

Een essentieel fase 2 onderzoek van ponatinib (AP24534) bij patiënten met refractaire chronische myeloïde leukemie en pH+ acute lymfoblastische leukemie

Gepubliceerd: 06-01-2011 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doelstelling: Het bepalen van de werkzaamheid van ponatinib bij patiënten met CML in CP, AP of BP of met Ph+ ALL die of: resistent tegen of intolerant zijn voor dasatinib of nilotinib, of: de T315I-mutatie hebben. Secundaire doelstellingen: *...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39645

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PACE

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

beenmergkanker, Bloedkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ARIAD Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: sponsor Ariad

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische myeloïde leukemie, PH+ acute lymfoblastische eukemie, Ponatinib, Tyrosine kinase remmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- Voor CML patiënten in CP bij de aanvang van het onderzoek: aanzienlijke cytogenetische respons (MCyR), gedefinieerd als complete cytogenetische respons (CCyR) of gedeeltelijke cytogenetische respons (PCyR).
CP patiënten in CCyR komen niet in aanmerking voor dit onderzoek.
- Voor CML patiënten in AP bij de aanvang van het onderzoek: aanzienlijke hematologische respons (MaHR), gedefinieerd als complete hematologische respons (CHR) of geen bewijs van leukemie (NEL).
AP patiënten in MaHR komen niet in aanmerking voor dit onderzoek.
- Voor CML patiënten in BP bij de aanvang van het onderzoek of Ph+ ALL patiënten: MaHR, bestaand uit CHR of NEL.
BP en Ph+ ALL patiënten in MaHR komen niet in aanmerking voor dit onderzoek.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- * Voor CML patiënten in CP:
 - hematologische respons: CHR;
 - cytogenetische respons: bevestigde MCyR; en
 - moleculaire respons: aanzienlijke moleculaire respons (MMR).
- * Voor CML patiënten in AP of BP of Ph+ ALL patiënten:

- cytogenetische respons: CCyR, PCyR, bevestigde MCyR; en

- moleculaire respons: MMR.

* Voor alle patiënten: tijd tot respons, duur van respons, overleven zonder dat de ziekte zich uitbreidt en totale overlevingscijfers.

* Voor alle patiënten: veiligheid en tolerantie

Exploratiedoelstellingen:

* Voor alle patiënten: BCR-ABL sequentie;

* Voor alle patiënten: allele-specifieke oligonucleotide (ASO)

polymerasekettingreactie (PCR) voor T315I; en

* Voor alle patiënten: moleculaire genetische analyse.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Goedgekeurde behandelingen voor Ph+- ziekte boeken aanzienlijke vorderingen, echter bij een significant deel van de patiënten falen deze behandelingen als gevolg van de ontwikkeling van resistentie of van intolerantie. De behoefte aan nieuwe geneesmiddelen is dus aanwezig.

Ponatinib (AP24534) is een nieuwe synthetische oraal actieve tyrosine-kinaseremmer (Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI). Ponatinib is specifiek ontwikkeld voor het inhiberen van BCR-ABL, het fusie-eiwit dat in chronische myeloïde leukemie (CML) en in een subgroep van acute lymfoblastische leukemie (ALL) door het Philadelphia-chromosome (Ph) wordt geproduceerd. Het is een krachtige remmer van BCR-ABL eiwit en van gemuteerde vormen van het eiwit die ontstaan bij patiënten die resistent zijn tegen eerdere behandelingen met TKI's; om deze reden is het een pan-BCR-ABL-remmer.

De AP24534-10-201 studie is een essentieel fase 2 onderzoek bij patiënten met refractaire chronische myeloïde leukemie en pH+ acute lymfoblastische leukemie om de werkzaamheid van ponatinib (AP24534) te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het bepalen van de werkzaamheid van ponatinib bij patiënten met CML in CP, AP of BP of met Ph+ ALL die of:
resistent tegen of intolerant zijn voor dasatinib of nilotinib,
of:
de T315I-mutatie hebben.

Secundaire doelstellingen:

- * het verder karakteriseren van de anti-leukemie activiteit van ponatinib bij deze patiënten zoals aangetoond door klinische reacties, moleculaire reacties en klinische resultaten,
- * het karakteriseren van de moleculaire genetische status van patiënten, en
- * het onderzoeken van de veiligheid van ponatinib bij deze patiënten.

Onderzoeksopzet

Dit is een internationaal fase 2, open-label onderzoek bij één groep in meerdere centra, van orale ponatinib bij patiënten met Ph+-ziekte. In aanmerking komende patiënten hebben CML in CP, AP, of BP zoals gedefinieerd in D4 en D5, of Ph+ ALL. Patiënten hebben of 1) een ziekte die resistent is tegen, of zijn intolerant voor behandeling met dasatinib of nilotinib; of 2) de T315I-mutatie van BCR-ABL. Patiënten krijgen éénmaal daags orale toediening van ponatinib in een dosis van 45 mg. Patiënten worden geëvalueerd op hematologische respons, cytogenetische respons en moleculaire respons. Er wordt ook moleculaire genetische analyse uitgevoerd. Complicaties worden tijdens het gehele onderzoek geëvalueerd en geclassificeerd door de Common Terminology Criteria for Adverse Events van het National Cancer Institute van de Verenigde Staten, versie 4.0 (NCI CTCAE, v.4.0). Patiënten worden beoordeeld overeenkomstig het schema van gebeurtenissen in hoofdstuk 8 van het protocol. Evaluaties worden uitgevoerd overeenkomstig standaard internationale criteria. Patiënten blijven de medicatie ontvangen tot de ziekte zich uitbreidt of er intolerantie wordt ontwikkeld of omdat er aan één of meerdere criteria wordt voldaan die vermeld staan onder Afdeling 13.8. Gegevens over overleven zonder dat de ziekte zich uitbreidt en totale overlevingsgegevens worden ook verzameld en geanalyseerd. Patiënten worden in de volgende cohorts gegroepeerd:

- Cohort A: resistent tegen of intolerant voor dasatinib of nilotinib en in chronische fase (CP)
- Cohort B: T315I-mutatie en in chronische fase (CP)
- Cohort C: resistent tegen of intolerant voor dasatinib of nilotinib en in versnelde fase (AP)
- Cohort D: T315I-mutatie en in versnelde fase (AP)
- Cohort E: resistent tegen of intolerant voor dasatinib of nilotinib en in blastfase (BP)/Ph+ ALL
- Cohort F: T315I-mutatie en in blastfase (BP)/Ph+ ALL

Alle 6 in dit onderzoek voorgestelde cohorts zijn representatief voor unieke patiëntengroups met verschillende primaire eindpunten. Elk cohort van patiënten wordt apart op werkzaamheid geanalyseerd. De veiligheidsgegevens uit alle cohorts worden samengevoegd met als doel de beschrijving van de veiligheid van alle behandelde patiënten in totaal. Deze cohorts kunnen worden gezien als 6 aparte onderzoeken die via dit *één-paraplu*-protocol worden uitgevoerd; daarom zijn er geen aanpassingen voor multiplicitéit gepland.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij aanvang van het onderzoek wordt Ponatinib (tablet) éénmaal daags oraal toegediend in een dosis van 45 mg per dag. Bij patiënten waar aan de studiemedicatie gerelateerde ongewenste voorvallen optreden, kan de dagelijkse dosis worden verlaagd of tijdelijk gestopt. Richtlijnen voor dosis modificaties kunnen worden teruggevonden in hoofdstuk 14-4 en 14-5 van het protocol.

Inschatting van belasting en risico

Zie voor alle details het studie schema op pagina's 28-31 van het protocol.

Zie ook E4, E6 en E9 voor belasting en mogelijke risico's.

Contactpersonen

Publiek

ARIAD Pharmaceuticals, Inc.

Landsdowne Street 26
Cambridge MA 02139-4234
US

Wetenschappelijk

ARIAD Pharmaceuticals, Inc.

Landsdowne Street 26
Cambridge MA 02139-4234
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 moeten CML hebben, onverschillig welke fase (CP, AP, of BP van elk fenotype) of Ph+ ALL (zoals gedefinieerd in 12.3 en 12.4).

- a. Bij alle patiënten moet 42 dagen of minder vóór het begin van de behandeling een cytogenetische beenmergscreening (BM) met conventionele bandering worden uitgevoerd.
- b. Onderzoek van minstens 20 metafasen is vereist. Als er minder dan 20 metafasen worden bestudeerd, moet het BM-aspiraats worden herhaald.

Patiënten moeten aan criterium 2 of 3 voldoen:

2. Eerder behandeld met en resistent tegen of intolerant voor dasatinib of nilotinib:

2.1 Resistentie wordt als volgt gedefinieerd voor CML CP patiënten (CP op het moment van de start van de behandeling met dasatinib of nilotinib). Patiënten moeten ten minste voldoen aan 1 criterium.

- a. drie maanden na de start van de therapie: geen cytogenetische respons (>95% pH+) of kan geen CHR bereiken.
- b. zes maanden na de start van de therapie: minder dan een geringe cytogenetische respons (>65% pH+).
- c. twaalf maanden na de start van de therapie: minder dan een PCyR (>35% pH+).
- d. op enig moment na de start van de therapie, ontwikkeling van nieuwe BCR-ABL kinasedomeinmutaties in de afwezigheid van CCyR.
- e. op enig moment na de start van de therapie, ontwikkeling van nieuwe klonale evolutie in afwezigheid van CCyR.
- f. op enig moment na de start van de therapie, verlies van cytogenetische respons [vanaf compleet (0%), gedeeltelijk (1% tot 35%), gering (36% tot 65%), of minimaal (66% tot 95%) tot een respons die minstens 1 klasse erger is], bevestigd bij ten minste 2 opeenvolgende analyses, met minstens 4 weken ertussen.
- g. op enig moment na de start van de therapie, uitbreiding van de ziekte (tot AP of BP).

2.2 Resistentie wordt als volgt gedefinieerd voor CML AP patiënten (AP op het moment van de start van de behandeling met dasatinib of nilotinib). Patiënten moeten ten minste voldoen aan 1 criterium.

- a. drie maanden na de start van de therapie: kan geen MaHR bereiken.
- b. op enig moment na de start van de therapie, verlies van een MaHR, bevestigd in minstens 2 opeenvolgende analyses met minstens 4 weken ertussen.

c. op enig moment na de start van de therapie, ontwikkeling van nieuwe BCR-ABL kinasedomeinmutaties in de afwezigheid van MaHR.

2.3 Resistentie wordt als volgt gedefinieerd voor CML BP patiënten (BP op het moment van de start van de behandeling met dasatinib of nilotinib) en Ph+ ALL patiënten. Patiënten moeten ten minste voldoen aan 1 criterium.

a. één maand na de start van de therapie: kan geen MaHR bereiken.

b. op enig moment na de start van de therapie, verlies van een MaHR, bevestigd in minstens 2 opeenvolgende analyses met minstens 1 week ertussen.

c. op enig moment na de start van de therapie, ontwikkeling van nieuwe BCR-ABL kinasedomeinmutaties in de afwezigheid van MaHR.

2.4 Intolerantie voor dasatinib of nilotinib wordt gedefinieerd als:

a. niet-hematologische intolerantie: Patiënten met klasse 3 of 4 toxiciteit terwijl zij worden behandeld of met hardnekkige klasse 2 toxiciteit, geen respons op optimale behandeling, inclusief dosisaanpassing (tenzij dosisvermindering niet wordt overwogen in het belang van de patiënt als de respons reeds minder dan optimaal is) in de afwezigheid van een CCyR voor CP patiënten of MaHR voor AP, BP of Ph+ ALL patiënten.

b. hematologische intolerantie: Patiënten met klasse 3 of 4 toxiciteit (absolute neutrofieltelling [Absolute Neutrophil Count, ANC] of trombocyten) tijdens de behandeling, die terugkomt na dosisvermindering tot de laagste dosering die door de fabrikant wordt aanbevolen (80 mg dagelijks [QD] voor dasatinib; 400 mg QD voor nilotinib) in de afwezigheid van een CCyR voor CP patiënten of MaHR voor AP, BP of Ph+ ALL patiënten.

NB: Hoewel de bovengenoemde criteria mislukking na dasatinib of nilotinib definiëren (meestal volgens Baccarani et al., 2009), komen patiënten in aanmerking die zijn doorgegaan met een latere lijntherapie als de behandeling met dasatinib of nilotinib is mislukt.

OF

3. Ontwikkelen van T315I-mutatie na een TKI-therapie.

3.1 Patiënten met T315I-mutatie na enige TKI hoeven niet te zijn behandeld met dasatinib of nilotinib.

3.2 Patiënten met T315I in CP moeten minder hebben dan een CCyR (>0% pH+).

3.3 Patiënten met T315I in AP, BP, of Ph+ ALL moeten minder hebben dan een MaHR.

3.4 Patiënten met een eerder doorgemaakte T315I-mutatie komen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek. Echter, alleen patiënten met een T315I-mutatie die wordt gedetecteerd door directe sequentie bepaling in een bloedmonster van voor de behandeling gebruik makende van het centrale laboratorium voor het onderzoek, worden in de T315I subgroep geanalyseerd. Meer informatie vindt u in sectie 12.5 van het protocol.

Patiënten moeten aan alle resterende criteria voldoen om in aanmerking te komen voor het onderzoek:

4. Moet 18 jaar of ouder zijn.

5. Schriftelijke toestemming geven na ontvangst informatie.

6. astern Cooperative Oncology Groep (ECOG) prestatiestatus * 2.

7. inimale levensverwachting van 3 maanden of langer.

8. Adequate nierfunctie, gedefinieerd als serumcreatinine < 1,5 × bovenste limiet van normaal (ULN) voor de instelling.

9. Adequate leverfunctie, gedefinieerd als:

a. totaal bilirubine < 1,5 × ULN,

b. alanineaminotransferase (ALT [SGTP]) en aspartaamaminotransferase (AST [SGOT]) < 2,5 × ULN voor de instelling (<5 × ULN als lever aangedaan met leukemie),

c. protrombinetijd (PT) $< 1,5 \times \text{ULN}$.

10. Normale pancreatitisstatus, gedefinieerd als:

a. lipase $\times 1,5 \times \text{ULN}$ voor de instelling,

b. amylase $\times 1,5 \times \text{ULN}$ voor de instelling.

11. Normaal QTcF interval op evaluatie elektrocardiogram (ECG) bij screening, gedefinieerd als QTcF van $\times 450$ ms bij mannen of $\times 470$ ms bij vrouwen.

12. Voor vrouwen die nog kinderen kunnen krijgen moet een zwangerschapstest met negatief resultaat worden gedocumenteerd vóór de inclusie.

13. Vrouwelijke en mannelijke patiënten die nog kinderen kunnen krijgen moeten akkoord gaan met het gebruik van een effectieve vorm van contraceptie met hun seksuele partner tijdens de gehele deelname aan dit onderzoek.

14. Capaciteit om aan de onderzoeksprocedures te voldoen, naar mening van de onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten komen niet in aanmerking voor deelname aan het onderzoek als zij aan een of meer van de volgende exclusiecriteria voldoen:

1. heeft TKI-therapie gekregen minder dan 7 dagen vóór het krijgen van de eerste dosis ponatinib, of zijn niet hersteld ($>$ klasse 1 volgens NCI CTCAE, v. 4.0) van complicaties (behalve haaruitval) wegens eerder toegediende middelen.

2. heeft de volgende andere behandelingen gekregen:

a. voor patiënten met CP of AP: heeft hydroxyurea of anagrelide gekregen minder dan 24 uur vóór het krijgen van de eerste dosis ponatinib, interferon of cytarabine, of immunotherapie minder dan 14 dagen, of enige andere cytotoxische chemotherapie, radiotherapie, of onderzoeksbehandeling minder dan 28 dagen vóór het krijgen van de eerste dosis ponatinib.

b. voor patiënten met BP: heeft chemotherapie gekregen minder dan 14 dagen vóór het krijgen van de eerste dosis ponatinib. Anders is 2a van toepassing.

c. voor patiënten met Ph+ ALL: heeft corticosteroïden ontvangen minder dan 24 uur vóór het krijgen van de eerste dosis ponatinib, of vincristine minder dan 7 dagen vóór het krijgen van de eerste dosis ponatinib, of heeft andere chemotherapie ontvangen minder dan 14 dagen vóór het krijgen van de eerste dosis ponatinib. Anders is 2a van toepassing.

d. alle patiënten zijn uitgesloten indien zij niet hersteld zijn ($>$ klasse 1 volgens NCI CTCAE, v. 4.0) van complicaties (behalve haaruitval) wegens eerdere toegediende middelen.

3. heeft autologe of allogene stamceltransplantatie ondergaan < 60 dagen vóór het krijgen van de eerste dosis ponatinib; enig bewijs van nog actieve Graft Versus-Host Disease (GVHD), of GVHD waarvoor immunosuppressiva nodig zijn.

4. neemt medicatie waarvan bekend is dat deze geassocieerd is met Torsades de Pointes. Deze verboden medicaties zijn vermeld in bijlage B.

5. heeft gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva nodig anders dan corticosteroïden die voor een korte behandeling zijn voorgeschreven.

6. is eerder behandeld met ponatinib.

7. Patiënten met CML CP worden uitgesloten als zij in CCyR zijn.

8. Patiënten met CML AP, CML BP, of Ph+ ALL worden uitgesloten als zij in

MaHR zijn.

9. heeft actieve aandoening van het centrale zenuwstelsel (Central Nervous System, CNS) zoals aangetoond door cytologie of pathologie. In de afwezigheid van klinische CNS-ziekte is geen lumbaalpunctie benodigd. Een geschiedenis van CNS-aantasting is op zich geen reden voor uitsluiting als de CNS is genezen met een gedocumenteerde negatieve lumbaalpunctie.
10. heeft significante of actieve cardiovasculaire aandoeningen, specifiek inclusief, maar niet beperkt tot:
- a. myocardinfarct minder dan 3 maanden vóór de eerste dosis ponatinib,
 - b. eerder doorgemaakte klinisch significante atriale aritmie of enige ventriculaire aritmie,
 - c. niet-stabiele angina minder dan 3 maanden vóór de eerste dosis ponatinib,
 - d. congestief hartfalen minder dan 3 maanden vóór de eerste dosis ponatinib.
11. Heeft een significante bloedingsstoornis niet gerelateerd tot CML of Ph+ ALL.
12. heeft een voorgeschiedenis van pancreatitis of alcoholmisbruik.
13. heeft een ongecontroleerde hypertriglyceridemie (triglyceriden >450 mg/dL).
14. heeft malabsorptiesyndroom of een andere maag-darmaandoening die de absorptie van oraal toegediende ponatinib zou kunnen beïnvloeden.
15. is in de afgelopen 3 jaar gediagnosticeerd met een andere primaire maligniteit (behalve voor niet-melanoom huidkanker of baarmoederhalskanker in situ, of onder controle zijnde prostaatkanker, die binnen 3 jaar zijn toegestaan).
16. is zwanger of geeft borstvoeding. Vrouwen die nog kinderen kunnen krijgen moeten akkoord gaan met een effectieve vorm van contraceptie vanaf het moment dat zij de geïnformeerde toestemming tekenen tot en met het follow-up bezoek ongeveer 30 dagen na de laatste dosis ponatinib.
17. heeft een grote operatie ondergaan (met uitzondering van kleine chirurgische procedures zoals katheterplaatsing of BM-biopsie) minder dan 14 dagen vóór de eerste dosis ponatinib.
18. heeft aanhoudende of actieve virusinfectie (inclusief een bekende geschiedenis van humaan immunodeficiëntie [HIV], hepatitis B [HBV] of hepatitis C [HCV]). Testen op deze virussen is niet nodig in de afwezigheid van geschiedenis.
19. lijdt aan enige aandoening of ziekte die, naar de mening van de onderzoeker of medische monitor, de veiligheid van de patiënt in gevaar zou brengen of de evaluatie van de veiligheid van het onderzoeksgeneesmiddel zou verstoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 18-02-2011
Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Iclusig
Generieke naam: Ponatinib
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-01-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-01-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-05-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-05-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-06-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	06-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2010-020414-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01207440
CCMO	NL34342.029.10