Un estudio de avapritinib en pacientes con mastocitosis sistémica avanzada

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
EC Finalizado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18-64 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase II	103
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Unicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinamica	NO

Información

Identificador
2017-004836-13

Cod. Protocolo
BLU-285-2202

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Cáncer [C04]|

Enfermedad investigada
Mastocitosis

Título Científico
Estudio en fase II abierto, de un solo grupo, para evaluar la eficacia y la seguridad de avapritinib (BLU-285), un inhibidor selectivo de la tirosina cinasa dirigido a formas mutadas de KIT, en pacientes con mastocitosis sistémica avanzada

Justificación

La mastocitosis sistémica avanzada (MSA) es un trastorno en el que un tipo específico de glóbulos blancos (denominados mastocitos) aumenta de manera anormal en varios órganos y en la médula ósea y, por tanto, estos órganos dejan de funcionar de forma correcta. Cuando aumentan en número o su funcionamiento es anómalo, se produce una disfunción orgánica, reacciones alérgicas y otros síntomas relacionados que se asocian con la MSA. En la actualidad, se encuentran en el mercado algunos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad aunque no todos los pacientes responden a estos tratamientos y muchos de ellos experimentan acontecimientos adversos.
Este estudio se ha diseñado para obtener más información sobre la seguridad y la eficacia de un nuevo fármaco (no disponible en el mercado) denominado avapritinib, cuando se administra a pacientes a los que se ha diagnosticado MSA. Avapritinib se está probando actualmente en pacientes con un tipo de cáncer del tubo digestivo y en pacientes con MSA, así como con otras neoplasias malignas mieloides. Los datos de seguridad y eficacia de avapritinib disponibles procedentes de estos estudios en curso son prometedores y respaldan su evaluación adicional en este estudio.

Objetivo Principal

El objetivo principal es determinar la TRG adjudicada (RC/RCh + RP + MC) sobre la base de los criterios de respuesta consensuados IWG-MRT-ECNM modificados, en pacientes con MSAv tratados con avapritinib e incluidos en la cohorte 1.

Variables de Evaluación Primaria

TRG (RC/RCh + RP + MC) adjudicada sobre la base de los criterios IWG-MRT-ECNM modificados, confirmada 12 semanas después de la respuesta inicial en pacientes de la Cohorte 1 solo.

Momentos temporales de evaluación primaria

En C1D15, C2D1, C3D1, C7D1 y C11D1 y a partir de aquí cada 6 ciclos. También realizado cada 12 semanas (± 4 semanas) después de documentar RC o RP para confirmar respuesta y 4 semanas después de MS y/o NHA PE o progresión clínica para confirmar PE. Realizado en FDT si el paciente discontinua por razones diferentes a la PE o inicio de una terapia citorreductora alternativa.

Objetivo Secundario

Objetivo secundario clave: evaluar cambio medio desde inicio en PTS del AdvSM-SAF.
Otros objetivos secundarios:
Determinar TRG evaluada por investigador local basada en criterios de respuesta IWG-MRTECNM modificados, usando hallazgos C cuando están presentes al inicio.
Determinar resultados de tiempo transcurrido hasta el acontecimiento, esto es, tiempo hasta la respuesta (TR), DR, SSP y SG.
Determinar la respuesta morfológica (RC/RCh + RP) basada en criterios de Respuesta Patológica Pura.
Determinar TRG y otras variables clínicas (DR, SSP y SG) analizadas por tratamiento previo y por genotipo.
Evaluar cambios enmedidas individuales de carga de mastocitos: Mastocitos en médula ósea (MO); Triptasa sérica; Carga de mutaciones en KIT en SP y MO, volumen por imagen de hígado y bazo.
Evaluar PROs adicionales usando como medida AdvSM-SAF y cambios en QoL

Evaluar seguridad y PK de avapritinib
Correlacionar exposición a avapritinib con criterios de valoración de seguridad y eficacia

Variables de Evaluación Secundaria

• Cambio medio desde el inicio en la PTS del AdvSM-SAF en pacientes en Cohortes 1 y 2.
Criterios de valoración secundarios adicionales para pacientes en Cohortes 1 y 2:
•TRG evaluada por el investigador local (RC/RCh + RP + MC) sobre la base de los criterios IWG-MRT-ECNM modificados, usando los hallazgos C cuando estén presentes, confirmada 12 semanas después de la respuesta inicial.
• Respuesta objetiva (RC/RCh + RP) basada en criterios de Respuesta Patológica Pura.
•Resultados de tiempo transcurrido hasta el acontecimiento, esto es, el TR, la DR, la SSP y la SG.
•RC/RCh + RP y beneficio clínico (RC/RCh + RP + MC + EE) sobre la base de los criterios IWG-MRT-ECNM modificados.
•Tasa de respuesta global y otras variables clínicas (DR, SSP y SG) analizadas por tratamiento previo y por genotipo.
•Cambios en los mastocitos en la MO, la triptasa sérica, la carga de mutaciones en KIT (p. ej., D816V) en SP y MO y el volumen hepático y esplénico determinado mediante técnicas de exploración por la imagen.
•Cambio medio desde el inicio en las puntuaciones en dominios de síntomas y las puntuaciones de síntomas individuales del AdvSM-SAF.
• Cambios en las puntuaciones de la PGIS y del QLQ-C30 de la
EORTC (estado de salud general, escalas funcionales y escalas/ítems de síntomas).
• Seguridad de avapritinib, evaluada a través de los AA, los cambios en las constantes vitales, los ECG y las pruebas analíticas.
• FC de avapritinib.
• Correlaciones entre la exposición a avapritinib y los criterios de valoración de la seguridad y la eficacia.

Momentos temporales de evaluación secundaria

• AdvSM-SAF:diario de C1D7 a C17 o hasta parar • OS:hasta muerte o pérdida de seg.• MO biopsia/aspirado:sel., C3D1, C7D1, C11D1, cada 6 ciclos, FDT, seg. PE • Triptasa sérica:sel.,C1D15,C2D1,C3D1,C7D1,C11D1,C/6ciclos,FDT,seg PE •imágenes de hígado/bazo:sel., C3D1,C7D1,C11D1, C/6ciclos,FDT • Carga alelo mutante KIT D816V:sel., C1D1,C1D15,C2D1,C3D1,C7D1, C11D1, C/6ciclos, FDT, seg. PE • Respuesta:C1D15,C2D1,C3D1,C7D1, C11D1, C/6ciclos, FDT, seg. PE • PGIS, EORTC QLQ-C30: c/visita hasta C17,FDT • AA:desde C1D1 al seg. de seguridad • Constantes vitales y ECG:c/visita hasta FDT • Laboratorio:selecc., c/visita desde C1D15 hasta FDT, seg. PE • Est.FC:C1D1, C2D1, C3D1, C5D1 • FC Intensiva (subgrupo 15 pac.): C1D1,C1D2,CD15, C1D16, C1D17, C2D1, C3D1, C5D1

Criterios de Inclusión

1. Pacientes que tengan como mínimo 18 años.
2. Uno de los siguientes diagnósticos confirmados por los criterios diagnósticos de la OMS (Apéndices 4, 5 y 6). Antes de reclutamiento, el CDE debe confirmar diagnóstico de MSAv (según evaluación de MO efectuada por laboratorio central de anatomopatología).
•MSA.
•MS-NHA. NHA debe ser mieloide, con las siguientes excepciones que están excluidas:
• LMA.
• Síndrome mielodisplásico de muy alto o alto riesgo, definido por Sistema Internacional de Puntuación para el pronóstico de Síndromes Mielodisplásicos (Greenberg et al, 2012).

• NHA Mieloide con al menos 10% de blastos de MO o SP
• Cánceres positivos en Cromosoma Philadelphia .
NHAs linfoides incidentales e indolentes de bajo grado (p ej. leucemia linfocítica crónica) que no requieren tratamiento son elegibles.
LMC, incluyendo diagnósticos con componente NHA.
3.Pacientes con MS-NHA deben haber recibido tratamiento previo para componente NHA de la enfermedad si, en opinión del investigador, dicho tratamiento era apropiado.
4.Disponibilidad de biopsia de MO obtenida en el plazo de
56 días del C1D1, evaluada por laboratorio central de
anatomopatología.
5. Cohorte 1 solo: paciente debe presentar al menos 1 hallazgo C medible de acuerdo con criterios IWG-MRT-ECNM modificados, atribuido a MS a menos que diagnóstico sea LMC, que no requiere un hallazgo C. Anomalías en análisis de hallazgos C no se deben evaluar hasta que haya transcurrido el período de tiempo requerido desde el último tratamiento citorreductor. Si un hallazgo C mejora durante periodo de selección, antes de administración de dosis, y no cumple ya criterios para selección, no se deberá contabilizar como hallazgo C. Además, los pacientes deben tener evidencia documentada de agregados de mastocitos en la médula ósea u otro órgano extracutáneo basados en patología central, y los pacientes deben querer realizar biopsias cutáneas de seguimiento de los órganos afectados para documentar respuesta.
6.Triptasa sérica mayor o igual a 20 ng/ml.
7.Los pacientes con tratamiento citorreductor en 12 semanas precedentes deben haber interrumpido tratamiento por progresión de la enfermedad, enfermedad resistente, ausencia de eficacia o intolerancia.
8.Tratamientos MS no antineoplásicos del paciente (es decir, MTS; p. ej., antihistamínicos H1 y H2) deben ser estables (dosis debe haber sido la misma, sin nuevas medicaciones) durante un período de como mínimo 14 días antes del C1D-8). Este criterio no es aplicable si un paciente tiene enfermedad progresiva y lo mejor para el paciente es incluirlo en el estudio rápidamente con aprobación del monitor médico.
9.Si paciente está recibiendo corticoesteroides, dosis debe ser menor o igual a 20 mg/día de prednisona o equivalente y haber sido estable durante un período de como mínimo 14 días antes del C1D-8. Este criterio no es aplicable si un paciente tiene enfermedad progresiva y lo mejor para el paciente es incluirlo en estudio rápidamente con aprobación del monitor médico.
10.Estado funcional según escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) de 0 a 3.
11.El paciente debe querer dar el consentimiento informado por escrito.

Criterios de Exclusión

1.Tratamiento previo con avapritinib. 2.Tratamiento citorreductor (midostaurina y otros ITC, hidroxicarbamida, azacitidina) o agente en investigación en 14 días previos a biopsia de MO de selección (BMOS), ni cladribina, interferón alfa, peginterferón o algún tratamiento con anticuerpos (ej. brentuximab vedotina) en 28 días anteriores a BMOS. Si paciente tiene enfermedad progresiva y lo mejor es ser incluido en el estudio rápidamente, citorreductores se pueden discontinuar 1 día antes de BMOS con aprobación de monitor medico. El tratamiento citorreductor no puede reiniciarse durante la selección o durante el estudio. 3.Radioterapia en 14 días anteriores a BMOS, excepto si administrada para paliar focos específicos de enfermedad (ej. lesión ósea). 4.Factor de crecimiento hematopoyético en 14 días anteriores a BMOS. 5.Fármaco concomitante inhibidor potente, o inductor potente o moderado del CYP3A4 (Apéndice 13). 6.Cirugía mayor en 14 días previos a primera dosis de fármaco de estudio (PDFE). Colocación de catéter venoso central, biopsia de MO y colocación de sonda de alimentación son cirugías menores. 7.Candidato a alotrasplante de células madre hematopoyéticas para tratamiento de MS, según investigador. 8.Eosinofilia y positividad conocida para fusión FIP1L1-PGDFRA, a menos que se muestre recidiva o PE con tratamiento previo con imatinib. A pacientes con eosinofilia (>1,5 × 109/l) que no tengan mutación KIT D816 detectable se les deben hacer pruebas de detección de mutación de fusión PGDFRA por hibridación in situ con fluorescencia (FISH) o PCR. 9.Antecedentes de otra neoplasia maligna primaria, diagnosticada o tratada en 3 años anteriores a PDFE. 10.Alguno de los siguientes: *AST o ALT >3,0 × LSN; sin restricción si se debe a una presunta infiltración hepática por MCs. *Bilirrubina>1,5 × LSN; sin restricción si se debe a una presunta infiltración hepática por MCs o a enf. de Gilbert (en enf Gilbert bilirrubina directa>2.0 X LSN seria exclusion). *Índice de filtración glomerular estimado (IFGe) <30 ml/min/1,73 m2 o creatinina >1.5 X LSN. *Recuento de plaquetas <50 000/l (en 4

semanas antes de PDFE) o paciente está recibiendo una o varias transfusiones de plaquetas. 11.Intervalo QT corregido mediante fórmula de Fridericia (QTcF)>480 ms. 12.Antecedentes de trastorno convulsivo (ej. epilepsia) o necesidad de medicamentos anticonvulsivos. 13.Antecedentes de accidente cerebrovascular o de accidentes isquémicos transitorios en plazo de 1 año antes de PDFE. 14.Riesgo conocido o antecedentes recientes (12 meses antes de la primera dosis de medicación de estudio) de hemorragia intracraneal (ej. aneurisma cerebral, uso concomitante de antagonista de vitamina K). 15.Neoplasia maligna cerebral primaria o metástasis cerebrales. 16.Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa y no controlada, como insuficiencia cardíaca congestiva de grado III o IV según la clasificación de la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA); infarto de miocardio o angina inestable en últimos 6 meses; arritmias no controladas clínicamente significativas; o hipertensión no controlada. 17.No desea o no puede cumplir con visitas programadas, plan de administración de fármaco, análisis clínicos u otros procedimientos y restricciones de estudio. 18.Mujeres que, sin ser posmenopáusicas ni quirúrgicamente estériles, no desean abstenerse de mantener relaciones sexuales o usar métodos anticonceptivos muy efectivos desde primera dosis de fármaco de estudio y durante un mínimo de 6 semanas después de última dosis de fármaco de studio (UDFE). Hombres que, sin ser quirúrgicamente estériles, no desean abstenerse de mantener relaciones sexuales o usar métodos anticonceptivos muy efectivos durante período de administración de fármaco de estudio y durante un mínimo de 6 semanas después de UDFE. Miren sección 9.6.1 para ver métodos anticonceptivos aceptables. 19.Mujeres embarazadas, documentado por prueba de embarazo de beta-hCG en suero indicativa de embarazo, realizada en 15 días previos a PDFE. Mujeres con valores beta-hCG dentro de intervalo de embarazo pero no embarazadas (falsos positivos) pueden inscribirse con autorización por escrito de promotor, una vez descartado embarazo. No es necesario hacer una prueba de embarazo de beta-hCG en suero a mujeres sin capacidad de concebir (es decir, mujeres posmenopáusicas o con histerectomía, salpingectomía bilateral u ovariectomía bilateral). 20.Mujeres en período de lactancia. 21.Presencia de enfermedad, dolencia, antecedentes quirúrgicos, resultados en exploración física o anomalía en análisis, pasados o en curso y de importancia clínica que, en opinión de investigador, podrían afectar a seguridad de paciente; alterar absorción, distribución, metabolismo o excreción de fármaco de estudio; o perjudicar evaluación de resultados de estudio. 22.Hipersensibilidad a avapritinib o excipiente. 23.Participar en otro estudio intervencionista.

Calendario

(Última actualización: 28/12/2025)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
02/01/2019	06/06/2019	16/10/2019	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
17/11/2020	No aportado	No aportado	09/09/2024	18/12/2024

Promotor

Blueprint Medicines Corporation Estados Unidos

45 Sidney Street MA 02139 Cambridge

Contact Person

INC Research - Project Director, Global Oncology

+1 512 904 4317

sara.hoffman@syneoshealth.com

Monetary support: Blueprint Medicines Corporation|

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Parc Tauli

Plaça de la Torre de lAigua, s/n 08208 Sabadell

ceic@tauli.cat

937458454-937458451

Centros

Cerrado (09/09/2024)

HOSPITAL GERIÁTRICO VIRGEN DEL VALLE

Toledo

TOLEDO

Instituto de Mastocitosis de Castilla-La Mancha

Medicamentos

Avapritinib
Comprimido

-

Principios Activos: Avapritinib|

Experimental

Avapritinib
Comprimido

-

Principios Activos: Avapritinib|

Experimental

Tiene resultados

A Study of Avapritinib in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis

State	Type of participants	Age Ranges
Finished CT	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18-64 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase II	103
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National One-center , International multicenter	safety, effectiveness, pharmacokinetics, pharmacodynamics	NO

Information

Identifier
2017-004836-13

Protocol Code
BLU-285-2202

Therapeutic area
Diseases [C] - Cancer [C04]|

Investigated Disease
Mastocytosis

Scientific Title
An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Avapritinib (BLU-285), A Selective KIT Mutation-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis

Rationale

Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) is a disorder in which a specific type of white blood cells (called mast cells) are abnormally increased in many organs and in the bone marrow and these organs therefore do not function properly anymore. When these are increased in number or abnormal in function, it causes organ dysfunction, allergic reactions and other related symptoms, associated with AdvSM. Some drugs are currently on the market to treat this disease but not all patients respond to these treatments and many experience adverse events.
This study is designed to learn about the safety and effectiveness of a new drug (not available for sale) called avapritinib, when given to patients who have been diagnosed with AdvSM. Avapritinib is currently being tested in patients with a type of cancer of the gastrointestinal tract and in patients with AdvSM and other myeloid malignancies. The available safety and efficacy data of avapritinib from these other ongoing studies are encouraging and support further evaluation in this study

Main Objective

The primary objective is to determine adjudicated ORR (CR/ CRh + PR +CI) based on modified IWG-MRT-ECNM consensus response criteria in patients with AdvSM treated with avapritinib and enrolled in Cohort 1.

Primary Endpoints

Adjudicated ORR (CR/CRh + PR + CI) based on modified IWG-MRT-ECNM criteria, confirmed 12 weeks after initial response in patients in Cohort 1 only.

Temporary moments of secondary assessment

At C1D15, C2D1, C3D1, C7D1 and C11D1 and then every 6 cycles. Also performed 12 weeks (± 4 weeks) after documentation of CR or PR to confirm response and 4 weeks after SM and/or AHN PD or clinical progression to confirm PD. Performed at EOT if patient discontinues for reasons other than PD or initiation of alternative cytoreductive therapy.

Secondary Objective

Key secondary objective: Assess mean change from baseline in AdvSM-SAF TSS.
Additional secondary objectives:
• Determine local investigator determined ORR based on modified IWGMRT-ECNM response criteria, using C-findings when present at baseline.
• Determine time-to-event outcomes including time-to-response (TTR), DOR, PFS, and OS.
• Determine morphologic response (CR/CRh+ PR) based on Pure Pathological Response criteria.
• Determine ORR and other clinical outcome measures (DOR, PFS, and
OS) analyzed by prior therapy and by genotype.
• Assess changes in the following individual measures of MC burden: BM MCs, Serum tryptase, KIT mutation burden in PB and BM, liver and spleen
volume by imaging.
•Assess additional PROs using the AdvSM-SAF and changes in QoL
measures
• Assess safety and PK of avapritinib
• Correlate avapritinib exposure with safety and efficacy endpoints

Secondary Endpoints

• Mean change from baseline in AdvSM-SAF TSS in patients in Cohorts 1 and 2.
Additional secondary endpoints for patients in Cohorts 1 and 2:
•Local Investigator assessed ORR (CR/CRh + PR + CI) based on modified IWG MRT ECNM criteria, using C-findings when present, confirmed 12 weeks after initial response.
•Objective response rate (CR/CRh + PR) based on Pure Pathological Response criteria
• Time-to-event outcomes including TTR, DOR, PFS, and OS.
•CR/CRh + PR and clinical benefit (CR/CRh + PR + CI + SD) based on modified IWG-MRT-ECNM criteria.
•Overall response rate and other clinical outcome measures (DOR, PFS, OS) analyzed by prior therapy and by genotype.
• Changes in BM MCs, serum tryptase, KIT mutation burden (eg, D816V) in PB, and liver and spleen volume by imaging.
• Mean change from baseline in AdvSM-SAF domain and individual symptom scores.
• Changes in PGIS and EORTC QLQ-C30 (global health status, functional scales, and symptom scales/items) score.
• Safety of avapritinib, as assessed by AEs, changes in vital signs, ECGs, and laboratory testing.
• PK of avapritinib.
• Correlations between avapritinib exposure and safety and efficacy endpoints.

Temporary moments of secondary assessment

• AdvSM-SAF:daily from C1D7 toC17 or until Pt. stops
• OS:until death or loss to F/U
• BM biopsy/aspirate: screening, C3D1,C7D1,C11D1, every 6cycles,EOT,PD F/U
• Serum tryptase, screening, C1D15,C2D1,C3D1,C7D1, C11D1, every 6cycles, EOT, PD F/U
• Liver/spleen imaging: Screening, C3D1,C7D1,C11D1, every 6cycles, EoT
• KIT D816V mutant allele burden: screening,C1D1,C1D15, C2D1,C3D1,C7D1,C11D1, every 6cycles, EOT,PD F/U
• Resp:C1D15,C2D1,C3D1,C7D1,C11D1, every 6cycles, EOT, PD F/U
• PGIS, EORTC QLQ-C30: each visit through C17,EOT
• AE: from C1D1 to Safety F/U
• Vital signs& ECG:each visit through EOT
• Lab: screening, each visit from C1D15 to EOT, PD F/U
• Std PK:C1D1,C1D15,C2D1,C3D1,C5D1
• Intensive PK(for subset of 15 patients):C1D1,C1D2,CD15, C1D16, C1D17, C2D1, C3D1, C5D1

Inclusion criteria

1. Patients who are at least 18 years of age.
2. Patients must have 1 of the following diagnoses as confirmed by WHO diagnostic criteria (Appendix 4, Appendix 5, and Appendix 6). Before enrollment, the SSC must confirm the diagnosis of AdvSM (based on Central Pathology Laboratory assessment of BM).
o ASM.
o SM-AHN.
The AHN must be myeloid, with the following exceptions that are excluded:
• AML.
• Myelodysplastic syndrome that is very high- or high-risk, as defined by the International Prognostic Scoring System

for Myelodysplastic Syndromes (Greenberg et al, 2012).
• A myeloid AHN with at least 10% BM or PB blasts.
• Philadelphia chromosome-positive malignancies.
Incidental indolent, low-grade lymphoid AHNs (eg, chronic lymphocytic leukemia) not requiring treatment are eligible.
o MCL, including diagnoses with an AHN component.
3. Patients with SM-AHN should have received prior treatment for the AHN component of disease if, in the opinion of the Investigator, such therapy was appropriate.
4. Patient must have a BM biopsy taken within 56 days of C1D1, assessed by the Central Pathology Laboratory.
5. Cohort 1 only: Patient must have at least 1 measurable C-finding per modified IWG-MRT-ECNM criteria, attributed to SM unless diagnosis is MCL, which does not require a C-finding. Laboratory abnormality C findings should not be assessed until the required washout period from
last cytoreductive therapy has been met. If a C-finding improves during the Screening period, prior to dosing, and no longer meets criteria for evaluability, it can no longer be counted as a C-finding. In addition, patients must have documented evidence of mast cell aggregates in the bone marrow or other extracutaneous organ based on central pathology, patient must be willing to have follow up biopsies of affected organ(s) to document response.
6. Patient must have a serum tryptase at least 20 ng/mL.
7. Patients receiving cytoreductive therapy within the preceding 12 weeks must have discontinued therapy due to disease progression, refractory disease, lack of efficacy, or intolerance.
8. Patient's non-antineoplastic SM therapies (ie, BSC; eg, H1 and H2 blockers) must be stable (same dose, no new medications for SM) for at least 14 days C1D-8. This criterion is not applicable if a patient has progressive disease and it is in the patient's best interest to enroll in the study rapidly with Medical Monitor approval.
9. If the patient is receiving corticosteroids, the dose must be lower than or equal to 20 mg/d prednisone or equivalent and dose must be stable for at least 14 days before C1D-8. This criterion is not applicable if the patient has progressive disease, and it is in the patient's best interest to enroll in the study rapidly with Medical Monitor approval.
10. Patient has Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0 to 3.
11. Patient must be able to give written informed consent.

Exclusion criteria

1. Patient has received prior treatment with avapritinib. 2. Cytoreductive therapy (including midostaurin and other TKIs, hydroxyurea, azacitidine) or an investigational agent less than 14 days, and for cladribine, interferon alpha, pegylated interferon and any antibody therapy (eg, brentuximab vedotin) less than 28 days before screening BM biopsy (SBMB). If the patient has progressive disease and it is in the patient’s best interest to enroll in the study rapidly, cytoreductive therapy may be discontinued 1 day before before the screening BM biopsy with approval from the Medical Monitor. Cytoreductive therapy may not be restarted during Screening or while on study. 3. Radiotherapy within 14 days before the SBMB, unless given to palliate specific sites of disease (eg, bone lesion). 4. Hematopoietic growth factor within 14 days of SBMS. 5. Concomitant medication that is a strong inhibitor, strong inducer, or moderate inducer of CYP3A4 (Appendix 13). 6. Major surgery within 14 days of the first dose of study drug (FDSD). Central venous catheter placement, BM biopsy, and feeding tube placement are minor surgeries. 7. Candidate for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of SM, in the opinion of the Investigator. 8. Eosinophilia and known positivity for the FIP1L1-PGDFRA fusion, unless the patient has demonstrated relapse or PD on prior imatinib therapy. Patients with eosinophilia (> 1.5 × 10^9/L), who do not have a detectable KIT D816 mutation, must be tested for a PDGFRA fusion mutation by fluorescence in situ hybridization (FISH) or PCR. 9. History of another primary malignancy that has been diagnosed or required therapy within 3 years before the FDSD. 10. Any of the following: o AST or ALT > 3.0 × ULN; no restriction if due to suspected liver infiltration by MCs. o Bilirubin > 1.5 × ULN; no restriction if due to suspected liver infiltration by MCs or Gilbert’s disease. (In case of Gilbert's disease, a direct bilirubin > 2.0 X ULN would be an exclusion). o Estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 30 mL/min/1.73m^2 or creatinine > 1.5 × ULN o Platelet count < 50,000/µL (within 4 weeks of the FDSD) or receiving platelet transfusion(s) 11. QT interval corrected using Fridericia’s formula (QTcF) > 480 msec. 12. History of a seizure disorder (eg, epilepsy) or requirement for antiseizure medication. 13. History of a cerebrovascular accident or transient ischemic attacks within 1 year before the FDSD. 14. Known risk or recent history (12 months before the first dose of study drug) of intracranial bleeding (eg, brain aneurysm, concomitant vitamin K antagonist use). 15. Primary brain malignancy or metastases to the brain. 16. Clinically significant, uncontrolled cardiovascular

disease, including Grade III or IV congestive heart failure according to the New York Heart Association classification; myocardial infarction or unstable angina within the previous 6 months; clinically significant, uncontrolled arrhythmias; or uncontrolled hypertension. 17. Unwilling or unable to comply with scheduled visits, drug administration plan, laboratory tests, or other study procedures and study restrictions. 18.Female patients who are unwilling, if not postmenopausal or surgically sterile, to abstain from sexual intercourse or employ highly effective contraception from the first dose of study drug and for at least 6 weeks after the last dose of study drug. Men who are unwilling, if not surgically sterile, to abstain from sexual intercourse or employ highly effective contraception from the first dose of study drug and for at least 6 weeks after the last dose of study drug. Refer to Section 9.6.1 for acceptable methods of contraception. 19. Female patients who are pregnant, as documented by a serum beta-hCG pregnancy test consistent with pregnancy obtained within 15 days before the FDSD. Women with beta-hCG values that are within the range for pregnancy but are not pregnant (false-positives) may be enrolled with written approval of the Sponsor after pregnancy has been excluded. Women of nonchildbearing potential (ie, women who are postmenopausal or have undergone hysterectomy, bilateral salpingectomy, or bilateral oophorectomy) do not require a serum beta-hCG pregnancy test. 20. Women who are breast feeding. 21. Patient has a prior or ongoing clinically significant illness, medical condition, surgical history, physical finding, or laboratory abnormality that, in the opinion of the Investigator, could affect the safety of the patient, alter the absorption, distribution, metabolism, or excretion of the study drug, or impair the assessment of study results. 22.Hypersensitivity to avapritinib or to any of the excipients. 23.Participating in another interventional study.

Calendar

(Last Update: 28/12/2025)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
02/01/2019	06/06/2019	16/10/2019	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
17/11/2020	Not aported	Not aported	09/09/2024	18/12/2024

Sponsor

Blueprint Medicines Corporation Estados Unidos

45 Sidney Street MA 02139 Cambridge

Contact Person

INC Research - Project Director, Global Oncology

+1 512 904 4317

sara.hoffman@syneoshealth.com

Monetary support: Blueprint Medicines Corporation|

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Parc Tauli

Plaça de la Torre de lAigua, s/n 08208 Sabadell

ceic@tauli.cat

937458454-937458451

Sites

Closed (09/09/2024)

HOSPITAL GERIÁTRICO VIRGEN DEL VALLE

Toledo

TOLEDO

Instituto de Mastocitosis de Castilla-La Mancha

Medication

Avapritinib
Comprimido

-

Active Principles: Avapritinib|

Experimental

Avapritinib
Comprimido

-

Active Principles: Avapritinib|

Experimental

Has results