen opname ter monitoring op allergische reacties; tevens voor farmacokinetiek
- De eerste maand wekelijkse poli-controle
- De tweede maand 2-wekelijkse poli-controle
- De volgende 4 maanden maandelijks poli-controle
- Na 10^e maand controles elke 3 maanden
- Gezien de verwachten snelle respons: CT scan na 1 maand en 2 maanden, nadien minder frequent.
- Bij einde studie: slotevaluatie studieparameters

Primair Eindpunt:

- Bepaling van het effect van midostaurin in patiënten met ASM of MCL bij een dosering van 2 maal daags 100 mg continu geslikt.

Secundaire Eindpunten:

- Evalueren van duur van de respons
- Evalueren van tijd tot aan respons
- Evalueren van totale overleving
- Evalueren van veiligheid en verdraagbaarheid van midostaurin
- Karakteriseren van KIT mutatie status na 6 kuren behandeling, en evalueren van mogelijke veranderingen met gemeten effecten

Verwacht aantal patiënten: 60 (wereldwijd)

Startdatum studie: Oktober 2008

Bron van deze samenvatting: ClinicalTrials.gov

URL link: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00782067>

Belangrijkste Inclusie Criteria:

- Volwassen patiënten (18 jaar en ouder; zowel man als vrouw, geen leeftijdsbovengrens) met één major plus minimaal één minor criterium, of de aanwezigheid van minimaal 3 minor criteria volgens de [WHO criteria voor Systemische Mastocytose](#) (Valent et al. 2001)
- Patiënten moeten voldoen aan de definitie van agressieve mastocytose en daarmee minimaal één meetbare "C-finding" hebben:
 - Cytopenie (WBC < 1.0; Hb < 6.2 mmol/l; trombo < 100)
 - Hepatomegalie met leversynthesefunctiestoornissen, ascites en/of portale hypertensie
 - Splenomegalie met hypersplenisme
 - Malabsorptie met gewichtsverlies (>10% laatste 6 mnd en/of hypoalbuminemie) t.g.v. mestcelinfiltratie in de tr. dig.
- Voor patiënten met mestcelleukemie: beenmergaspirat moet minimaal 20% onrijpe mestcellen bevatten.

Belangrijkste Exclusie Criteria:

- Patiënten die meer dan twee maal progressief waren op behandeling van systemische mastocytose, met uitzondering van behandelingen die gegeven zijn in het kader van ondersteunende therapie (vb symptoom behandeling).
- Het ontbreken van een meetbare lesie (de C finding osteoporose kan daarom niet meetellen)
- Patiënten die aan agressieve systemische mastocytose lijden in combinatie met eosinofilie en die het fusiegen *FIP1L1-PDGFR* dragen, tenzij ze eerder een recidief of progressieve ziekte hadden op imatinib therapie.
- Patiënten op imatinib therapie met negatieve *KIT D816V* mutatie, tenzij ze een recidief van de ziekte, resistentie of intolerantie onder imatinib therapie hadden.
- Patiënten met een long-infiltraat inclusief infiltraten van infectieuze origine.

Contactpersoon voor Nederland: Prof. Dr. J.C. Kluin-Nelemans

Tel: 050-3616161 of 3612354 (secretaar), pieper 77524

email: j.c.kluin@int.umcg.nl

Research verpleegkundige: Mevr. Mirjam Gelderloos: pieper 55767

e-mail: m.gelderloos@int.umcg.nl