

Een open-label, eenarmig, fase 1/2-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van ponatinib voor de behandeling van recidiverende of refractaire vormen van leukemie of solide tumoren bij pediatrische deelnemers.

Gepubliceerd: 30-09-2019 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509699-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair doel:Fase 1: Bepalen van de MTD en/of RP2D van eenmaal daags toegediend oraal ponatinib bij pediatrische deelnemers met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54589

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INCB 84344-102

Aandoening

- Overige aandoening
- Leukemieën
- Leukemieën

Synoniemen aandoening

recidiverende of refractaire vormen van leukemie; solide tumoren

Aandoening

overige neoplasma's, benigne, maligne en site niet gespecificeerd

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Incyte Biosciences International Sarl

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Kinderen, Solide tumoren, Terugkerende of refractaire leukemie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1: Bepaling van DLT*s tijdens de DLT-evaluatieperiode (eerste 28 dagen van de behandeling).

Fase 2:

Groep A (CP-CML): MCyR, gedefinieerd als CCyR of PCyR na 12 maanden, beoordeeld aan de hand van conventionele cytogenetica of FISH.

Groep B (andere tumoren):

Hematologische maligniteiten:

- BCR-ABL-positieve vormen van leukemie (CML in AP of BP; Ph+ ALL):

- * MaHR of MMR beoordeeld aan de hand van q-PCR na 3 maanden.

- Andere vormen van leukemie:

- * CR.

* CRi beoordeeld aan de hand van conventionele cytogenetica, FISH of qPCR.

- Lymfoom:

* CR volgens Lugano-criteria (Cheson et al 2014) op basis van CT of MRI (of PET).

Solide tumoren:

- ORR, gedefinieerd als het percentage deelnemers met CR of PR, zoals bepaald aan de hand van de beoordeling door de onderzoeker van radiografisch zichtbare ziekte volgens RANO voor CZS-tumoren of RECIST v1.1 voor andere solide tumoren op basis van CT of MRI (of PET).

Secundaire uitkomstmaten

Fase 1:

- Frequentie en ernst van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen.
- Veranderingen in lichaamsfuncties en klinische beoordelingen.
- Veranderingen in bloedmonsters voor klinisch laboratoriumonderzoek.
- PK-parameters: Tmax, AUCss, 0-24, t*, CLss/F, Vz/F.

Fase2:

Groep A (CP-CML):

- CHR na 6 maanden.
- CCyR na 12 maanden.
- MMR na 12 maanden
- TTR, gedefinieerd als het interval vanaf de datum van de eerste dosis onderzoeksbehandeling tot eerste respons.

- DOR, gedefinieerd als het interval tussen de eerste beoordeling waarbij aan

de criteria voor respons wordt voldaan tot aan de criteria voor progressie wordt voldaan.

- PFS, gedefinieerd als het interval vanaf de datum van de eerste dosis onderzoeksbehandeling tot de datum van ziekteprogressie of overlijden ongeacht de oorzaak, afhankelijk van wat het eerste aan de orde is.
- OS, gedefinieerd als het interval vanaf de datum van de eerste dosis onderzoeksbehandeling tot overlijden ongeacht de oorzaak.

Groep B (andere tumoren):

Hematologische maligniteiten:

- BCR-ABL-positieve vormen van leukemie (CML in AP of BP; Ph+ ALL):
 - * MHR of MMR na 3 maanden.
- Andere vormen van leukemie:
 - * CR.
 - * CRi, zoals beoordeeld via conventionele cytogenetica, FISH of q-PCR.
- Lymfoom:
 - * CR volgens Lugano-criteria (Cheson et al 2014) op basis van CT of MRI (of PET).

Solide tumoren:

- ORR, gedefinieerd als het percentage deelnemers met CR of PR, zoals bepaald aan de hand van de beoordeling door de onderzoeker van radiografisch zichtbare ziekte volgens RANO voor CZS-tumoren of RECIST v1.1 voor andere solide tumoren op basis van CT of MRI (of PET).
- OS, gedefinieerd als het interval tussen de datum van de eerste dosis

onderzoeksbehandeling tot de datum van overlijden ongeacht de oorzaak.

- DOR, gedefinieerd als het interval tussen de eerste beoordeling waarbij aan de criteria voor respons wordt voldaan tot aan de criteria voor progressie wordt voldaan.

- PFS, gedefinieerd als het interval vanaf de datum van de eerste dosis onderzoeksbehandeling tot de datum van ziekteprogressie of overlijden ongeacht de oorzaak, afhankelijk van wat het eerste aan de orde is.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie onderzoeksprotodol, sectie 2.2. Study Rationale.

Ponatinib is goedgekeurd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische myeloïde leukemie (CML) of Philadelphiachromosoom-positieve acute lymfoblastische leukemie (Ph+ ALL). Net als bij volwassenen kunnen recidiverende of refractaire vormen van leukemie en solide tumoren resistent zijn tegen de huidige goedgekeurde geneesmiddelen voor de behandeling van deze ziektes bij kinderen. Daarom onderzoekt de opdrachtgever of ponatinib ook werkzaam is bij kinderen (in de leeftijd van 1 tot < 18 jaar) met deze ziekten.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509699-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair doel:

Fase 1: Bepalen van de MTD en/of RP2D van eenmaal daags toegediend oraal ponatinib bij pediatrische deelnemers met geselecteerde gevorderde hematologische maligniteiten of solide tumoren.

Fase 2

- Groep A (CP-CML): Bepalen van de werkzaamheid van eenmaal daags toegediend oraal ponatinib bij pediatrische deelnemers met CP-CML die resistent of intolerant zijn voor ten minste 1 voorafgaande op BCR-ABL gerichte TKI-therapie of die de T315I-mutatie hebben.

- Groep B (andere tumoren): Bepalen van de werkzaamheid van eenmaal daags toegediend oraal ponatinib bij pediatrische deelnemers met andere geselecteerde gevorderde hematologische maligniteiten of solide tumoren.

Belangrijk(st)e secundaire doelen:

Fase 1:

- Onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van ponatinib bij pediatrische deelnemers met geselecteerde gevorderde hematologische maligniteiten of solide tumoren.
- Evalueren van de PK-eigenschappen van ponatinib bij pediatrische deelnemers.

Fase 2:

- Groep A (CP-CML):
 - Bepalen van de antileukemische activiteit van ponatinib bij deelnemers met CP-CML.
 - Bepalen van de cytogenetische en moleculaire respons.
- Groep B (andere tumoren): Onderzoeken van de activiteit tegen kanker van ponatinib bij pediatrische deelnemers met geselecteerde gevorderde hematologische maligniteiten of solide tumoren.

Onderzoeksopzet

Dit betreft een open-label, eenarmig fase 1/2-onderzoek naar ponatinib als monotherapie waarbij gebruik wordt gemaakt van een *rolling 6*-opzet. Het onderzoek wordt uitgevoerd in 2 delen: fase 1 (dosisescalatie) en fase 2 (uitbreiding).

Het wordt gefaseerd uitgevoerd in de volgende 3 cohorten: ≥ 12 tot < 18 jaar oud (cohort 1); ≥ 6 tot < 12 jaar oud (cohort 2); ≥ 1 tot < 6 jaar oud (cohort 3), beginnend met cohort 1 in fase 1. Fase 2 kan worden gestart met de leeftijdsgroep van cohort 1 nadat de RP2D in dit cohort is vastgesteld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De kinderen worden behandeld met ponatinib in continue cycli van 28 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Dit is een korte lijst van de meest voorkomende bijwerkingen van Iclusig® (ponatinib). In bijlage C van de patiënteninformatie vindt u de complete lijst van mogelijke bijwerkingen en de risico's van de onderzoeksprocedures/-tests vinden.

- Alvleesklierontsteking, verhoogde amylase en lipase
- Beenmergsuppressie (trombocytopenie, neutropenie, anemie)
- Infecties
- Huidreacties (uitslag, erytheem, droge huid, acneïforme dermatitis, rode vlekjes)
- Hepatotoxiciteit
- Hypertensie
- Oedeem en vochtretentie
- Hartfalen/stoornis van het linkerventrikel
- Vaatvernauwing, bestaande uit:

- Bloedvatvernauwingen (hart/hersenen/handen/voeten/nieren) - Veneuze trombose/embolie (trombose in het netvlies en verlies van gezichtsvermogen)

- Bloeding

Het onderzoeksgeneesmiddel ponatinib kan ook bijwerkingen hebben die op dit moment nog niet bekend zijn.

Andere risico's

Bloedafnames/bloedtests: Tijdelijk ongemak, irritatie, blauwe plekken en, in zeldzame gevallen, infectie op de locatie van bloedafname of excessief bloeden; zelden: licht gevoel in het hoofd, flauwvallen. Totale hoeveelheid bloed die tijdens het verloop van het onderzoek wordt afgenomen voor fase 1, bij benadering: 220 ml gedurende 3 cycli kuren en tijdens de follow-upbezoeken, ongeveer 270 ml gedurende 3 cycli kuren in fase 2 (de gemiddelde hoeveelheid bij de bloedbank is 480 ml)

Beenmergaspiraats/-biopsie: Risico's van de ingreep (afhankelijk van de locatie): Pijn, bloeding, blauwe plekken, duizeligheid, littekenvorming en een klein risico op infectie.

Bijwerkingen van anesthetica: Milde irritatie waar het geneesmiddel is toegediend. Er kunnen aanvullende risico's zijn, afhankelijk van waar de biopsie is uitgevoerd. De onderzoeksarts zal deze extra risico's bespreken.

CT-scan: Risico's van contrastmiddelen: Allergische reacties (van milde jeuk/huiduitslag tot ernstige moeite met ademen, shock, zelden: overlijden) en nierproblemen (bij uitdroging of een slechte nierfunctie).

PET-scan Risico's van contrastmiddelen: Kan een ernstige allergische reactie uitlokken.

MRI-scan: Risico's van de kleine ruimte: Claustrofobie, nervositeit, zweten en een hard geluid.

Er kan geen MRI worden gedaan als er metaal in het lichaam aanwezig is (zoals een pacemaker, infuuspomp, aneurysmaclips, metalen prothesen, bepaalde geïmplanteerde metalen of elektrische apparaten of platen).

DEXA-scan: Gebruikt een zeer laag niveau röntgenstraling bij beperkte botdelen.

ECG: Mogelijke risico's van de kleefpads: Huiduitslag en milde irritatie van de huid.

Andere voorzorgsmaatregelen: Andere geneesmiddelen die door een andere arts zijn voorgeschreven, kunnen van invloed zijn op de reactie op het onderzoeksgeneesmiddel. Daarom is het belangrijk dat de onderzoeksarts ingelicht wordt over alle geneesmiddelen die ingenomen worden bij inschrijving voor het onderzoek en over alle geneesmiddelen die mogelijk nodig zijn tijdens deelname aan het onderzoek. Er mogen geen andere geneesmiddelen worden gebruikt zonder toestemming van de onderzoeksarts.

Op basis van onderzoeken die zijn uitgevoerd bij dieren en mensen, kan worden gemeld dat de geneesmiddelen in dit onderzoek bijwerkingen kunnen veroorzaken.

Dit is afhankelijk van de toegediende behandeling. Het is ook mogelijk dat er nieuwe problemen of bijwerkingen optreden. Patiënt wordt op de hoogte gehouden van eventuele wijzigingen in de manier waarop het onderzoek wordt uitgevoerd.

Patiënt wordt geïnformeerd over nieuwe risico's en bijwerkingen. Deze informatie kan van invloed zijn op het besluit om door te gaan met het

onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Incyte Biosciences International Sarl

Rue Docteur-Yersin 12
Morges 1110
CH

Wetenschappelijk

Incyte Biosciences International Sarl

Rue Docteur-Yersin 12
Morges 1110
CH

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van de volgende maligniteiten:

8 - Een open-label, eenarmig, fase 1/2-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid e ... 6-05-2025

a. Fase 1:

- * CP-CML, BP-CML, AP-CML (recidief gedefinieerd in Appendix G).
- * ALL.
- * AML.
- * Andere vormen van leukemie.
- * Lymfoom.

* Eventuele andere tumoren, inclusief tumoren van het CZS, waarvoor standaardtherapie niet beschikbaar of niet aangewezen is.

b. Fase 2, groep A met CP-CML:

* CP-CML (gedefinieerd in Appendix G) op het moment van opname in het onderzoek en resistent of intolerant voor ten minste 1 voorafgaande op BCR-ABL gerichte TKI-therapie of aanwezigheid van de T315I-kinasedomeinmutatie of in "waarschuwing" response status. De waarschuwingsresponsstatus moet a) worden bevestigd door ten minste 2 beoordelingen die met een tussenpoos van ten minste 1 maand worden uitgevoerd en b) de verandering van behandeling rechtvaardigen door comorbiditeiten en verdraagbaarheid.

* Moet 1 beenmergaspiratie met documentatie van BCR-ABL-translocatie via conventionele cytogenetica, metafase-FISH of q-PCR hebben ondergaan binnen 42 dagen vóór de eerste dosis ponatinib.

c. Fase 2, groep B met andere vormen van leukemie of solide tumoren:

- * ALL.
- * AML.
- * Andere vormen van leukemie.
- * Lymfoom.
- * Eventuele andere tumoren, inclusief tumoren van het CZS, met mutaties van RET, FLT3, KIT, FGFR, PDGFR, TIE2, VEGFR of eventuele andere mutaties waarbij ponatinib biologische activiteit (bijv. EPH receptoren en SRC familie van kinases) kan hebben zoals beoordeeld op vers of opgeslagen tumorweefsel.
- * Deelnemers met solide tumoren of met lymfoom moeten via CT of MRI meetbare ziekte hebben op basis van RECIST v1.1 of de Lugano-lymfoomrichtlijnen (Cheson et al 2014) zoals bepaald via radiologie op locatie.

2. Voorafgaande therapieën als volgt:

a. Fase 1:

- * Deelnemers met CML die resistent of intolerant (zoals gedefinieerd in Appendix G) zijn voor ten minste 1 voorafgaande op BCR-ABL gerichte TKI-therapie.
- * Deelnemers met ALL bij wie alle beschikbare of aangewezen therapieën hebben gefaald, wat 1 voorafgaande op BCR-ABL gerichte TKI-therapie kan hebben omvat.
- * Deelnemers met AML of andere vormen van leukemie bij wie progressie is vertoond of waarbij ten minste 1 inductiepoging heeft plaatsgevonden (alleen voor Frankrijk) of voor wie geen effectieve standaardtherapie beschikbaar of aangewezen is (voor andere landen).
- * Deelnemers met solide tumoren (inclusief tumoren van het CZS) of lymfomen die progressie hebben vertoond ondanks standaardtherapie of voor wie geen effectieve standaardtherapie beschikbaar of aangewezen is.

b. Fase 2, groep A met CP-CML:

- * Deelnemers die resistent of intolerant zijn voor ten minste 1 voorafgaande op

BCR-ABL gerichte TKI-therapie.

c. Fase 2, groep B met andere vormen van leukemie of solide tumoren:

- * Deelnemers met ALL bij wie progressie is getoond of nadat alle beschikbare of aangewezen therapieën hebben gefaald, wat 1 voorafgaande op BCR-ABL gerichte TKI-therapie moet hebben omvat (uitzondering voor deelnemers met T315I-mutatie) of zich in de waarschuwingsstatus bevinden.

- * Deelnemers met AML of andere vormen van leukemie die progressie hebben getoond of bij wie ten minste 1 voorafgaande inductiepoging heeft plaatsgevonden (alleen voor Frankrijk) of voor wie geen effectieve standaardtherapie beschikbaar of aangewezen is (voor andere landen).

- * Deelnemers met solide tumoren (inclusief tumoren van het CZS) of lymfomen die progressie hebben vertoond ondanks standaardtherapie of voor wie geen effectieve standaardtherapie beschikbaar of aangewezen is.

3. Moet een ouder of wettelijk voogd hebben die in staat en bereid is om een schriftelijk ICF voor het onderzoek te ondertekenen en in te stemmen (indien van toepassing) volgens instellingsnormen en om zich te houden aan alle onderzoeksbezoeken en -procedures.

4. Mannelijke en vrouwelijke deelnemers van ≥ 1 t/m < 18 jaar oud op het moment van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier.

5. Functionele status volgens Karnofsky $\geq 40\%$ voor deelnemers ≥ 16 jaar oud of Lansky Play Scale ≥ 40 voor pediatrische deelnemers van < 16 jaar oud.

6. Deelnemers moeten naar graad < 2 volgens NCI CTCAE v5.0 of naar baseline zijn hersteld van eventuele niet-hematologische toxiciteiten (met uitzondering van alopecia) door eerdere therapie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

2. Voorafgaande therapieën:

a. Deelnemers met BP-CML, ALL of AML die met de volgende middelen zijn behandeld:

- * Corticosteroïden of hydroxyureum in de 24 uur vóór de eerste dosis ponatinib.

- * Vincristine in de 7 dagen vóór de eerste dosis ponatinib.

- * Andere chemotherapie (met uitzondering van intrathecale chemotherapie) in de 14 dagen vóór de eerste dosis ponatinib.

b. Deelnemers (met uitzondering van de hierboven beschreven deelnemers met BP-CML, ALL en AML) die:

- * Cytotoxische chemotherapie of radiotherapie hebben ondergaan in de 21 dagen (of 42 dagen voor nitroso-ureumverbindingen of mitomycine C) vóór de eerste dosis ponatinib.

c. Voorafgaande radiotherapie of radio-isotopentherapie vóór of radio-isotopentherapie binnen 6 weken vóór de eerste dosis ponatinib met de uitzondering van lokale radiotherapie met een palliatieve indicatie binnen 14 dagen voor de eerste dosis ponatinib. . Voor CZS moeten ten minste 90 dagen zijn verstreken als de deelnemer eerder totale lichaamsbestraling of

craniospinale of craniale radiotherapie heeft gekregen.

d. Autologe of allogene stamceltransplantatie <3 maanden vóór de eerste dosis ponatinib.

e. Zware operatie in de 14 dagen vóór de eerste dosis ponatinib.

Opmerking: Kleine chirurgische ingrepen, zoals plaatsing van centraal-veneuze katheter of beenmergaspiratie/-biopsie, zijn toegestaan.

f. Onvoldoende herstel en/of complicaties van een grote operatie vóór aanvang van de therapie.

g. Een van de volgende voorafgaande behandelingen:

* Immunosuppressieve therapie (inclusief regimes na stamceltransplantatie) in de 14 dagen vóór de eerste dosis ponatinib.

* Eventuele gerichte kankertherapie (inclusief TKI*s) in de 7 dagen vóór de eerste dosis ponatinib.

* Eventuele andere experimentele middelen tegen kanker in de 30 dagen of 5 halfwaardetijden vóór randomisatie (waarbij de langste periode geldt).

* Eventuele biotherapeutische (inclusief monoklonale antilichaam-gerichte therapie tegen kanker in de 5 halfwaardetijden of 30 dagen, afhankelijk van wat korter is, vóór de eerste dosis ponatinib.

Opmerking: Ondersteunende zorgmedicijnen voor CZS-oedeem (bijv. stabiele doses corticosteroïden of bevacizumab) zijn toegestaan.

* Eventuele chimere antigeenreceptorth therapie in de 28 dagen vóór de eerste dosis ponatinib

* Ponatinib.

3. Deelnemers met laboratoriumwaarden bij screening gedefinieerd als volgt:

Solide tumoren

a Bloedplaatjes $\leq 75 \times 10^9/l$

b Hemoglobine $\leq 8 \text{ g/l}$

c ANC $\leq 1 \times 10^9/l$

Lever

d ALT $\geq 5 \times \text{ULN}$ voor de leeftijd (tenzij gerelateerd aan leukemische betrokkenheid)

e AST $\geq 5 \times \text{ULN}$ voor de leeftijd (tenzij gerelateerd aan leukemische betrokkenheid)

f Directe bilirubine $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ voor de leeftijd

Alvleesklier

g Amylase $> 2 \times \text{ULN}$ voor de leeftijd

h Lipase $> 2 \times \text{ULN}$ voor de leeftijd

Nieren

i Serumcreatinine OF Serumcreatinineklaring $> \text{ULN}$ voor de leeftijd op basis van de tabel met leeftijd/geslacht hieronder:

Leeftijd (jaren) Maximale serumcreatinine (mg/dl)

Mannen Vrouwen

1 tot <2 0,6 0,6

2 tot <6 0,8 0,8

6 tot <10 1 1

10 tot <13 1,2 1,2

13 tot <16 1,5 1,4

$\geq 16,7$ 1,4

OF Berekende creatinineklaring van glomerulaire filtratiesnelheid van radio-isotoop < 70 ml/min/1,73 m².

Stolling

j INR of PT $> 1,5 \times$ ULN voor de leeftijd

k aPTT $> 1,5 \times$ ULN voor de leeftijd

Lipiden

l Triglyceriden ≥ 450 mg/dl

4. Significante gelijktijdige, ongecontroleerde medische aandoening, inclusief maar niet beperkt tot het volgende:

a. Alvleesklier: klinische, radiologische of laboratoriumaanwijzingen voor pancreatitis.

b. Hart:

* SF $< 27\%$ via echo OF EF $< 50\%$ via MUGA.

* Afwijkend QTcF op ECG bij screening, gedefinieerd als QTcF van ≥ 450 ms.

* Klinisch significante of ongecontroleerde cardiovasculaire ziekte, inclusief instabiele angina, acuut MI binnen 6 maanden vanaf dag 1 van de toediening van het onderzoeksmiddel, CHF klasse III of IV volgens de New York Heart Association (zie Appendix O) en aritmie die therapie vereist, tenzij goedgekeurd door de medische monitor/sponsor.

* Ongecontroleerde hypertensie.

* Huidig gebruik van medicatie waarvan bekend is dat die een risico op het veroorzaken van verlengde QTc of TdP met zich meebrengt, tenzij de medicatie kan worden veranderd in aanvaardbare alternatieven (d.w.z. een andere geneesmiddelenklasse die het hartgeleidingssysteem niet beïnvloedt) of de deelnemer de medicatie veilig kan stopzetten.

c. Hersenen:

* Deelnemers met solide tumoren met intracranieële metastase OF deelnemers met actieve CZS-leukemie (d.w.z. CNS-2-status [$< 5/\mu$ l witte bloedcellen en cytopspin positief op blasten of $\geq 5/\mu$ l witte bloedcellen maar negatief volgens Steinherz/Bleyer-algoritme (vergelijking die wordt gebruikt voor traumatische lumbaalpuncties), gedissemineerde leptomeningitis of CZS-chloroom.

* Reeds bestaande significante CZS-pathologie inclusief voorgeschiedenis van ernstig hersenletsel, dementie, cerebellaire ziekte, organisch hersensyndroom, psychose, coördinatie/bewegingsstoornis of auto-immuunziekte met betrokkenheid van het CZS.

* Voorgeschiedenis van cerebrovasculaire ischemie/hemorragie met restgebreken.

Opmerking: deelnemers met een voorgeschiedenis van cerebrovasculaire ischemie/hemorragie blijven in aanmerking komen mits alle neurologische gebreken zijn verdwenen.

* Ongecontroleerde epileptische aandoening.

d. Stolling:

* Significante bloedingsstoornis of trombofilie die geen verband houdt met de onderliggende maligniteitsindicatie voor onderzoeksdeelname.

e. Maagdarmsstelsel:

* Maagdarmsstelselaandoeningen, zoals malabsorptiesyndroom of een andere ziekte die orale absorptie kan beïnvloeden.

f. Genetisch:

* Deelnemers met DNA-fragiliteitssyndromen, zoals Fanconi-anemie en syndroom van Bloom.

* Deelnemers met syndroom van Down.

5. Deelnemers met actieve graft-versus-hostziekte $\geq$ graad 2.

6. Chronische of huidige actieve ongecontroleerde infectieziekte waarvoor een behandeling met systemische antibiotica, antischimmelmiddelen of antivirale middelen nodig is.

7. Actieve HBV- of HCV-infectie waarvoor behandeling nodig is of aanwezigheid van risico op HBV-reactivatie. Hepatitis B-virus-DNA en HCV-RNA mogen niet detecteerbaar zijn bij testen. Risico op HBV-reactivatie wordt gedefinieerd als positief voor hepatitis B-oppervlakteantigeen of positief voor anti-hepatitis B-kernantilichaam.

8. Bekende hiv-infectie.

9. Huidig gebruik van niet-toegestane medicatie (zie paragraaf 6.7.2).

10. Bekende overgevoeligheid voor of ernstige reactie op ponatinib of hulpstoffen van ponatinib.

11. Behandeld met levende (inclusief verzwakte) vaccins of verwachte behoefte aan dergelijke vaccins tijdens het onderzoek.

12. Onvermogen om zich aan het dosisschema en onderzoeksbeoordelingen te houden of onwaarschijnlijkheid dat dit zal gebeuren (naar de mening van de onderzoeker).

13. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

14. Elke aandoening of ziekte die, naar de mening van de onderzoeker, volledige deelname aan het onderzoek, inclusief de toediening van onderzoeksmiddel en het afleggen van de vereiste onderzoeksbezoeken, zou belemmeren, een significant risico voor de deelnemer zou inhouden of de interpretatie van onderzoeksgegevens zou verstoren.

15. Onvermogen van de deelnemer (of ouder, voogd of wettelijke vertegenwoordiger) om het ICF te begrijpen of onbereidheid om het ICF te ondertekenen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 17-06-2020
Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Iclusig
Generieke naam: ponatinib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-09-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-01-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-04-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-04-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-09-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	CTIS2023-509699-41-00
EudraCT	EUCTR2018-004878-99-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03934372
CCMO	NL70716.041.19