

# Een fase II, multi-center, open label studie naar de effectiviteit en veiligheid van het orale middel LDE225 bij patiënten met een Hh-pathway geactiveerde teruggekeerd medulloblastoom

Gepubliceerd: 24-07-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Het primaire doel bij het gerandomiseerde gedeelte van de studie is om de effectiviteit van LDE225 te onderzoeken op basis van de overall response rate zoals vastgesteld door een onafhankelijke centrale review. Het belangrijkste secundaire doel bij...

|                             |                                                            |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                            |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                            |
| <b>Type aandoening</b>      | Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON39614

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

LDE225 bij patiënten met Hh+ teruggekeerd medulloblastoom

### Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

### Synoniemen aandoening

Medulloblastoom; kwaadaardige hersentumor

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Novartis Pharma B.V.

**Overige ondersteuning:** Novartis Pharma BV

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Hedgehog pathway remmer, LDE225, recidief medulloblastoom, Sonidegib

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De overall response rate zoals vastgesteld door een onafhankelijke review committee, gedefinieerd als patiënten die een complete of een partiële respons hadden volgens de richtlijnen van tumor respons voor medulloblastoom.

### Secundaire uitkomstmaten

De effectiviteit van LDE225 op basis van de overall response rate en progressievrije overleving op basis van lokale review.

De duur van de reponse (DoR) op basis van de onafhankelijke centrale review en de lokale review.

Het effect van de behandeling op de overleving (overall survival)

Meer informatie over de veiligheid en verdraagbaarheid van de behandeling

Meer informatie over de farmacokinetiek van LDE225 (en relevante metabolieten)

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

In de Verenigde Staten zijn ongeveer 350 tot 500 nieuwe gevallen van MB (zowel kinderen als volwassenen) per jaar. In het algemeen zal bij 30-40% van de kinderen met MB de ziekte terugkeren na de initiële behandeling. Bij volwassenen ligt dit percentage op 50-60%. Er is op dit moment geen standaard behandeling voor patiënten waarbij de ziekte terugkeert en de meeste patiënten

zullen overlijden aan de ziekte. De mediane overleving is in deze situatie vaak minder dan 12 maanden.

Mutaties in het Hh-pathway zijn vastgesteld bij ongeveer 20-30% van de patiënten met Mb. Bij deze patiënten is de verwachting dat zij baat hebben bij de behandeling met LDE225, een Hh-pathway inhibitor.

## **Doel van het onderzoek**

Het primaire doel bij het gerandomiseerde gedeelte van de studie is om de effectiviteit van LDE225 te onderzoeken op basis van de overall response rate zoals vastgesteld door een onafhankelijke centrale review. Het belangrijkste secundaire doel bij dit gedeelte van de studie, is om de progressievrije overleving te bepalen.

## **Onderzoeksopzet**

In deze studie wordt de effectiviteit van LDE225 bij minderjarigen en volwassenen met een Hh-pathway geactiveerd teruggekeerd medulloblastoom die een eerdere behandeling hebben gehad waarvan radiotherapie ook een onderdeel was. In totaal zullen er 20 patiënten worden behandeld.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Alle patiënten krijgen een orale suspensie (50mg/mL) van LDE225, eenmaal daags gedurende kuren van steeds 4 weken.

## **Inschatting van belasting en risico**

De duur van de studie die in principe tot aan ziekteprogressie is. En daarna een follow-up periode voor overlevingsdata

Een screeningsperiode met intensieve onderzoeken. Wekelijkse studievizites gedurende de eerste 2 cycli en maandelijks studievizites.

Rugpenprik bij screening en daarna elke 2 kuren (indien van toepassing)

Extra bloedafnamen voor pk-analyse, stolling, totaal CK, zwangerschapstest (indien van toepassing), bot biomarkers en germline mutaties.

Urineonderzoek (<18 jaar; kraakbeen biomarker)

Volledig lichamelijk onderzoek tijdens gespecificeerde vizites.

Onderzoek naar start van de puberteit (menarche bij meisjes > 10 jaar) en ontwikkeling van borsten en geslachtsorganen (alleen <18 jaar).

Röntgenfoto's (< 18 jaar) linker knie (screening, daarna elke 2 kuren), linker pols en vingers (screening, daarna elk half jaar). Indien 4-12 maanden oud röntgenfoto van een lichaamshelft (screening, daarna elke 2 kuren). Panorex gebit (screening, daarna jaarlijks).

ECG bij screening en om de week tijdens de eerste 2 kuren, daarna tijdens iedere cyclus en bij het einde van de behandeling.

Neurologisch onderzoek bij de screening, elke 2 kuren daarna en bij het einde

van de behandeling.

Gebitsonderzoek (alleen <18 jaar) bij screening, elke 12 weken (3 kuren)  
tijdens de behandeling en aan het eind van de behandeling

Echocardiogram bij de screening

Smaak vragenlijst (alleen LDE225 arm en < 18 jaar) op dag 5 na de start van  
LDE225

## Contactpersonen

### Publiek

Novartis Pharma B.V.

Raapopseweg 1  
Arnhem 6824 DP  
NL

### Wetenschappelijk

Novartis Pharma B.V.

Raapopseweg 1  
Arnhem 6824 DP  
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)

65 jaar en ouder

## **Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)**

Patiënten in de leeftijd \* 4 maanden

Patiënten met een histologisch bevestigde diagnose van MB, waarbij de ziekte is teruggekeerd of die progressief werden tijdens de standaard behandeling, inclusief radiotherapie of patiënten \* 4 maanden en \* 6 jaar zonder eerdere blootstelling aan RT.

Patiënten die momenteel steroïden gebruiken, dienen minstens 5 dagen voor de screenings hersen/ruggemerg MRI op een stabiele (of lagere) dosering behandeld te worden.

Patiënten mogen meerdere voorgaande therapieën hebben gehad mits zij maar een Hh-pathway geactiveerde tumor hebben gemeten met de 5-gene Hh signature assay.

Een teruggekeerd MB mag worden aangetoond met een imaging tumorbiopsie, of bewijs van tumorcellen in het hersenvocht.

Ten minste een meetbare laesie.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Eerdere behandeling met een Smoothed-inhibitor

Patiënten met neuromusculaire aandoeningen die geassocieerd worden met een verhoogd CK

Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die rhabdomyolyse kunnen veroorzaken maar die niet ten minste 2 weken voor de start van de studiemedicatie gestopt kunnen worden. Als het gebruik van statines voor hyperlipidemie noodzakelijk is dan kan pravastatine worden voorgeschreven waarbij wel extra waakzaamheid betracht moet worden.

Patiënten die behandeld worden met medicijnen die bekend staan als sterke remmers of \*inducers\* van CYP3A4 / 5 of die worden gemetaboliseerd door CYP2B6 en CYP2C9, die een smal therapeutisch venster hebben en die niet ten minstens 2 weken voor de start en gedurende de hele duur van de studie gestopt kunnen worden.

Patiënten die een wisselende of toenemende dosering corticosteroïden nodig hebben. Als patiënten corticosteroïden krijgen als gevolg van een tekort aan hormonen of tumor-geassocieerde symptomen, moet de dosis stabiel zijn of dalen gedurende tenminste 5 dagen vóór de hersen/ruggemerg MRI gemaakt bij de screening.

Patiënten die een behandeling krijgen met een enzyminducerend anti-epileptica dat niet ten minste 2 weken vóór de eerste de start van de studiemedicatie gestopt kan worden.

Patiënten die niet-enzyminducerende anti-epileptica gebruiken komen wel in aanmerking voor deelname aan de studie.

## **Onderzoekopzet**

## Opzet

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

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 03-07-2014            |
| Aantal proefpersonen:   | 2                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                      |
|-----------------|----------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel         |
| Merknaam:       | nog niet vastgesteld |
| Generieke naam: | sonidegib            |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 24-07-2013                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 14-10-2013                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 21-01-2014                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam             |

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-02-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-03-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-04-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-04-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-06-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-07-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-04-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-04-2015

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 24-07-2015                                                          |
| 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                     |
|--------------------|------------------------|
| EudraCT            | EUCTR2012-003066-40-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT01708174            |
| CCMO               | NL42615.078.13         |