

Een gerandomiseerd fase 3, openlabel onderzoek van ponatinib in vergelijking met imatinib bij volwassen patiënten met recentelijk gediagnosticeerde chronische myeloïde leukemie in de chronische fase

Gepubliceerd: 18-09-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Dit fase 3-onderzoek zal de hypothese testen dat ponatinib een effectieve behandeling is voor CP-CML-patiënten die recentelijk gediagnosticeerd zijn, in vergelijking met een standaardbehandeling met imatinib.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40089

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EPIC

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

chronische myeloïde leukemie in de chronische fase; bloedkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ARIAD Pharmaceuticals, Inc

Overige ondersteuning: Door de sponsor van het onderzoek ARIAD Pharmaceuticals;Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CP-CML, imatinib, ponatinib, tyrosinekinaseremmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

Het percentage MMR na 12 maanden (1 maand of cyclus = 28 dagen)

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunten

- * Percentage MMR na 5 jaar
- * Percentage < 10% BCR-ABLIS na 3 maanden
- * Percentage CCyR na 12 maanden
- * Progressievrije overleving
- * Totale overleving

Andere secundaire eindpunten

- * Percentage MMR na 18 maanden
- * Percentage MMR na 1, 2, 3 en 6 maanden en daarna om de 3 maanden
- * Duur van MMR
- * Tijd tot MMR
- * De percentages moleculaire respons (MR)4 en MR4.5 na 1, 2, 3 en 6 maanden en daarna om de 3 maanden
- * Duur van MR4 en MR4.5

- * Tijd tot MR4 en MR4.5
- * Percentage CCyR na 6, 18 en 24 maanden
- * Duur van CCyR
- * Tijd tot CCyR
- * Percentage complete hematologische respons (CHR) na 6, 12, 18 en 24 maanden en daarna om de 6 maanden
- * Voorvalvrije overleving (event free survival, EFS)
- * Aanwezigheid van mutaties in BCR-ABL
- * Veiligheid
- * Ponatinib arm: Steady-state plasma concentratie van ponatinib (C_{ss}) bij 1, 2, 3, 6, 9, en 12 maanden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ponatinib is een nieuwe synthetische, oraal actieve tyrosinekinaseremmer (tyrosine kinase inhibitor, TKI) die specifiek ontwikkeld is voor het remmen van de natuurlijke BCR-ABL en van gemuteerde vormen van het eiwit dat weerstand kan veroorzaken, inclusief de T315I-gatekeeper-mutant die weerstand verleent aan alle op dit moment goedgekeurde TKI's. In preklinische experimenten is aangetoond dat ponatinib in klinisch haalbare concentraties (40 nM) alle klinisch geobserveerde imatinib-resistente BCR-ABL-mutanten krachtig heeft geremd en, wat belangrijk is, het ontstaan van alle resistente mutaties heeft onderdrukt.

Naar aanleiding van de bevindingen van preklinische onderzoeken is ponatinib in eerste instantie getest bij patiënten met chronische myeloïde leukemie (CML) met een resistente aandoening bij wie eerdere behandelingen zijn mislukt. Tot op heden zijn er 2 klinische onderzoeken van ponatinib van start gegaan die beide nog gaande waren ten tijde van dit schrijven: een fase 1-onderzoek bij patiënten met refractaire hematologische maligniteiten en een fase 2-onderzoek bij patiënten met CML of Philadelphia-chromosoom-positieve (Ph+) acute lymfatische leukemie (ALL) die resistent is tegen of intolerant is voor dasatinib of nilotinib, of patiënten die de T315I-mutatie hebben.

In het dosisbepalende fase 1-onderzoek werd ponatinib aan patiënten toegediend met een dosis variërend van 2 mg tot 60 mg. Bij 45 mg en 60 mg werden dosisbeperkende toxiciteiten (dose-limiting toxicities, DLT*s) geobserveerd en 45 mg werd gekozen als de aanbevolen dosis voor nader onderzoek bij volwassenen. De meest voorkomende ongewenste voorvallen (adverse events, AE*s), waren uitslag (32%), trombocytopenie (27%) en door aanleg bepaalde symptomen (voornamelijk klasse 1 en 2). Het meest voorkomende ernstige ongewenste voorval (serious adverse event, SAE) was pancreatitis (9%), die ook de DLT was. Aanzienlijke activiteit werd geobserveerd bij chronische en geavanceerde fasen van CML, in de populatie in het algemeen, bij patiënten met de T315I-mutatie, bij patiënten met andere mutaties in BCR-ABL en bij patiënten zonder mutaties. Ten tijde van de analyse bedroeg de mediane follow-up voor CP-CML-patiënten 73 (7 tot 140 weken). Van de 43 CP-CML-patiënten had 72% (31) een majeure cytogenetische respons (MCyR) en had 44% (19) een majeure moleculaire respons (MMR). In een subgroepanalyse gingen minder eerdere behandeling gehad hebben, een kortere periode van behandeling en de kinasedomeinmutatiestatus gepaard met hogere responspercentages en vroege responsen.

Aan het fase 2-hoofdonderzoek van ponatinib namen 449 patiënten deel, die op basis van de fase van de aandoening in cohorten ingedeeld waren. Er waren 271 CP-CML-patiënten. Het primaire eindpunt voor CP-CML was MCyR. Er werd een preliminaire analyse uitgevoerd bij een mediane follow-up van 5,6 maanden. In totaal konden 248 CP-CML-patiënten op werkzaamheid worden geëvalueerd. Het algehele percentage MCyR bedroeg 47% en het percentage MMR 19%. In het cohort van CP-CML-patiënten met T315I bedroeg het percentage MCyR 65% en het percentage MMR 33%. Evenals bij de fase 1-subgroepanalyse deed zich bij patiënten die minder eerdere behandelingen hadden een trend voor van hogere percentages cytogenetische respons. Daarnaast werd geconstateerd dat een jongere leeftijd een belangrijke voorspeller van de respons was.

De veiligheid in het fase 2-onderzoek strookte met die van het fase 1-onderzoek. Bij CP-CML waren uitslag (38%) en trombocytopenie (37%) de meest veelvoorkomende AE*s. Pancreatitis werd geobserveerd bij ongeveer 6% van de patiënten. De meeste gevallen van pancreatitis deden zich in een vroeg stadium van de behandeling voor, werden met een behoudende therapie behandeld en leidden niet tot het staken van de behandeling.

Uit beide klinische onderzoeken van ponatinib blijkt dat het middel goed wordt verdragen en dat het aanzienlijke antileukemische activiteit vertoont. Het is effectief tegen een spectrum aan mutaties die optreden tijdens het ontwikkelen van weerstand en de verzamelde gegevens ondersteunen de preklinische hypothese dat het effectief is voor de onderdrukking van mutatiegemedieerde weerstand. Daarnaast blijkt uit subgroepanalyses dat het de activiteit heeft verbeterd bij jongere patiënten die een minder zware behandeling ondergaan en bij wie de diagnose kortere tijd geleden is gesteld. Samen leveren deze bewijzen steun voor het testen van ponatinib bij recentelijk gediagnosticeerde patiënten. Dit fase 3-onderzoek zal de hypothese testen dat ponatinib een effectieve behandeling is voor CP-CML-patiënten die recentelijk gediagnosticeerd zijn, in vergelijking met een standaardbehandeling met imatinib.

Doel van het onderzoek

Dit fase 3-onderzoek zal de hypothese testen dat ponatinib een effectieve behandeling is voor CP-CML-patiënten die recentelijk gediagnosticeerd zijn, in vergelijking met een standaardbehandeling met imatinib.

Onderzoeksopzet

Dit is een internationaal fase 3, openlabel onderzoek bij twee groepen in meerdere centra van orale ponatinib in vergelijking met orale imatinib bij patiënten die recentelijk gediagnosticeerd zijn met CML in de chronische fase (CP-CML). Patiënten die in aanmerking komen, hebben CP-CML zoals hieronder gedefinieerd. De patiënten worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd en worden ten tijde van de diagnose gestratificeerd volgens de Sokal-risicoscore (laag, intermediair of hoog [Sokal et al., 1984]) om eenmaal daags een dosis ponatinib van 45 mg of een dosis imatinib van 400 mg oraal toegediend te krijgen. De patiënten worden beoordeeld op moleculaire respons, hematologische respons, cytogenetische respons en progressievrije, voorvalvrije en totale overleving.

Er worden ook moleculaire genetische analyses uitgevoerd. De patiënten vullen periodiek de EQ-5D-5L-vragenlijst van de EuroQol Group en de Functional Assessment of Cancer Therapy * Leukemia (FACT Leu)-vragenlijst over de kwaliteit van leven / gezondheidsuitkomsten in. Ongewenste voorvallen worden tijdens het gehele onderzoek geëvalueerd en geclassificeerd volgens 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 voorvallen in hoofdstuk 12.1 van het protocol. Evaluaties worden uitgevoerd overeenkomstig standaard internationale criteria. De patiënten blijven een behandeling krijgen totdat ze aan één of meer criteria voldoen voor terugtrekking uit het onderzoek, zoals vermeld in hoofdstuk 12.4 van het protocol. Elke patiënt wordt maximaal 8 jaar lang na randomisatie van de laatste patiënt in een behandelgroep gevolgd. De patiënten worden voorzien van het onderzoeksgeneesmiddel totdat ze zich terugtrekken uit het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ponatinib: eenmaal daagse orale dosis van 45 mg. Een behandelingscyclus wordt gedefinieerd als 28 dagen. De doses kunnen verlaagd worden om geneesmiddelgerelateerde ongewenste voorvallen te behandelen en kunnen weer verhoogd worden nadat de voorvallen zijn opgelost. Er is geen dagelijkse dosis van meer dan 45 mg toegestaan. Imatinib: eenmaal daagse orale dosis van 400 mg. Een behandelingscyclus wordt gedefinieerd als 28 dagen. De doses kunnen verlaagd worden om geneesmiddelgerelateerde ongewenste voorvallen te behandelen en kunnen weer verhoogd worden nadat de voorvallen zijn opgelost. De doses kunnen ook worden verhoogd in geval van een suboptimale respons zoals gedefinieerd in ELN-criteria of gebaseerd op BCR-ABLIS -transcriptieniveaus >10% na 3 maanden [Marin et al. 2012]. Er is geen totale dagelijkse dosis van meer dan 800 mg toegestaan.

Inschatting van belasting en risico

. Mogelijke risico's van ponatinib

Alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken bij sommige mensen. Het is heel belangrijk dat u eventuele bijwerkingen (deze worden ook wel *ongewenste voorvallen* genoemd) zo spoedig mogelijk aan uw studiearts meldt.

Ponatinib kan ernstige bijwerkingen veroorzaken, waaronder:

Bloedstolsels of vernauwing in uw aderen in uw lichaam die kunnen leiden tot een hartaanval, beroerte of overlijden.

Bloedstolsels of verminderde circulatie kunnen zich voordoen in de aderen in uw benen (die pijn en zwelling kunnen veroorzaken waarvoor mogelijk medische zorg nodig is inclusief onder zeldzame omstandigheden, amputatie), longen (waardoor vochtophoping in de longen ontstaat); ogen (dit kan leiden tot aantasting van het gezichtsvermogen of verlies van het gezichtsvermogen) of lever (dit kan resulteren in de accumulatie van vocht en bloeding in de buik).

Leverproblemen. Ponatinib kan verhoogde leverenzymen en leverbeschadiging veroorzaken, inclusief leverfalen, die ernstig kunnen zijn en de dood tot gevolg kunnen hebben.

Vaak gemelde bijwerkingen (meer dan 10% van de patiënten):

- * Laag aantal bloedcellen inclusief witte bloedcellen (dit kan het risico op infectie verhogen), bloedplaatjes (dit kan het risico op bloeding verhogen) of rode bloedcellen (dit kan ervoor zorgen dat u zich moe voelt),
- * verhoogd lipasegehalte (een enzym dat in het bloed wordt gemeten en de werking van de alveesklier aangeeft. Een stijging van het lipasegehalte kan duiden op een ontsteking van de alveesklier).
- * misselijkheid,
- * koorts
- * huiduitslag, (rood wordende huid of rode uitslag met of zonder bulten, kan jeuken, droog met schilfers of vervellende huid, minder vaak, kan op acne lijken),
- * pijn in de buik,
- * vermoeidheid,
- * hoofdpijn,
- * droge huid,
- * constipatie,
- * hoge bloeddruk,
- * braken,
- * diarree,
- * verlies van eetlust resulterend in gewichtverlies,
- * zwakte,
- * kortademigheid,
- * duizeligheid,
- * hoesten,
- * abnormale ophoping van vocht, dit kan zwelling in de handen, voeten, enkels,

gezicht of over het gehele lichaam veroorzaken,

- * een infectie van de bovenste luchtwegen zoals een gewone verkoudheid,
- * pijn die in de gewrichten, spieren, botten, rug of ledematen kan optreden.

Bijwerkingen die minder vaak werden gemeld (1-10% van patiënten):

- * ontsteking van de pancreas (een orgaan in de buik die insuline en bepaalde spijsverteringsenzymen produceert) die het functioneren van de pancreas kan beïnvloeden en die pijn in het onderlichaam (de buik) kan veroorzaken die ernstig kan zijn en die de bloedsuiker kan verhogen,
- * onregelmatig hartritme inclusief arteriële fibrillatie (een abnormaal snel of onregelmatig hartritme die een licht gevoel in het hoofd, kortademigheid of zwakte kan veroorzaken) en abnormaal snelle of trage hartslag,
- * congestief hartfalen (een aandoening met een vermindering in de pompfunctie van het hart die vermoeidheid, kortademigheid, zwelling van de benen kan veroorzaken en kan leiden tot overlijden),
- * pericardiale effusie (een abnormale ophoping van vocht in de zak die het hart bedekt die pijn op de borst, ademhalingsproblemen, koorts kan veroorzaken),
- * pleurale effusie (een abnormale vochtophoping in de bekleding van de longen die pijn op de borst, hoesten of kortademigheid kan veroorzaken),
- * ontsteking van de doorgang die de neusholte verbindt met de bovenkant van de keel,
- * problemen met het krijgen van voldoende en goede slaap,
- * infectie van het urinestelsel dat een frequente of dringende behoefte te urineren of een branderig gevoel tijdens het urineren kan veroorzaken,
- * opgeblazen gevoel,
- * gewichtsafname,
- * excessief zweten, soms in de slaap,
- * bloeding zoals neusbloedingen of petechiae (waarin minuscule paarse of rode stippen op de huid verschijnen als gevolg van bloeding onder het huidoppervlak),
- * pneumonie (een ontsteking van de long, over het algemeen veroorzaakt door infectie, die vergezeld kan gaan van hoesten, slijm, koorts, scherpe pijn op de borst, beven, koude rillingen, zweten, problemen met ademen en waarvoor onmiddellijk de hulp van een arts nodig is),
- * verhoogde triglyceridenspiegels (bloedvet),
- * hoge urinezuurconcentratie in het bloed, dit zou kunnen resulteren in gewrichtsontsteking (*jicht*),
- * problemen met urineren of niersteen, koorts, koude rillingen, vermoeidheid,
- * aantasting van de stem, zoals heesheid,
- * febriele neutropenie (een aandoening die wordt gekenmerkt door koorts en een lager-dan-normaal aantal neutrofielen in het bloed waardoor het risico op infectie zou kunnen toenemen),
- * dehydratie,
- * hoog bloedsuikergehalte,
- * droge ogen,
- * droge mond,
- * opvliegers (een gevoel van warmte dat zich over het lichaam verspreidt en vaak het sterkst wordt gevoeld rond hoofd en nek),

- * koude rillingen
 - * lage niveaus van belangrijke elektrolytspiegels in uw bloed, inclusief abnormaal lage kaliumspiegels (dit kan onregelmatige hartslagen veroorzaken), lage calciumspiegels (dit kan spierkrampen, trekkingen of krampen of een dof/tintelend gevoel in uw vingers, tenen en rond uw mond veroorzaken) en lage fosforspiegels (dit kan botpijn, verwardheid, spierzwakte veroorzaken),
 - * ontsteking of infectie van één of meer haarfollikels. Een haarfollikel is een opening in de huid rond een streng haar van waaruit het haar groeit,
 - * bacteriële infectie van het weefsel vlak onder het huidoppervlak,
 - * aandoening waarin zenuwen buiten de hersenen en het ruggenmerg (perifere zenuwen) zijn beschadigd, dit kan een dof gevoel, tintelend, prikkend gevoel of pijn veroorzaken,
 - * minder gevoeligheid, met name bij aanraking,
 - * verhoogde gevoeligheid voor sensorische prikkels, zoals van de huid voor aanraking of het oor voor geluid,
 - * impotentie (onvermogen lang een erectie te krijgen of te houden voor geslachtsgemeenschap),
 - * een ernstige infectie in het lichaam, soms bekend als bloedvergiftiging, dit kan ademhalingsproblemen, bloedstolling, uitval van uw organen veroorzaken en wordt gewoonlijk behandeld op een intensive-care afdeling van een ziekenhuis,
 - * lage spiegels van alle belangrijke bloedceltypes die tegelijkertijd optreden en kunnen resulteren in overlijden door bloeding of infectie,
 - * migraine,
 - * QT-verlenging (verandering in het ecg, een onderzoek van het elektrische systeem van het hart dat kan duiden op een groter risico van ernstige afwijkingen in het hartritme),
 - * jeuk,
 - * wazig zien,
 - * maag- en darmproblemen of last van de maag,
 - * haaruitval,
 - * ontsteking van de slijmvliesbekleding van elk van de structuren in de mond, inclusief wangen, tandvlees, tong, lippen, keel en verhemelte of mondbodem,
 - * een aandoening die zich na het begin van een antikankerbehandeling voordoet waarin de stervende tumorcellen hun inhoud loslaten in het bloed en beschadiging veroorzaken aan organen inclusief de nieren, het hart en de lever,
 - * erythema multiforme (uitslag met vlekken die op een schietschijf kunnen lijken).
- Infrequent gerapporteerde bijwerkingen (minder dan 1 % van de patiënten):
- * bloeding die ernstig kan zijn en kan leiden tot overlijden inclusief bloeding in de hersenen of in het maagdarmkanaal (die zich van de mond tot de anus uitstrekt),
 - * overgevoeligheid,
 - * plotselinge, ernstige verhoging in bloeddruk die optreedt bij personen die onbehandelde hoge bloeddruk hebben of zijn gestopt met het innemen van antihypertensiva,
 - * erythema nodosum (een ontsteking van de vetcellen onder de huid die gevoelige letsels op de huid kan veroorzaken),

* het vormen van een abnormale verbinding tussen inwendige organen in de buik die normaal niet verbonden zijn.

Zwangerschapsrisico's

Ponatinib kan schade veroorzaken bij uw ongeboren baby. U dient niet zwanger te worden terwijl u ponatinib inneemt. Informeer uw onderzoeksarts onmiddellijk als u zwanger raakt of van plan bent zwanger te worden.

Het is niet bekend of ponatinib passeert in moedermelk. U en uw gezondheidszorgverlener dienen te beslissen of u ponatinib wilt innemen of borstvoeding wilt geven. U kunt niet beide doen.

Dierproeven

In een onderzoek bij ratten naar de mogelijke effecten van blootstelling aan ultraviolet licht (het soort dat u uit zonlicht ontvangt), vertoonden dieren die werden behandeld met hoge doses ponatinib microscopische tekenen van ontsteking van de cornea (het heldere deel van het oog).

Mogelijke risico's van imatinib

Bijna alle mensen die imatinib innemen, hebben op een gegeven ogenblik bijwerkingen. Bespreek het vooral met uw studiearts als u eventuele bijwerkingen hebt van imatinib. De lijst hieronder vermeldt niet alle risico's. U moet uw studiearts vragen om meer informatie te geven over de risico's in verband met imatinib.

Belangrijke veiligheidsinformatie

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die imatinib innemen:

- * ernstige vochtretentie, waardoor zwelling rond de ogen kan worden veroorzaakt of opgezwollen benen, en zwelling van longen en hart; fataal in zeldzame gevallen,
- * toegenomen druk in het hart of de hersenen; fataal in zeldzame gevallen,
- * laag gehalte van bepaalde bloedcellen,
- * hartfalen/cardiogene shock,
- * leverproblemen,
- * bloedingen (abnormale bloedingen),
- * blaarvorming op de huid,
- * lage schildklierhormoonwaarde.

Zeer veel voorkomende bijwerkingen van imatinib (kunnen meer dan 10% van de patiënten treffen) zijn onder meer:

- * snelle gewichtstoename; imatinib kan ertoe leiden dat uw lichaam vocht vasthoudt (ernstige vochtretentie),
- * tekenen van infectie, zoals koorts, ernstige rillingen, keelpijn of pijnlijke mond; imatinib kan het aantal witte bloedcellen verlagen, zodat u vatbaarder bent voor infecties,
- * onverwachte bloedingen of blauwe plekken (wanneer u zich niet verwond hebt),
- * hoofdpijn of vermoeid gevoel,
- * zich ziek voelen (misselijkheid), ziek zijn (braken), diarree of maag- en darmproblemen,
- * uitslag,

- * spierkrampen, of gewrichts-, spier- of botpijn,
- * zwelling, zoals opgezette enkels of oogleden,
- * gewichtstoename.

Veel voorkomende bijwerkingen van imatinib (kunnen 1-10% van de patiënten treffen) zijn onder meer:

- * anorexie, gewichtsverlies of een verstoorde smaak,
- * duizelig of zwak gevoel,
- * problemen met slapen (slapeloosheid),
- * afscheiding uit het oog met jeuk, roodheid en zwelling (conjunctivitis),
- waterige ogen
- met wazig zicht,
- * neusbloedingen,
- * buikpijn of opgezette buik, winderigheid, brandend maagzuur of constipatie,
- * jeuk,
- * ongewone haaruitval of dunner wordend haar,
- * gevoelloosheid van handen en voeten,
- * aften in de mond,
- * gewrichtspijn en opgezette gewrichten,
- * droge mond, droge huid of droge ogen,
- * afgenomen of toegenomen gevoeligheid van de huid,
- * opvliegers, koude rillingen of nachtzweeten.

Soms of zelden voorkomende bijwerkingen (treffen maximaal 1% van de patiënten) zijn onder meer:

- * pijn op de borst, onregelmatig hartritme (tekenen van hartproblemen),
- * hoesten, ademhalingsproblemen of pijn bij het ademen (tekenen van longproblemen),
- * licht gevoel in het hoofd, duizeligheid of flauwvallen (tekenen van lage bloeddruk),
- * zich ziek voelen (misselijkheid) met verlies van eetlust, lichtgekleurde urine, gele huid of ogen (tekenen van leverproblemen),
- * uitslag, rode huid met blaren op lippen, ogen, huid of mond, vervellen, koorts, verhoogde rode of paarse vlekken op de huid, jeuk, branderig gevoel, ontstaan van puisten (tekenen van huidproblemen),
- * hevige buikpijn, bloed in uw braaksel, ontlasting of urine, zwarte ontlasting (tekenen van maag-/darmstoornissen),
- * sterk afgenomen urineproductie, dorstgevoel (tekenen van nierproblemen),
- * zich ziek voelen (misselijkheid) met diarree en braken, buikpijn of koorts (tekenen van darmproblemen),
- * ernstige hoofdpijn, zwakte of verlamming van ledematen of gezicht, problemen met spreken, plotselinge bewusteloosheid (tekenen van problemen in het zenuwstelsel),
- * bleke huid, vermoeid gevoel en benauwdheid, en donkere urine (tekenen van een laag gehalte van rode bloedcellen),
- * pijn in de ogen of verslechtering van het gezichtsvermogen,
- * pijn in uw heupen of problemen met lopen,
- * een doof gevoel in of koude tenen en vingers (tekenen van het syndroom van Raynaud),

- * plotselinge zwelling en roodkleuring van de huid (tekenen van cellulitis, een huidinfectie),
- * gehoorproblemen,
- * spierzwakte en spasmen met een abnormaal hartritme (tekenen van veranderingen in de hoeveelheid kalium in uw bloed),
- * blauwe plekken,
- * buikpijn in combinatie met zich ziek voelen (misselijkheid),
- * spierspasme met koorts, roodbruine urine, pijn of zwakte in uw spieren (tekenen van spierproblemen),
- * pijn in het bekken, soms met misselijkheid en braken, met onverwachte vaginale bloedingen, duizeligheid of flauwvallen wegens lage bloeddruk (tekenen van problemen met uw eierstokken of baarmoeder),
- * misselijkheid, kortademigheid, onregelmatige hartslag, troebele urine, vermoeidheid en/of stijve gewrichten als gevolg van abnormale laboratoriumtestuitslagen (bijv. hoog kalium-, urinezuur- en fosforgehalte, en laag calciumgehalte in het bloed).

Zwangerschapsrisico's

Men dient vrouwen te adviseren niet zwanger te worden in de tijd dat imatinib wordt ingenomen. Bij toediening aan een zwangere vrouw kan imatinib schade veroorzaken bij de foetus.

In verband met de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen van imatinib bij baby's die borstvoeding krijgen, dient men te beslissen of er gestopt moet worden met het geven van borstvoeding of dat er gestopt moet worden met het geneesmiddel, waarbij rekening moet worden gehouden met het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

Contactpersonen

Publiek

ARIAD Pharmaceuticals, Inc

Landsdowne Street 26
Cambridge, MA 02139-4234
US

Wetenschappelijk

ARIAD Pharmaceuticals, Inc

Landsdowne Street 26
Cambridge, MA 02139-4234

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. Mannelijke en vrouwelijke patiënten ouder (of gelijk) dan 18 jaar oud
2. CP-CML uiterlijk 6 maanden na diagnose
3. De cytogenetische bepaling moet de BCR-ABL-fusie aantonen door de aanwezigheid van het t(9;22) Philadelphia-chromosoom
4. ECOG-prestatiestatus 0, 1 of 2
5. Adequate leverfunctie, gedefinieerd volgens het protocol
6. Adequate nierfunctie, gedefinieerd volgens het protocol
7. Adequate alvleesklierfunctie, gedefinieerd volgens het protocol
8. Voor vrouwen op vruchtbare leeftijd moet een zwangerschapstest met negatief resultaat vóór randomisatie worden gedocumenteerd
9. Vrouwelijke en mannelijke patiënten die vruchtbare zijn moeten akkoord gaan met gebruik van een doeltreffende anticonceptiemethode met hun seksuele partner vanaf de randomisatie tot en met 4 maanden na het einde van de behandeling
10. Schriftelijke toestemming geven na geïnformeerd te zijn
11. Bereidheid en vermogen om de geplande bezoeken na te komen en de onderzoeksprocedures te ondergaan

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Is eerder behandeld met imatinib
2. Is eerder behandeld met dasatinib
3. Is eerder behandeld met nilotinib

4. Is voor CML behandeld met een andere systemische kankerbestrijdende therapie, experimentele therapie of bestralingstherapie, met uitzondering van anagrelide of hydroxyurea
5. Een ingrijpende operatie uiterlijk 28 dagen vóór het begin van de therapie
6. Voorgeschiedenis van niet met CML verbandhoudende bloedingstoornis
7. Voorgeschiedenis van acute pancreatitis uiterlijk 1 jaar vóór het onderzoek of voorgeschiedenis van chronische pancreatitis
8. Voorgeschiedenis van alcoholmisbruik
9. Heeft niet onder controle gebrachte hypertriglyceridemie (triglyceriden > 450 mg/dl)
10. Heeft een klinisch significante, niet onder controle gebrachte of actieve hart-vaataandoening.
11. Niet onder controle gebrachte hypertensie (diastolische bloeddruk > 90 mmHg, systolische bloeddruk > 140 mmHg)
12. Neemt medicatie waarvan bekend is dat deze geassocieerd is met torsades de pointes (bijlage A)
13. Voortdurende of actieve infectie. De noodzaak tot gebruik van intraveneuze (i.v.) antibiotica wordt als actieve infectie beschouwd
14. Bekende voorgeschiedenis van humaan-immunodeficiëntievirus (hiv). Testen is niet vereist bij afwezigheid van voorgeschiedenis
15. Is zwanger of geeft borstvoeding
16. Malabsorptiesyndroom of een andere maagdarfstoornis die de absorptie van oraal toegediende onderzoeksgeneesmiddelen zou kunnen beïnvloeden.
17. Gediagnosticeerd met, of behandeld met een kankerbestrijdende therapie voor, een andere primaire maligniteit uiterlijk 3 jaar vóór aanvang (uitgezonderd non-melanoma huidkanker of baarmoederhalskanker in situ)
18. Een aandoening of ziekte die volgens de onderzoeker de veiligheid van de patiënt in gevaar zou brengen of de evaluatie van het geneesmiddel zou verstoren

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 11-07-2013
Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Glivec
Generieke naam: imatinib
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: ponatinib
Generieke naam: ponatinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-09-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 27-11-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 04-04-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 16-04-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO

Datum:	29-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2013
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	EUCTR2012-001355-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01650805
CCMO	NL41906.029.12