

Internationale proof of concept therapeutische Stratificatie-studie van moleculaire afwijkingen bij recidiverende of refractaire hematologische maligniteiten bij kinderen. Subprotocol D: Trametinib + Dexamethason + Cyclofosfamide en Cytarabine bij pediatrische patiënten met recidiverende of refractaire hematologische maligniteiten.

Gepubliceerd: 02-03-2023 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-501869-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair Fase I: De veiligheid en verdraagbaarheid van de onderzoeksmiddelen beoordelen en de MTD/RP2D('s) definiëren Fase II...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53652

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HEM-iSMART sub-protocol D

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

leukemie (r/r ALL/LBL); veranderingen in de RAS signaalroute

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Overige ondersteuning: Fight Kids Cancer, Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: RAS signaalroute activerende mutaties, recidiverende of refractaire hematologische maligniteiten bij kinderen, Trametinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De MTD wordt gedefinieerd als het hoogste geteste dosisniveau waarbij 0/6 of 1/6 patiënten een dosis beperkende toxiciteit (DLT) ervaren tijdens kuur 1 met ten minste 2 patiënten die DLT ervaren bij de eerstvolgende hogere dosis. Als het hoogste gespecificeerde dosisniveau (in het algemeen dosisniveau 2) in deze studie wordt bereikt met 0/6 of 1/6 patiënten die DLT ervaren tijdens kuur 1 - d.w.z. de MTD is niet bereikt - dit dosisniveau wordt de hoogste geteste dosis (HTD) genoemd en deze dosis zal worden meegenomen als de aanbevolen fase 2 dosering (RP2D). PK-profilering kan ook worden overwogen voor de definitie van RP2D. Toxiciteiten zullen worden beoordeeld volgens de NCI CTCAE V5.0.

Beste algehele responspercentage (ORR):

* Voor patiënten met leukemie

complete response (CR) en minimale restziekte (MRD-respons) na 1 behandelingscyclus. Dit omvat de bepaling van het CR-, CRp-, CRi- en MRD-negativiteitspercentage bij patiënten die lijden aan een openlijke morfologische terugval van T-ALL op het moment van inschrijving (morfologische ziekte (M2/M3)), en het MRD-negativiteitspercentage bij degenen die binnenkwamen met een hoge MRD-niveaus maar in morfologische CR. Deze resultaten zullen samen worden gepresenteerd als een samengesteld eindpunt beste algehele responspercentage (ORR). MRD-negativiteit wordt gedefinieerd als $\leq 1 \times 10^{-4}$ zoals gegenereerd door multiparameter-flowcytometrie.

* Voor patiënten met lymfoom

Respons bij LBL-patiënten wordt gedefinieerd als CR, partiële response (PR), kleine respons (MR) zoals gedefinieerd in internationale pediatrie NHL-responscriteria (zie protocol). Bij betrokkenheid van het beenmerg wordt rekening gehouden met MRD.

Secundaire uitkomstmaten

- Om de OS, EFS, CIR te schatten van C1D1 tot overlijden, eerste gebeurtenis, terugval; overgangssnelheid naar HSCT wordt berekend door het aantal patiënten dat stamcelinfusie krijgt, gedeeld door het totale aantal ingeschreven patiënten.
- PK-parameters omvatten plasmaconcentratie-tijdprofielen, AUClast, AUCtau, Cmin, Cmax, Tmax, klaring, halfwaardetijd.
- Kwaliteit van Leven (QoL) wordt beoordeeld bij baseline en na cyclus 1 en aan

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks verbeteringen van de overleving voor pediatrische patie*nten die worden gediagnosticeerd met acute lymfoblastische leukemie (ALL) of lymfoblastisch lymfoom (LBL), valt nog steeds een aanzienlijk deel van de patie*nten terug of reageert niet op conventionele chemotherapiee*n; voor hen blijft de uitkomst somber, ondanks de recente integratie van nieuwe middelen. Succesvolle medicijnontwikkeling met immunotherapeutische benaderingen heeft de uitkomst verbeterd bij recidiverende /refractaire (r / r) B-ALL-patie*nten. Ditzelfde succes is echter niet gezien in r/r T-ALL/T-LBL. Er is een duidelijke on vervulde behoefte om de uitkomst van r/r T-ALL/T-LBL-patie*nten te verbeteren. De integratie van moleculaire technieken en onze toegenomen kennis in tumorbiologie openen de deur naar een individuele benadering op basis van genetische veranderingen. Hier beschrijven we subprotocol D: - Ras-signaalroute veranderingen spelen een cruciale rol bij een verscheidenheid aan kwaadaardige ziekten die leiden tot kwaadaardige transformatie, het induceren van proliferatie en therapeutische resistentie. De RAS/RAF/MEK/ERK of de MAPK/ERK-route is een kritieke signaaltransductiecascade die betrokken is bij normale groei en de ongecontroleerde proliferatie van veel menselijke kankers. - Bij hematologische aandoeningen worden kleine hoeveelheden subklonale mutaties van MAPK-signaalroute-genen, waaronder KRAS, NRAS, PTPN11, NF1 en FLT3, aangetroffen in > 40% % van de monsters van primaire acute lymfoblastische leukemie (ALL), inclusief klonale mutaties in ongeveer 25. In de recidiverende setting vertoonde tot 37,9% van ALLE monsters RAS-signaalroute-mutaties, met complexe toenames en verliezen van bepaalde mutaties en subklonen, in vergelijking met primaire ziekte. RAS-signaalroute mutaties correleren met inferieure prognose, betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel (CZS), evenals verminderde remissiepercentages en - met betrekking tot KRAS-mutaties - verminderde algehele overleving (OS). - In T-cel (T)-ALL vertoont tot 12% van de recidiverende monsters RAS-hotspotmutaties, die voornamelijk NRAS en KRAS aantasten. Alle patie*nten die een RAS-gemuteerd T-ALL kregen in een cohort van 67 patie*nten stierven, wat wijst op resistentie tegen de behandeling. RAS-mutaties worden vaak gevonden in vroege T-celprecursoren (ETP)-ALL en HOXA+ subtypes van T-ALL. Belangrijk is dat in T-ALL, RAS-mutaties voornamelijk voorkomen in een elkaar uitsluitende manier met andere IL-7Ra en stroomafwaartse signaalcomponenten zoals JAK-, AKT- en PTEN-mutaties. - Er is bewijs dat trametinib de activiteit van dexamethasone kan versterken in pediatrische patie*nten met leukemie. Combinatiestudies met andere gerichte middelen of conventionele chemotherapeutica bij volwassenen en kinderen die vandaag zijn uitgevoerd, tonen de haalbaarheid aan van het gebruik

van trametinib in combinatie met andere middelen in een klinische setting. - Trametinib is prospectief onderzocht in klinische onderzoeken bij kinderen. De aanbevolen fase II-dosis (RP2D) is al vastgesteld, 0,025 mg/kg per dag voor personen van 6 jaar en ouder en 0,032 mg/kg voor personen < 6 jaar eenmaal per dag. Voor trametinib zijn de meest voorkomende bijwerkingen diarree, huidaandoeningen, koorts en bloedarmoede. - Aangezien T-ALL en T-lymfoblastisch lymfoom (LBL) zeer proliferatieve ziekten zijn en gezien het feit dat trametinib kan worden gecombineerd met chemotherapie, zullen patiënten in deze studie lage doses cyclofosfamide en cytarabine krijgen. De veiligheid en haalbaarheid van het combineren van deze twee middelen met conventionele chemotherapie is aangetoond in pediatrische onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-501869-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair

Fase I: De veiligheid en verdraagbaarheid van de onderzoeksmiddelen beoordelen en de MTD/RP2D('s) definiëren

Fase II: Het evalueren van de activiteit van nieuwe geneesmiddelen bij T-ALL/T-LBL-patiënten die specifieke veranderingen vertonen die verband houden met het werkingsmechanisme van deze geneesmiddelen.

Secundair

Om OS op lange termijn, EFS, incidentie van terugval (CIR) en overgangssnelheid naar hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) te evalueren.

PK van de beoogde middelen en kwaliteit van leven (QoL).

Onderzoeksopzet

i) Dosisbepalingsgedeelte (fase I): Rolling-6-ontwerp. Escalatie treedt op wanneer ≤ 2 DLT's per dosisniveau worden waargenomen

ii) Activiteitsdeel (Fase II): Simons tweetrapsontwerp. We gaan uit van een nulhypothese van een algemeen responspercentage van $\leq 10\%$ (H_0) op basis van historische gegevens van patiënten, ongeacht de onderstrepende moleculaire verandering; de alternatieve hypothese (H_1) is 40% voor elk subprotocol. Er moet minimaal 1 responder op 6 patiënten worden geobserveerd om naar de volgende fase te gaan. Het medicijn zal als veelbelovend worden beschouwd wanneer ≥ 4 responders van de 16 evalueerbare patiënten worden gezien op de RP2D. De steekproefomvang wordt berekend door het alfaniveau op 7% en de power op 90% te zetten.

Geplande wervingsperiode: 72 maanden

Follow-up periode: 12 maanden na het laatste bezoek van de patiënt voor elk

subprotocol

Geplande studieduur: 90 maanden

Onderzoeksproduct en/of interventie

In dosisniveau 1, kuur 1 wordt 28 dagen lang 1 keer per dag oraal trametinib ingenomen, dag 1-5 wordt er dexamethasone gegeven (oraal of via een infuus), op dag 3 een infuus met cyclofosfamide en op dag 5-8 en dag 12-15 een infuus met cytarabine. In kuur 2 en verder van hetzelfde dosis niveau wordt hetzelfde schema gevolgd alleen wordt het infuus met cyclofosfamide gegeven op dag 1 en het infuus met cytarabine op dag 3-6 en dag 10-13. In dosisniveau -1 wordt er een lagere hoeveelheid dexamethasone gegeven en slechts 1 infuus met cytarabine op dag 5-8. In kuur 2 wordt cytarabine gegeven op dag 3-6.

Inschatting van belasting en risico

Ethische overwegingen:

Deze studie omvat kinderen en jongvolwassenen met acute lymfoblastische leukemie (ALL) of lymfoblastisch lymfoom (LBL) waarvoor geen andere curatieve opties bestaan. Gerichte therapieën kunnen de uitkomst verbeteren voor patiënten bij wie de tumor geselecteerde moleculaire veranderingen vertoont. De veiligheids- en werkzaamheidsevaluaties zijn afgestemd op de standaardzorg om extra belasting voor patiënten te voorkomen. Alle voorgestelde individuele medicijnen zijn al onderzocht bij kinderen en aangetoond dat ze veilig zijn. De studie volgt de goede klinische praktijk en voldoet aan de internationale vereisten om interventie studies bij minderjarigen uit te voeren

Contactpersonen

Publiek

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584 CS
NL

Wetenschappelijk

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584 CS
NL

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)

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

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patie*nten moeten een van de hieronder beschreven aandoeningen (groep A tot en met E) hebben om voor de proef in aanmerking te komen. Patie*nten moeten voldoen aan alle in- en uitsluitingscriteria die in de punten 5.1 en 5.2 worden beschreven. T-ALL en T-LBL Cohort: Groep A: T-ALL in eerste of grotere recidief/refractair op ten minste e*e*n voorafgaand regime, gedefinieerd als: - $\geq 5\%$ blasten in het merg na eerstelijns inductie en consolidatieblokken of enige re-inductietherapie voor 1e of volgende recidief(en)/refractair OF - In volledige morfologische remissie zijn ($< 5\%$ blasten in het merg) maar met o $\geq 1 \times 10^{-3}$ na eerstelijns inductie en consolidatieblokken, of o $\geq 1 \times 10^{-4}$ na enige re-inductietherapie voor 1e of volgende recidief/refractair. Groep B: T-LBL (histologisch bewezen of gediagnosticeerd met behulp van flowcytometrie en/of cytomorfologie van beenmerg (beenmerg blast count $\geq 5\%$ maar $< 25\%$), perifeer bloed en effusies) bij eerste of grotere recidief/refractair op ten minste e*e*n voorafgaand inductieregime, gedefinieerd als: - Bewijs van meetbare ziekte volgens radiologische criteria na eerstelijns inductie en consolidatieblokken of enige re-inductietherapie voor de eerste of volgende recidief(en)/terugval EN/OF - $\geq 5\%$ blasten in het beenmerg na eerstelijns inductie en consolidatieblokken of enige re-inductietherapie voor een eerste of volgende recidief/recessie OF - in volledige morfologische remissie zijn ($< 5\%$ blasten in het merg en geen extra-medullaire ziekte), maar met MRD $\geq 1 \times 10^{-3}$ na eerstelijns inductie en consolidatieblokken of $\geq 1 \times 10^{-4}$ na een re-inductietherapie voor een eerste of volgende recidief/terugval. Groep C: - Patie*nten met T-ALL of T-LBL die in volledige morfologische remissie zijn ($< 5\%$ blasten in het merg en geen extra-medullaire ziekte), maar die een

moleculaire recidief hebben doorgemaakt, gedefinieerd als "reconversie na minimale restziekte (MRD)-negativiteit" naar reproduceerbare MRD-positiviteit ($\geq 1 \times 10^{-4}$). MRD-positiviteit MOET worden bevestigd in twee verschillende monsters in het beenmerg die twee weken uit elkaar liggen vo*o*r de inschrijving van deze patie*nten in de proef of door twee onafhankelijke methoden (bv. PCR en flow-cytometrie) bij e*e*n meting. BCP-ALL en B-LL Cohort: Deze patie*nten kunnen momenteel ALLEEN worden ingeschreven in de dosisbepalingsfase (Fase I) van de sub-protocollen. Groep D: BCP-ALL in tweede of groter recidief of refractair op 2 eerdere regimes, gedefinieerd als: - $\geq 5\%$ blasten in het merg na enige re-inductietherapie voor 2e of volgende recidief(en)/refractair. OF. - In volledige morfologische remissie zijn ($< 5\%$ blasten in het merg) maar met MRD $\geq 1 \times 10^{-4}$ na enige re-inductietherapie voor 2e of volgende recidief(fen)/refractair. NB: Patie*nten met BCP-ALL MOETEN hematopoe*tische stamceltransplantatie (HSCT) en/of CAR-T-therapie hebben ondergaan en gefaald. Uitzonderingen hierop zijn: afwezigheid van een geschikte donor, mislukte productie van CAR-T, onmogelijkheid om toegang te krijgen tot een CAR-T-programma, patie*nten die om klinische redenen niet in aanmerking komen voor CAR-T-therapie. Deze patie*nten moeten per geval met de sponsor worden besproken. Groep E: B-LBL (histologisch bewezen of gediagnosticeerd met behulp van flowcytometrie en/of cytomorfologie van beenmerg (beenmerg blast telling $\geq 5\%$ maar $< 25\%$), perifeer bloed en effusies) in eerste of grotere recidief/refractair op ten minste e*e*n voorafgaand inductieregime, gedefinieerd als: - Bewijs van meetbare ziekte volgens radiologische criteria na eerstelijns inductie en consolidatieblokken of enige re-inductietherapie voor de eerste of volgende recidief/refractair EN/OF - $\geq 5\%$ blasten in het beenmerg na eerstelijns inductie en consolidatieblokken of enige re-inductietherapie voor een eerste of volgende recidief/recessie OF - In volledige morfologische remissie zijn ($< 5\%$ blasten in het merg en geen extra-medullaire ziekte) maar met MRD $\geq 1 \times 10^{-3}$ na eerstelijns inductie en consolidatieblokken of $\geq 1 \times 10^{-4}$ na een re*nductietherapie voor een eerste of volgende recidief/terugval. Patie*nten met gei*soleerde extramedullaire ziekte (IEM) komen niet in aanmerking. IEM wordt gedefinieerd als door biopsie aangetoonde extramedullaire ziekte na gedocumenteerd CR na initie*le therapie. Gestandaardiseerde responscriteria voor IEM ontbreken, wat de analyse van het primaire eindpunt bemoeilijkt. Bovendien moeten deze patie*nten mogelijk lokale therapie (bestraling en/of chirurgie) ondergaan, die uitsluitend is gestandaardiseerd voor gei*soleerde CNS- en testiculaire recidieven en die de uitkomstanalyse kan verstoren als deze is gebaseerd op de keuze van de arts, met name voor "andere" IEM [57]. Patie*nten met gecombineerde extramedullaire en beenmergziekte die voldoen aan de bovengenoemde voorwaarden groep A-E met MRD $\geq 10^{-3}$ komen in aanmerking, aangezien gestandaardiseerde beenmergbeoordeling beschikbaar is. Deze patie*nten worden centraal beoordeeld op beenmerg en IEM-respons. 1. Kinderen tussen 1 jaar (≥ 12 maanden) en 18 jaar ten tijde van de eerste diagnose en jonger dan 21 jaar ten tijde van de inclusie en in staat om tabletten te slikken. Patie*nten onder de 6 jaar moeten een gewicht hebben van minimaal 26 kg tijdens de inclusie in de studie. Patie*nten ouder dan 6 jaar moeten een gewicht hebben van minimaal 33 kg

tijdens de inclusie. 2. Het niveau van functioneren, bepaalt met de karnofsky performance status (bij kinderen > 12 jaar) of Lansky Play score (kinderen ≤ 12 jaar); moet ≥ 50%. 3. Schriftelijke toestemming voor deelname van ouders/verzorgers, patie*nt en bij de leeftijd passende toestemming voor een studie specifieke handeling worden uitgevoerd volgens de lokale, regionale of nationale richtlijnen. 4. Patie*nten moet een moleculair profiel en flow cytometrie analyse hebben van hun teruggekeerde of refractaire ziekte voor het moment van inclusie in deze studie (zie sectie 9.1 van het subprotocol voor gedetailleerde beschrijving van de moleculaire analyse die vereist is). Het is aanbevolen om een medicijn reactie profiel en methylatie status te bepalen van de tumoren, maar dit is niet verplicht. Patie*nten met een uitgebreid moleculaire profiel ten tijde van de diagnose zouden mogelijk in de studie gei*nccludeerd kunnen worden na overleg met de sponsor. 5. patie*nten wiens tumor RAS signaal route activerende mutaties heeft, inclusief maar niet beperkt tot KRAS, NRAS, HRAS, FLT3, PTPN11, MAP2K1, MP2K1 hotspot mutations, cCBL; NF1 del, als gedetecteerd door moleculaire profiling. 6. Adequate orgaanfunctie: - NIER en LEVER functie (bepaald binnen 48 uur voor K1D1): o Serum creatinine ≤ 1.5 x bovengrens van normaal (ULN) voor de leeftijd or berekende creatinine klaring volgens de Schwartz formule of radio isotope glomerulaire filtratiesnelheid ≥ 60 mL/min/1.73 m². o Direct bilirubin ≤ 2 x ULN (≤ 3.0 x ULN voor patie*nten met het syndroom van Gilbert). o Alanine aminotransferase (ALT)/serum glutamine pyruvic transaminase (SGPT) ≤ 5 x ULN; aspartaat aminotransferase (AST)/serum glutamine oxaloacetic transaminase/SGOT ≤ 5 x ULN. Opmerking: patie*nten met leverstoornissen gerelateerd aan de onderliggende ziekte, kunnen gei*nccludeerd worden indien de patie*nt niet voldoet aan de hiervoor genoemde parameters voor lever transaminases. In dat geval moeten deze patie*nten aan de sponsor worden voorgelegd om te bespreken of ze kunnen worden toegelaten tot de studie. -HART FUNCTIE: o Shortening fraction (SF) >29% (>35% voor kinderen < 3 jaar) en/of linker ventrikel ejectie fractie (LVEF) ≥50% op baseline, bepaalt door echocardiogram of MUGA. o Afwezigheid van QTcF-verlenging (QTc-verlenging wordt gedefinieerd als >450 msec op baseline ECG, met behulp van de Friedericia-correctie), of andere klinisch significante ventriculaire of atriale aritmie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Zwangerschaps- of positieve zwangerschapstest (urine of serum) bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Zwangerschapstest moet worden uitgevoerd binnen 7 dagen voorafgaand aan K1D1. 2. Seksueel actieve deelnemers die niet bereid zijn om een zeer effectieve anticonceptiemethode (parelindex <1) zoals gedefinieerd in CTFG HMA 2020 (bijlage II, van het subprotocol) te gebruiken tijdens deelname aan het onderzoek en tot 6 maanden na het einde van de antileukemische therapie. 3. Borstvoeding geven 4. Aantasting van de gastro-intestinale (GI) functie of GI-ziekte die de absorptie van orale

geneesmiddelen (bijv. Ulceratieve ziekten, ongecontroleerde misselijkheid, braken, diarree of malabsorptiesyndroom) aanzienlijk kan veranderen in het geval van orale IMPs. 5. Een bekende onmiddellijke of vertraagde overgevoeligheidsreactie of idiosyncrasie hebben voor de onderzoeksmedicatie, of geneesmiddelen die chemisch gerelateerd zijn aan de onderzoeksbehandeling of hulpstoffen die hun deelname contra-indiceren, waaronder conventionele chemotherapeutica (d.w.z. cytarabine en cyclofosfamide indien van toepassing, intrathecale middelen) en corticosteroiden. 6. Bekende actieve virale hepatitis of bekende infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of een andere ongecontroleerde infectie. 7. Ernstige bijkomende ziekte die behandeling volgens het protocol naar goeddunken van de onderzoeker niet toestaat. 8. Proefpersonen die niet bereid of niet in staat zijn om aan de onderzoeksprocedures te voldoen. 9. Eerdere behandeling met trametinib. 10. Huidig gebruik van een verboden medicijn of kruidenpreparaat of vereist een van deze medicijnen tijdens het onderzoek. Zie rubriek 7 en aanhangsel III van het subprotocol voor nadere bijzonderheden. Geneesmiddelen die QTc-veranderingen induceren (verlenging van het QT-interval of induceren van Torsade de Points) zijn niet toegestaan. 11. Onopgeloste toxiciteit groter dan NCI CTCAE v 5.0 $\geq$ graad 2 van eerdere antikankertherapie, inclusief grote operaties, behalve die welke naar de mening van de onderzoeker niet klinisch relevant zijn gezien het bekende veiligheids-/toxiciteitsprofiel van de onderzoeksbehandeling (bijv. alopecia en/of perifere neuropathie gerelateerd aan chemotherapie op basis van platina of vinca-alkaloiden) (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (cancer.gov). 12. Actieve acute graft versus gastheer ziekte (GvHD) van elke graad of chronische GvHD van graad 2 of hoger. Patiënten die een middel krijgen om GvHD na beenmergtransplantatie te behandelen of te voorkomen, komen niet in aanmerking voor deze studie. 13. Immunosuppressie ontvangen na allogene HSCT binnen een maand van studie-deelname. 14. Geschiedenis of huidige aanwijzingen van retina-ader occlusie (RVO) of centrale sereuze retinopathie zijn uitgesloten. 15. Wash-out periodes van eerdere medicatie: a. CHEMOTHERAPIE: Ten minste 7 dagen moeten zijn verstreken sinds de voltooiing van cytotoxische therapie, met uitzondering van hydroxyurea, 6-mercaptopurine, oraal methotrexaat en steroiden die zijn toegestaan tot 48 uur voorafgaand aan het starten van de protocoltherapie. Patiënten kunnen op elk moment voorafgaand aan de aanvang van het onderzoek intrathecale therapie (IT) hebben gekregen. b. RADIOTHERAPIE: Radiotherapie (niet-palliatief) binnen 21 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmedicatie. Palliatieve straling in de afgelopen 21 dagen is toegestaan. c. HEMATOPOEITISCHE STAMCELTRANSPLANTATIE (HSCT): i. Autologe HSCT binnen 2 maanden voor de eerste dosis onderzoeksmedicatie. ii. Allogene HSCT binnen 3 maanden voor de eerste dosis onderzoeksmedicatie. d. IMMUNOTHERAPIE: Ten minste 42 dagen moeten zijn verstreken sinds de voltooiing van welke vorm van immuuntherapie anders dan monoklonale antilichamen (bijv. Inotuzumab). e. MONOKLONALE ANTILICHAMEN EN ONDERZOEKSGENEESMIDDELEN: Ten minste 21 dagen of 5 keer de halfwaardetijd (afhankelijk van wat korter is) van eerdere behandeling met monoklonale antilichamen of een onderzoeksgeneesmiddel dat wordt onderzocht, moet zijn verstreken vóór de eerste dosis van de onderzoeksmedicatie. f. OPERATIE:

Grote operatie binnen 21 dagen na de eerste dosis. Gastrostomie, ventriculo-peritoneale shunt, endoscopische ventriculostomie, tumorbiopsie en het inbrengen van centraal veneuze toegangsapparaten worden niet als grote chirurgie beschouwd.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-07-2023
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mekinist
Generieke naam:	trametinib (tabletten)
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-05-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2023
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	CTIS2022-501869-41-00
EudraCT	EUCTR2021-003398-79-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05658640
CCMO	NL82569.041.22