

Europese studie naar therapeutische stratificatie op grond van moleculaire afwijkingen in recidief/refractaire kindertumoren als bewijs van concept.

Gepubliceerd: 07-12-2017 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514791-40-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair: Gebaseerd op de resultaten van een vergelijkende review (Paoletti, 2013), hypothetiseren we dat als het toxiciteit...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49633

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ESMART

Aandoening

- Leukemieën
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

kinderkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Institut Gustave Roussy

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Celgene Corporation, geringe bijdrage vanuit IGR; free drug van diverse farmaceuten; en eigen fondsen, Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase I/II, Kinderen, Kinderkanker, Moleculaire afwijkingen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Studie eindpunten

1. De aanbevolen fase II dosis (RP2D) wordt gedefinieerd als de aanbevolen volwassen dosis (aangepast voor gewicht of lichaamsoppervlakte) indien toxiciteit en PK profilering vergelijkbaar zijn bij kinderen en bij volwassenen, of een hogere dosis, mits het onder of gelijk is aan de maximaal tolereerbare dosis (MTD).
2. De maximaal tolereerbare dosis (MTD) wordt gedefinieerd als de dosis die verband houdt met of het dichtst bij 25% van de DLT's in cyclus 1.
3. Dosisbeperkende toxiciteit (DLT) worden gedefinieerd middels CTCAE v4.03.
4. Overall response rate (ORR); Duur van de respons (DOR) wordt gedefinieerd als de periode tussen de eerste gedocumenteerde respons (PR of CR) en de tijd van progressie volgens RECIST v1.1, RANO criteria voor patiënten met HGG, INRC Criteria voor patiënten met NB, etc.
5. Duur van de respons bij patiënten zonder progressie bij de afsluitdatum wordt gecensureerd op de laatste scandatum; progressie-vrij overleving (PFS) wordt gedefinieerd als de tijd van de behandeling tot de datum van eerste gedocumenteerde progressie of de dood van welke oorzaak dan ook. Patiënten die op de afsluitdatum leven en vrij zijn van progressie, worden gecensureerd op de

laatste beoordelingsdatum.

6. Adverse events volgens de NCI CTCAE V4.03 in alle behandelingscycli.

7. PK parameters, inclusief maar niet beperkt tot plasma concentratie tijd profielen, AUClast, AUCtau, Cmin, Cmax, Tmax, klaring, Halfwaarde tijd.

8. Om de relatie tussen het molecuulprofiel van de tumormonsters, het circulerende tumor-DNA en de tumorgroei te onderzoeken, gemeten als modificatie van de som van de diameters van de doel laesie.

Secundaire uitkomstmaten

NA

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De eerste moleculaire profilering protocollen zijn gelanceerd in Europa (MOSCATO-01 (Georger 2014), MAPPYACTS, INFORM, iTHER, SM-PAEDS, etc.) die meerdere actiegerichte veranderingen in pediatrisch recidiverende kankers bepalen. In toenemende mate worden gestratificeerde benaderingen geïmplementeerd om klinische studies te verrijken van moleculaire gerichte middelen en zo mogelijk uitkomsten in specifieke populaties te verbeteren d.w.z. een moleculair verrijkt/voorspelende bio marker gedreven benadering. De diversiteit en heterogeniteit van de gedetecteerde moleculaire veranderingen en het lage aantal van pediatrische patiënten behoefde een aangepaste, innovatieve onderzoeksopzet voor de toegeschreven behandel mogelijkheden om zo te voldoen aan de huidige on vervulde medische noodzaak. Deze basket studie is opgezet om de targeting van verscheidene overleving strategieën in de oncogenese te dekken. Deze zijn momenteel niet adequaat gebezigd voor pediatrische patiënten in Europa.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514791-40-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair:

Gebasseerd op de resultaten van een vergelijkende review (Paoletti, 2013),

hypothetiseren we dat als het toxiciteit profiel en de PK parameters geobserveerd in kinderen behandeld met de volwassen RP2D vergelijkbaar zijn met die in volwassenen; escaleren naar de MTD niet per se nodig is, tenzij er een dosis activiteit is gedocumenteerd bij volwassenen. Daarom zijn er voor elk middel of combinatie van middelen die worden onderzocht twee co-primaire doelen:

1. Fase 1: Om te definiëren of te valideren dat het volwassen enkelvoudige middel RP2D van het geselecteerde geneesmiddel of de combinatie van geneesmiddelen veilig is voor kinderen/adolescenten en vergelijkbaar is met wat er wordt gezien bij volwassenen, in pediatrische/adolescente patiënten met maligniteiten die recidiverend zijn of refractair tegen standaardtherapie.
2. Fase 2: Om de voorlopige activiteit te bepalen (gemeten door tumorrespons) van deze middelen bij patiënten die specifieke moleculaire veranderingen of tumortypen hebben die kunnen worden geassocieerd met het werkingsmechanisme van deze geneesmiddelen (d.w.z. molecuul verrijkte patiënt cohorten, waar mogelijk).

Secundair:

1. Het toxiciteitsprofiel karakteriseren van de middel(en) bij pediatrische/adolescente patiënten.
2. Het karakteriseren van PK bij enkele of multiple doses van de/het middel(en).
3. Evalueren van de progressievrije overleving en incidentie van lange termijn respondenten (>6 maanden).
4. Evalueren of het responspercentage hoger is in de verrijkte populatie in vergelijking met de niet verrijkte populatie totaal, bij elke doelgerichte behandeling en arm.

Verkenkend

1. Onderzoeken, definiëren en/of valideren van farmacodynamie (Pd) en biomarkers van target remming, waar mogelijk.
2. Verkennen van verhoudingen tussen metingen van tumor expressie van de moleculaire target(s), circulerend tumor DNA en tumor groei.
3. Onderzoeken van de expressie van immunomarker (Arm J)

Onderzoekopzet

Dit is een internationale, multicenter, open-label, prospectief, fase 1/2 dosis validatie studie met een RP2D bevestiging gedeelte, welke open staat voor uitbreiding om de effectiviteitsbeoordeling te verfijnen voor elk middel.

Elke arm is afzonderlijk opgesteld met gemeenschappelijke procedures, kwaliteitscontrole en verslaglegging.

Voor alle patiënten wordt een uitgebreide moleculaire analyse van hun tumor weefsel aangevraagd dat zal dienen om zo de meest geschikte arm te kiezen volgens het algoritme zoals opgenomen in de studie.

Als er geen moleculaire veranderingen in de pathways, geselecteerd voor deze studie, geïdentificeerd zijn, kunnen patiënten nog steeds geregistreerd worden voor deze studie en toegewezen worden voor een specifieke behandelings-arm, volgens de discretie van de arts, als er een sterke wetenschappelijke rationale bestaat ter ondersteuning van het idee dat de patiënt er klinisch voordeel van heeft, en de patient voldoet aan alle andere inclusie en exclusie criteria.

De studie zal is opgezet om aangevuld te worden met nieuwe behandel arms in de toekomst tot aan maximaal 9 jaar..

Onderzoeksproduct en/of interventie

Arm A. Ribociclib + Topotecan and Temozolomide ARM C. AZD1775 + Carboplatin ARM D. Olaparib + Irinotecan ARM I: Enasidenib ARM J: Lirilumab + Nivolumab

Inschatting van belasting en risico

NA

Contactpersonen

Publiek

Institut Gustave Roussy

rue Edouard Vaillant 114
Villejuif 94805
FR

Wetenschappelijk

Institut Gustave Roussy

rue Edouard Vaillant 114
Villejuif 94805
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënten moeten gediagnosticeerd zijn met een hematologische of een solide tumor maligniteit die progressief is ondanks de standaard therapie, of er moet geen effectieve therapie bestaan.
2. Leeftijd <18 jaar bij inclusie; patiënten van 18 jaar en ouder kunnen worden geïnccludeerd na overleg met de sponsor als zij een pediatrische recidiverende/refractaire maligniteit hebben.
3. Patiënten moeten een uitgebreide moleculaire profilering hebben gehad (dat is WES/WGS +/- RNAseq) van hun recidiverende of refractaire tumor d.w.z. op het tijdstip van ziekte progressie/terugval; patiënten met uitgebreide moleculaire profilering tijdens diagnose kunnen als uitzondering worden toegelaten.
4. Evalueerbare of meetbare ziekte gedefinieerd door standaard beeldvorming criteria voor de patiënt zijn/haar tumor type (RECIST v1.1, RANO criteria voor patiënten met HGG, INRC criteria voor patiënten met NB, Leukemie criteria, etc.).
5. Niveau van functioneren: Karnofsky-score (voor patiënten met een leeftijd >12jaar) of Lansky score (voor patiënten met een leeftijd ≤12 jaar) ≥ 70%. Patiënten die niet kunnen lopen vanwege verlamming of stabiele neurologische invaliditeit, maar wel in een rolstoel zitten, zullen worden beschouwd als ambulant voor het beoordelen van het niveau van functioneren.
6. Levensverwachting ≥ 3 maanden
7. adequate orgaan functie:
Hematologische criteria (Leukemie patiënten zijn geëxcludeerd van de hematologische criteria):
 - Aantal perifeer absolute neutrofielen (ANC) ≥ 1000/μL (niet ondersteund)
 - Aantal bloedplaatjes ≥ 100,000/μL (niet ondersteund)
 - Hemoglobine ≥ 8.0 g/dL (transfusie is toegestaan)Hartfunctie:
 - Verkortingsfractie (SF) >29% (>35% voor kinderen < 3 jaar) en linker

ventrikel ejectiefractie (LVEF) $\geq 50\%$ tijdens 0-meting, bepaald door echocardiografie (alleen verplicht voor patiënten die cardiotoxische therapie hebben gehad.

- Afwezigheid van QTc verlenging (QTc > 450 msec tijdens de ECG 0-meting, gebruikmakend Fridericia QT-correctie [QTcF formula]) of andere klinisch significante ventriculaire of atriale aritmieën.

Nier en lever functie:

- Serum creatinine ≤ 1.5 x bovengrens van normaal (ULN) voor leeftijd

- Totale bilirubine ≤ 1.5 x ULN

- Alanine aminotransferase (ALT)/serum glutamaat pyruvaat

transaminase (SGPT) ≤ 2.5 x ULN; aspartaat-aminotransferase (AST)/serum glutamaat oxaalacetaat transaminase/SGOT ≤ 2.5 x ULN behalve in patiënten met gedocumenteerde tumor betrokkenheid vanuit de lever, zij moeten een AST/SGOT en ALT/SGPT ≤ 5 x ULN.

8. In staat zijn om aan de geplande follow-up en toxiciteit management te voldoen.

9. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten een negatieve serum of urine zwangerschapstest hebben binnen 72 uur voorafgaand aan initiatie van de behandeling. Seksueel actieve vrouwen die zwanger zouden kunnen raken moeten akkoord gaan om acceptabele en geschikte anticonceptie te gebruiken gedurende de studie en voor 6 maanden na het stoppen van het studiemedicijn. (7 maanden voor arm J) Acceptabele anticonceptie is gedefinieerd in Appendix 12.

10. voor alle orale medicatie moeten patiënten in staat zijn om capsules te slikken (behalve voor diegene waarvoor een orale oplossing beschikbaar is); nasogastrische of gastrostomie sonde toediening is alleen toegestaan als dit geïndiceerd is.

11. Geschreven wel overwogen toestemming van ouders/wettelijke vertegenwoordiger, patient, en leeftijd geschikte instemming voor enige studie specifieke screening procedures worden uitgevoerd naar lokale, regionale of nationale richtlijnen.

12. Patiënt is aangesloten bij een sociaal verzekeringsregime of begunstigde van hetzelfde volgens de lokale vereisten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met symptomatische centraal zenuwstelsel(CNS) metastasen die neurologisch instabiel zijn of in toenemende mate doses van corticosteroiden nodig hebben of lokale CNS-gerichte therapie om de CNS ziekte onder controle te houden ontvangen. Patiënten die stabiele doses van corticosteroiden ontvangen minstens 7 dagen voor zij de IMP ontvangen mogen geïnccludeerd worden.

2. Verminderde gastro-intestinale(GI) functie of GI ziekte die de opname van orale medicamenten significant veranderd. (bijv. ulceratieve ziektes, ongecontroleerde misselijkheid, overgeven, diarree, of malabsorptie syndroom)

3. Klinische significante, ongecontroleerde hart ziekte (inclusief een

voorgeschiedenis van hartritmestoornissen, bijv. ventriculair, supraventriculair, nodale stoornissen, of geleiding abnormaliteit, instabiele ischemie, congestief hartfalen binnen 12 maanden na screening)

4. actieve virale hepatitis of bekende humaan immunodeficiëntie virus (HIV) infectie of een andere ongecontroleerde infectie.
5. Aanwezigheid van enig $\geq$ CTCAE graad 2 behandeling gerelateerde toxiciteit met de uitzondering van alopecia, ototoxiciteit, of perifere neuropathie.
6. Systemische antikanker therapie binnen 21 dagen van de eerste studie dosering of 5 keer de half waarde tijd, welke het minst is.
7. Eerdere myeloablatieve therapie met autologe hematopoietische stam cel redding binnen 8 weken van de eerste studie dosering.
8. Allogene stam cel transplantatie binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste IMP dosering. Patiënten die een middel krijgen voor het behandelen of voorkomen van graft versus gastheer ziekte (GVHD) na beenmergtransplantatie komen niet in aanmerking voor deze studie.
9. Radiotherapie (niet-palliatief) binnen 21 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het IMP (of binnen 6 weken voor therapeutische doses van MIBG of craniospinale bestraling)
10. Zware operaties binnen 21 dagen voorafgaand aan de eerste dosis. Gastrostomie, ventriculoperitoneal shunt, endoscopische ventriculostomie, tumor biopsie en insertie van centraal veneus toegangsapparaat worden niet gezien als een zware operatie, maar voor deze procedures, moet een 48 uren interval aangehouden worden voordat de eerste dosis met het IMP toegediend wordt.
11. Huidig gebruik van medicatie met een bekend risico op het verlengen van de QT interval of het induceren van een Torsades de Pointes (Zie appendix 8).
- 12 Huidig gebruik van medicatie die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP3A4/5, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of de medicijn transporteurs Pgp (MDR1), BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 en OCT2 en een lage therapeutische index hebben die niet gedisccontinueerd kan worden voor minstens 7 dagen of 5 x de gerapporteerde eliminatie half-waarde tijd, alvorens het starten van een behandeling en voor de duur van de studie van welke van de IMPs dan ook (zie appendix 9).
13. Bekende overgevoeligheid voor 1 van de IMP's of een bestandsdeel in de formulering.
- 14 Zwangere of borst voedende vrouwen.
15. Gevaccineerd met levend, verzwakte vaccins binnen 4 weken voor de eerste dosis van het IMP.

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:	14-05-2018
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AZD1775
Generieke naam:	AZD1775
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Idhifa
Generieke naam:	Enasidenib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lynparza
Generieke naam:	Olaparib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ribociclib (LEE011)
Generieke naam:	Ribociclib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	07-12-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Afgewezen

Datum: 25-01-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	CTIS2024-514791-40-00
EudraCT	EUCTR2016-000133-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02813135
CCMO	NL60586.078.17