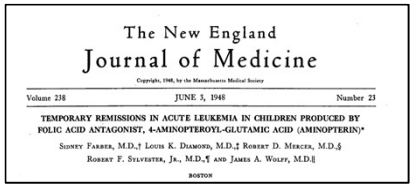
VOKK
‘30 jaar onderzoek’

Gabriel Metsu: het zieke kind, ca. 1664; en Munch: het zieke kind, ca 1896

Geschiedenis onderzoek in de kinderoncologie

Virchow, beschrijving leukemie, 1845



The New England
Journal of Medicine

Volume 238 JUNE 3, 1948 Number 23

TEMPORARY REMISSIONS IN ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN PRODUCED BY FOLIC ACID ANTAGONIST, 4-AMINOPTEROYL-GLUTAMIC ACID (AMINOPTERIN)*

SIDNEY FARBER, M.D.,† LOUIS K. DIAMOND, M.D.,‡ ROBERT D. MERCER, M.D.,§ ROBERT F. SYLVESTER, JR., M.D.,¶ AND JAMES A. WOLFF, M.D.‖

BOSTON

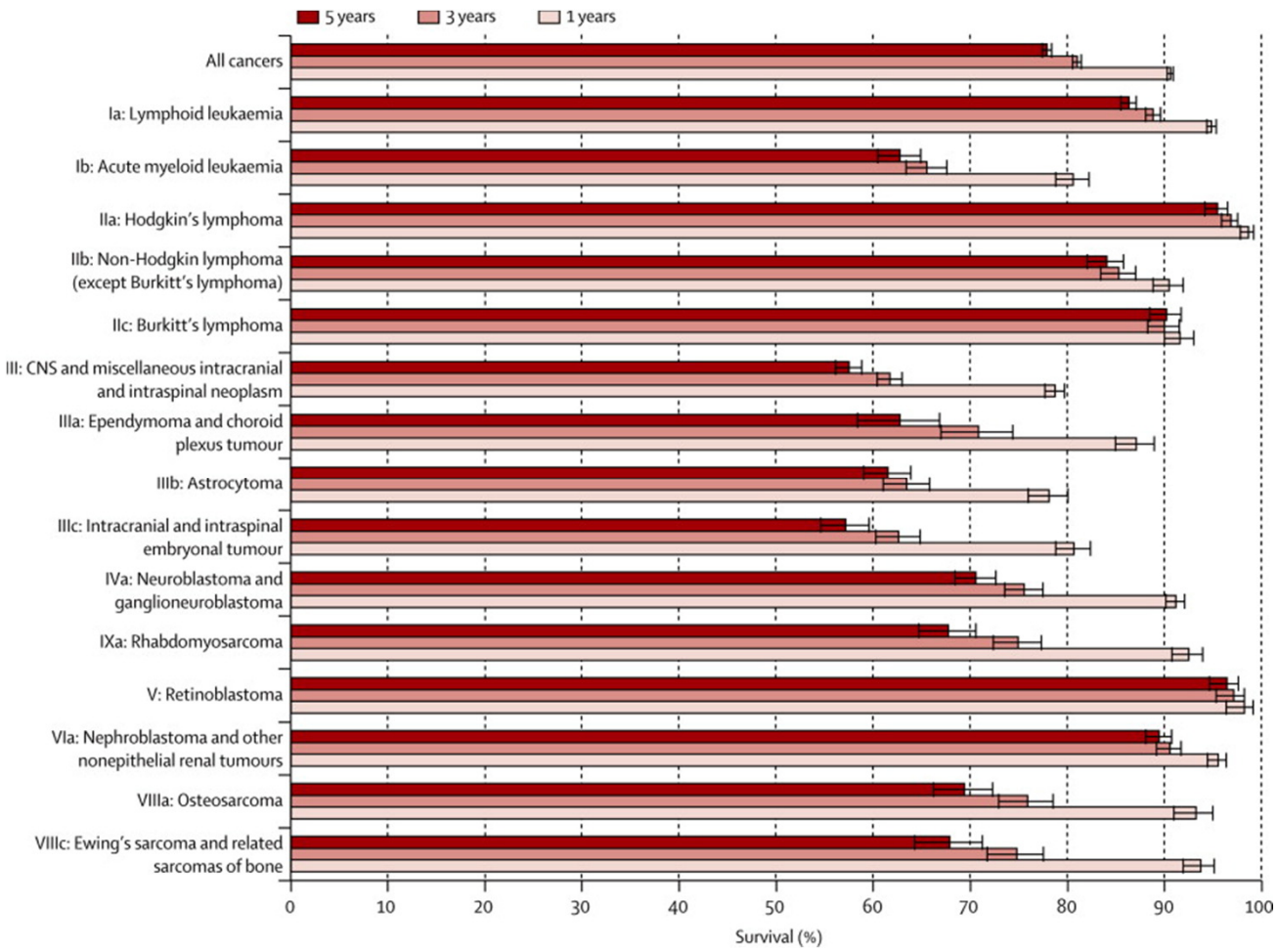
Farber, eerste chemotherapie, aminopterine, 1948

Pinkel, total therapy 1960-1970

Onderzoek nodig voor betere genezingskansen

Overleving van diverse vormen van kinderkanker; gegevens van 60.000 kinderen van 2000-2007.

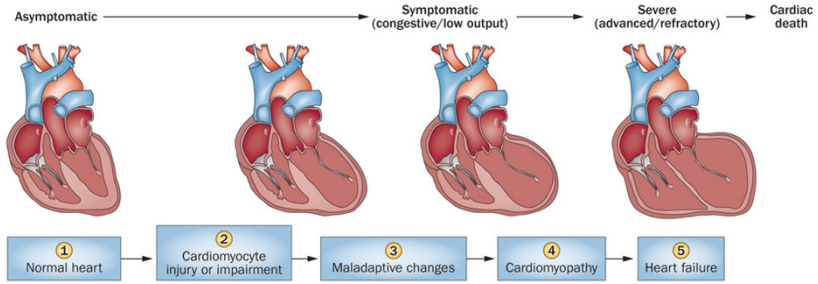
5-jaars overleving 77.9%



Gatta et al, Lancet Oncol 2014

Onderzoek nodig voor het voorkomen van late effecten

• Anthracyclines	slechte pompfunctie hart (cardiomyopathie)
• Alkylerende middelen	verhogen kans om nog eens kanker te krijgen onvruchtbaarheid
• Asparaginase	thrombose (herseninfarct)



Lipschultz et al, Nat Rev Clin Oncol 2013

SKION Later
Langetermijneffecten na kinderkanker

Geneesmiddelen onderzoek: hoe gaat dat ?

Registratie
Handelsvergunning
Vergoeding

Fase I	Fase II	Fase III
Dosering Veiligheid	Werkzaamheid	Vergelijking met de standaardbehandeling

Lang proces – ~10 jaar
Maar 10% komt op de markt uiteindelijk

Geneesmiddelen onderzoek: Pediatric Regulation 2007 (EC 1901/2006)

Pediatric Investigational Plan (PIP)

Registratie
Handelsvergunning
Vergoeding

Volwassenen

Fase I | Fase II | Fase III

Dosering
Veiligheid

Werkzaamheid

Vergelijking met de standaardbehandeling

Patent verlenging

Kinderen

Laboratorium | Fase I/II | Fase III

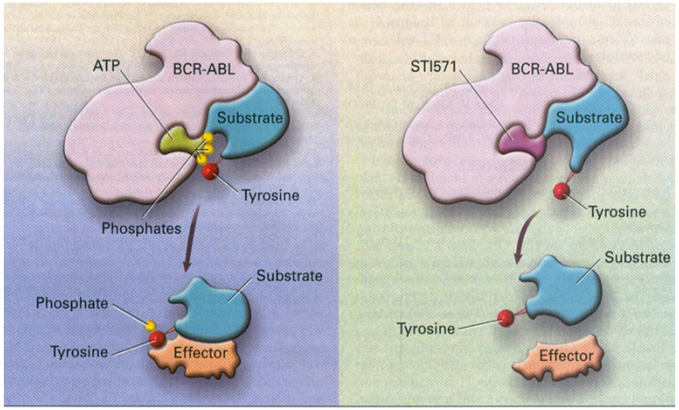
Innovative Therapies for Children with Cancer
ITCC
European consortium

Oktober 2015:
- 841 PIPs
- 80 voor kinderkanker

Highligths: 1

Doelgerichte therapie bij Leukemie

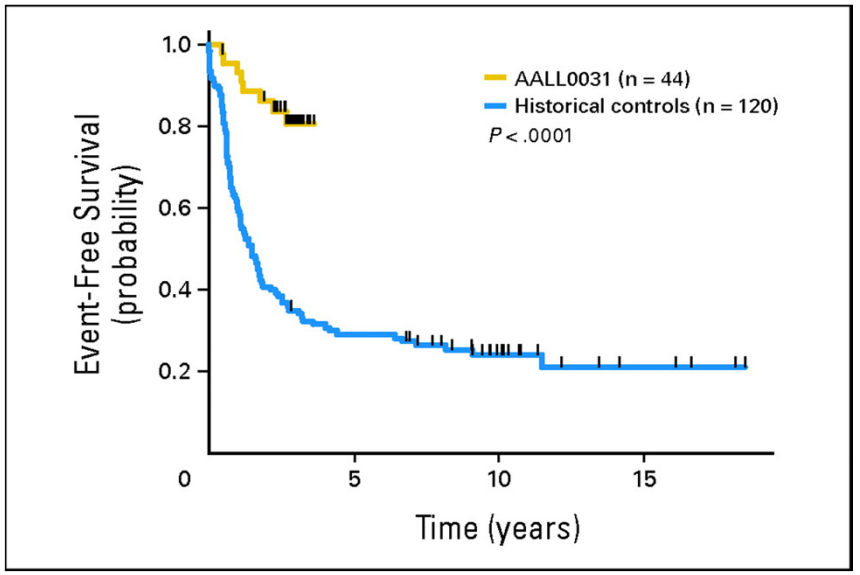
Imatinib (STI571)



Toename cel overleving en deling

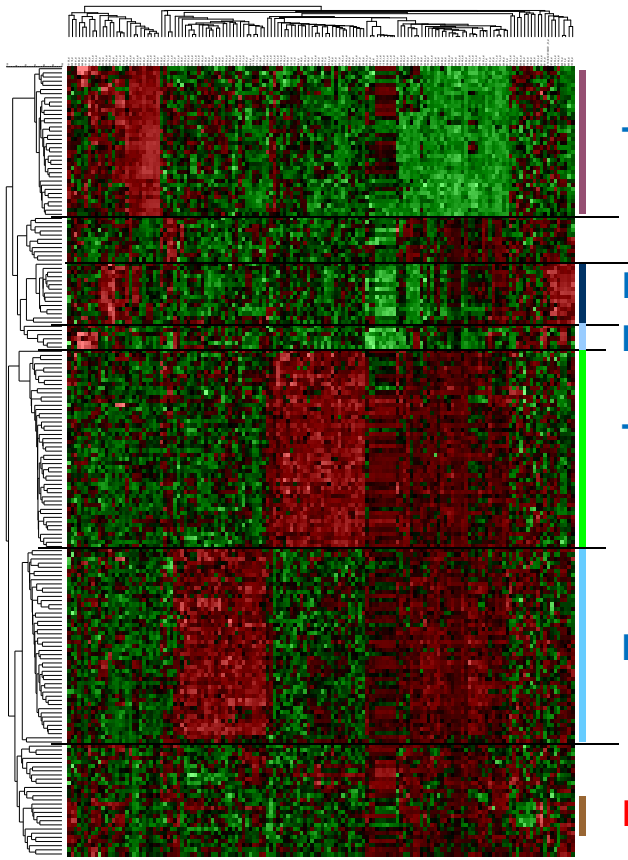
Toename cel overleving en deling

Imatinib is een doelgerichte remmer bij acute lymfatische leukemie met een Philadelphia chromosoom



Schultz, K. R. et al. J Clin Oncol; 27:5175-5181 2009

‘BCR-ABL-like’ subgroep ontdekt met gen expressie onderzoek



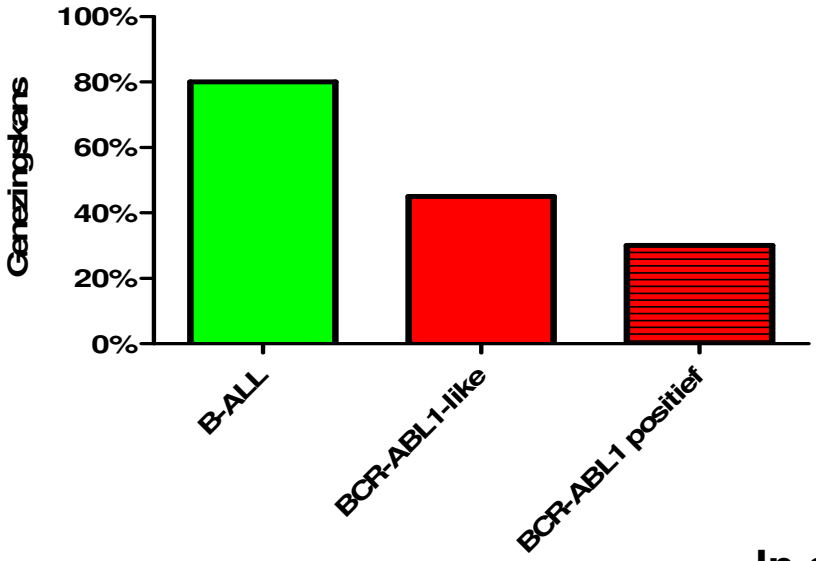
A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study

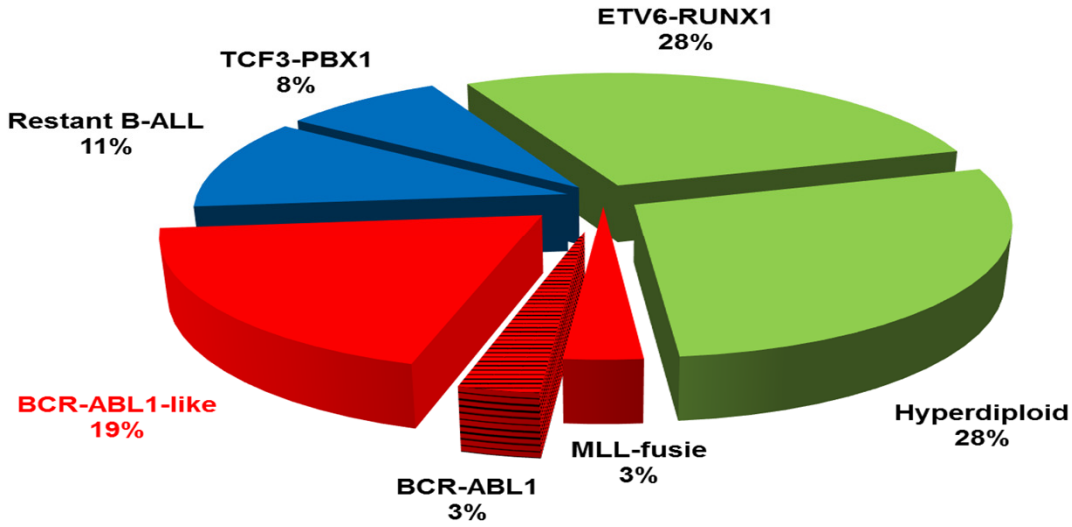
Monique L Den Boer*, Marjon van Slegtenhorst*, Renée X De Menezes, Meyling H Cheok, Jessica G C A M Buijs-Gladdines, Susan T C J M Peters, Laura J C M Van Zutven, H Berna Beverloo, Peter J Van der Spek, Gaby Escherich†, Martin A Horstmann†, Gritta E Janka-Schaub†, Willem A Kamps‡, William E Evans, Rob Pieters‡

Lancet Oncol 2009; 10: 125–34

5 real BCR-ABL
30 BCR-ABL like

BCR-ABL1-like leukemie: slechte prognose

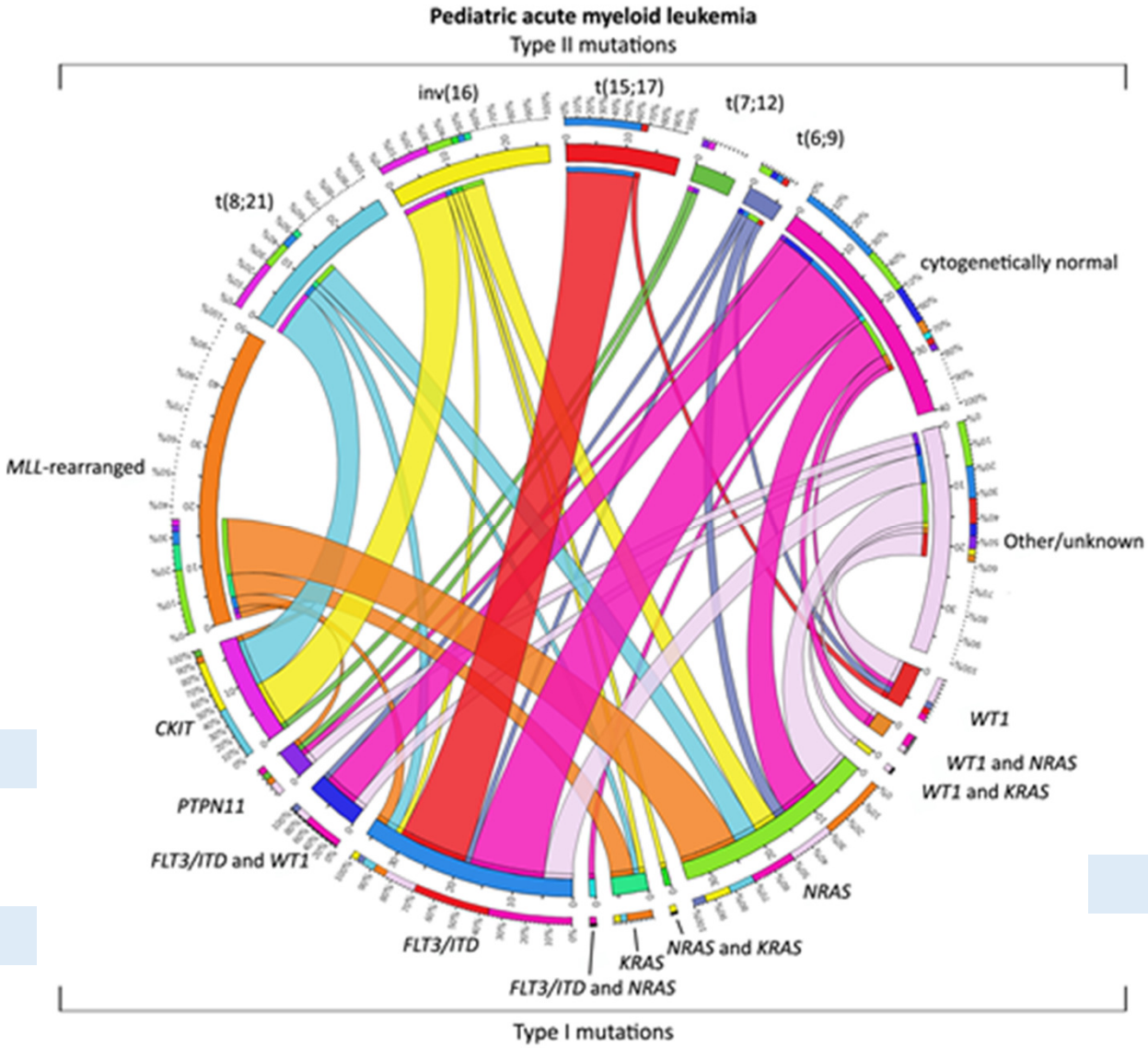




In de groep BCR-ABL likes veel IKAROS afwijkingen:
1 jaar extra therapie in ALL11

Andere nieuwe genetische afwijkingen waartegen gerichte medicijnen gegeven kunnen worden

Den Boer et al., Lancet Oncology 2009

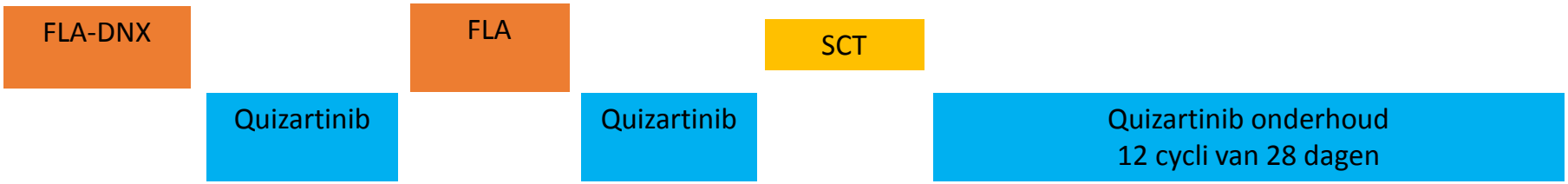


KIT-remmers

FLT3-remmer

RAS-remmers

Recidief AML studie met quizartinib (FLT3 remmer)

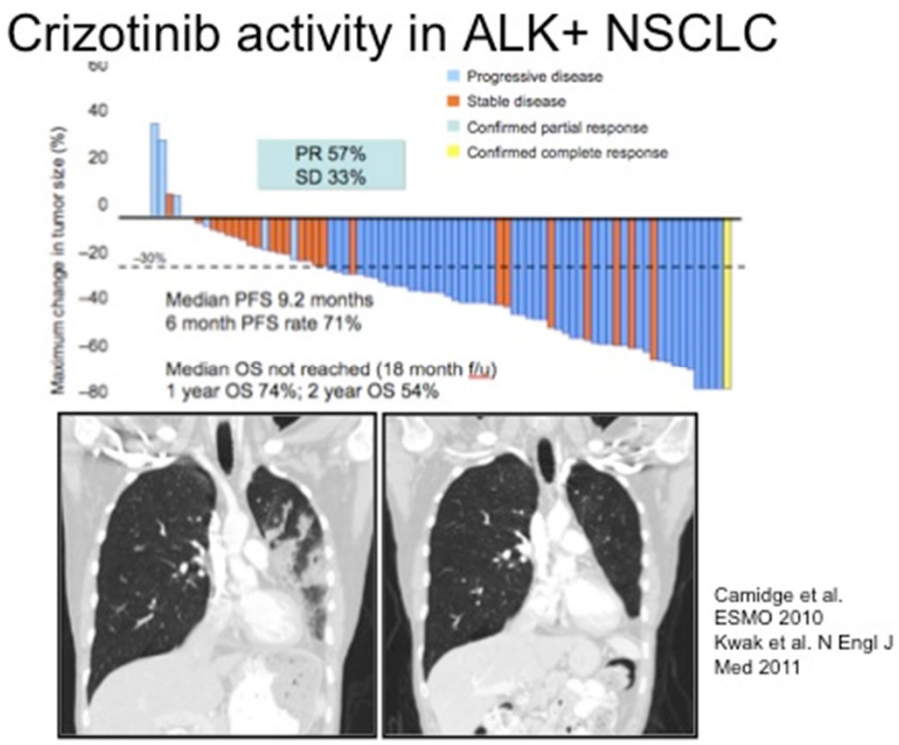


Dose Cohort	Age groups from 12 months to < 18 years	Age group from 1 to <12 months
-1	25 mg/m^2/day	15 mg/m^2/day
1 (starting dose)	40 mg/m^2/day	25 mg/m^2/day
2	60 mg/m^2/day	40 mg/m^2/day

Highlight 2

Doelgerichte therapie bij kinderen met solide tumoren

Als tumorgroei heel sterk afhankelijk is van ÉÉN genetische afwijking, en die kan met een geneesmiddel geremd worden, is het medicijn meestal heel effectief



Camidge et al. ESMO 2010
Kwak et al. N Engl J Med 2011

Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study

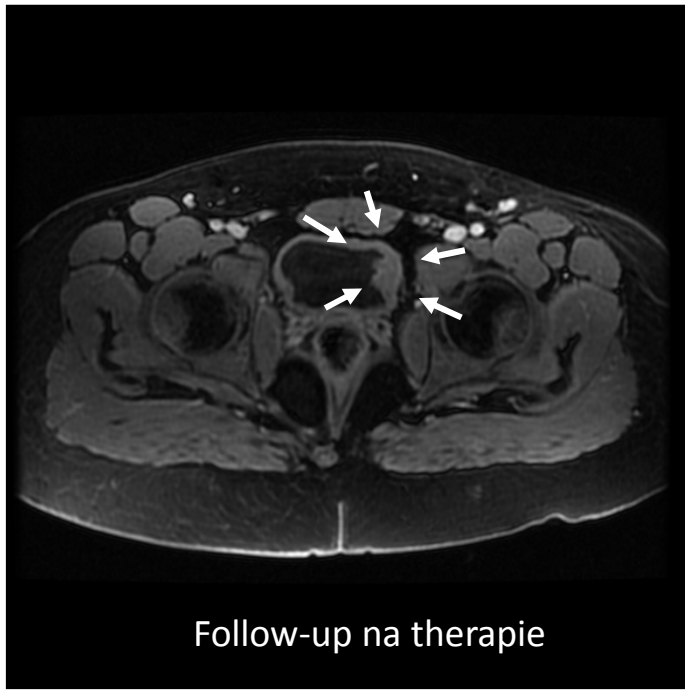
Yael P Mossé, Megan S Lim, Stephan D Voss, Keith Wilner, Katherine Ruffner, Julie Laliberte, Delphine Rolland, Frank M Balis, John M Maris, Brenda J Weigel, Ashish M Ingle, Charlotte Ahern, Peter C Adamson, Susan M Blaney

	Dose level (mg/m² per dose)	Part	Measurable or evaluable disease	Best response	Cycle maximum response observed	Total cycles
Anaplastic large-cell lymphoma (n=9)						
Patient 37	165	A2	Measurable	SD	--	>30*
Patient 38	165	A2	Measurable	CR	2	9†
Patient 39	165	A2	Measurable	CR	1	>28*
Patient 41	165	A2	Measurable	CR	5	6†
Patient 42	165	A2	Measurable	CR	3	>23*
Patient 43	165	A2	Measurable	CR	1	4†
Patient 57	280	A2	Measurable	CR	2	12
Patient 62	280	A2	Evaluable	CR	2	>16*
Patient 78	280	A2	Measurable	PR	1	>7*
Inflammatory myofibroblastic tumour (n=7)						
Patient 4	100	A1	Measurable	SD	--	24
Patient 45	165	A2	Measurable	PR	1	>20*
Patient 48	280	A1	Measurable	PR	5	>19*
Patient 69	280	A2	Measurable	SD	--	>14*
Patient 73	280	A2	Evaluable	SD	--	5
Patient 74	280	A2	Measurable	SD	--	3
Patient 75	280	A2	Measurable	PR	3	>11*
Non-small-cell lung cancer (n=2)						
Patient 30	165	A2	Measurable	SD	--	5
Patient 36	165	A2	Measurable	PR	3	16

SD=stable disease. CR=complete response. PR=partial response. *Patient still on protocol therapy. †Patient off treatment to receive bone marrow transplant.

Table 4: **Best response in patients with anaplastic large-cell lymphoma, inflammatory myofibroblastic tumour, or non-small-cell lung cancer, by accession number**

Eerste presentatie



Follow-up na therapie

Follow-up na chirurgie

- Studie met ceritinib = remmer van het ALK-eiwit

- Patiënt met een inflammatoire myofibroblastaire tumor (IMT) die afhankelijk is van het ‘ALK’ gen
- Gelocaliseerd in de blaas
- Effect op de tumor laten zien na behandeling met ceritinib.

CRISP studie IN TUMOREN met een ALK afwijking

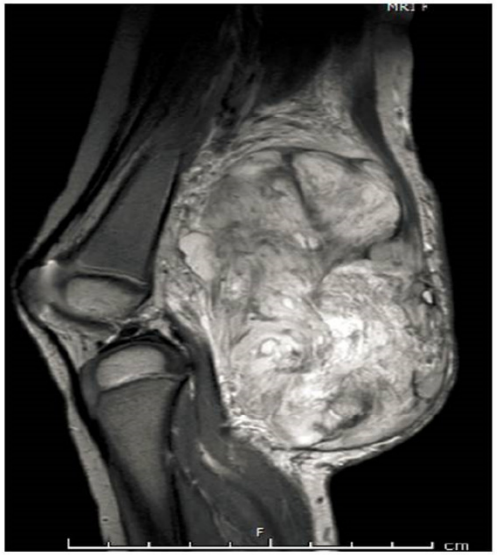
- **Stratum 1:** recidief grootcellig anaplasticsg lymfoom
- **Stratum 2:** recidief neuroblastoom of rhabdomyosarcoom

  (NB: in neuroblastoom gaat het om ALK-mutaties → remmer wrsch minder effectief)
- **Stratum 3:** Andere tumoren met ALK afwijking

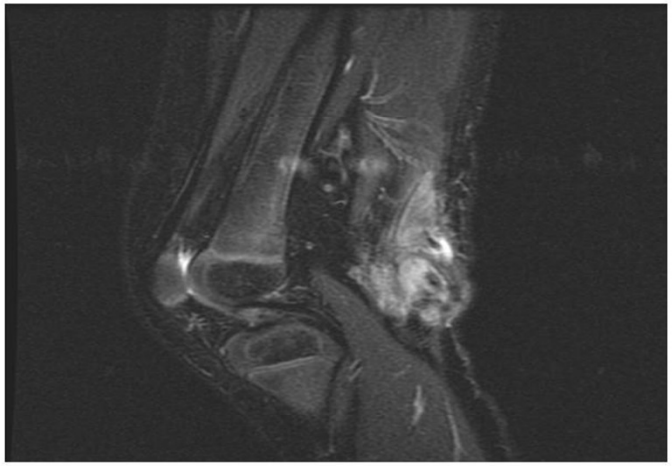
  Chirurgisch niet goed te verwijderen inflammatoire myofibroblastaire tumor

Larotrectinib is remmer van NTRK

ETV6-NTRK3 infantile fibrosarcoma patient



Baseline



Cycle 3

2 yo girl with infantile fibrosarcoma

2 cycles of vincristine/ actinomycin-D/ cyclophosphamide → progression → leg amputation was only alternative option

4 cycles larotrectinib → referred for surgery

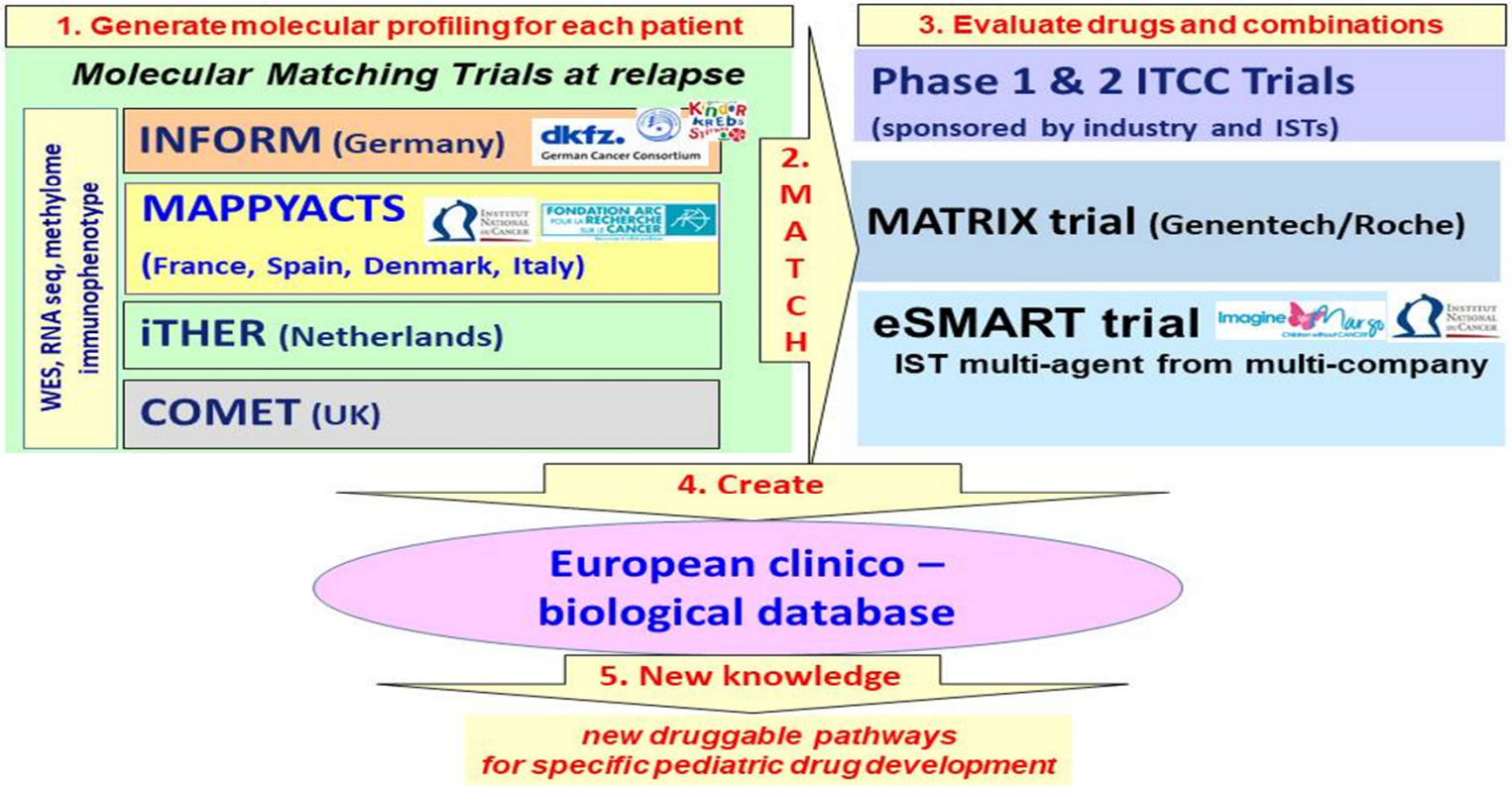
Pathologic complete response with clear margins

No functional deficit post-surgery

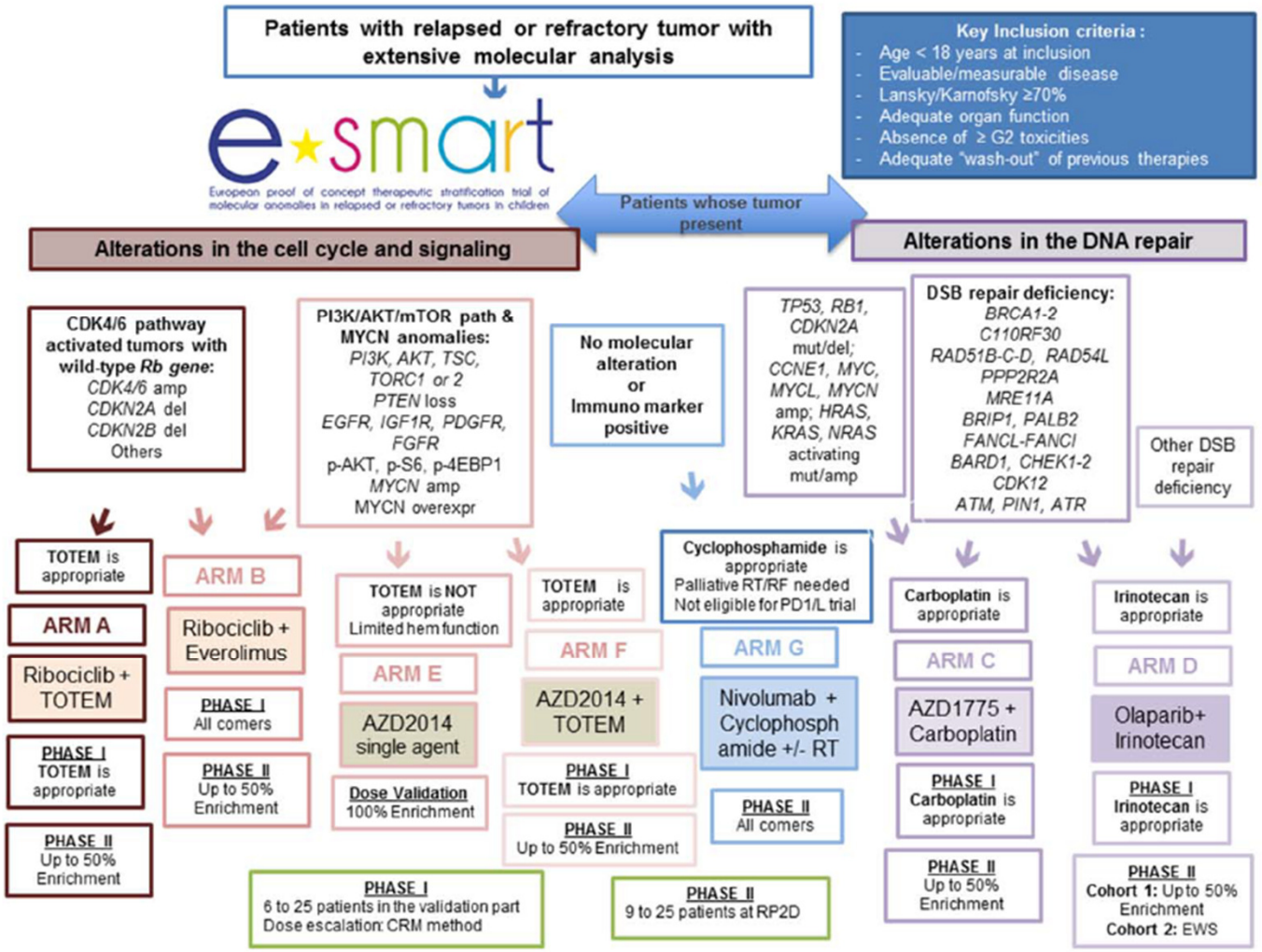
Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented By Theodore Laetsch at 2017 ASCO Annual Meeting

Matching mutations to medicines



ITHER: Jan Molenaar, Monique den Boer, Bianca Goemans, Michel Zwaan



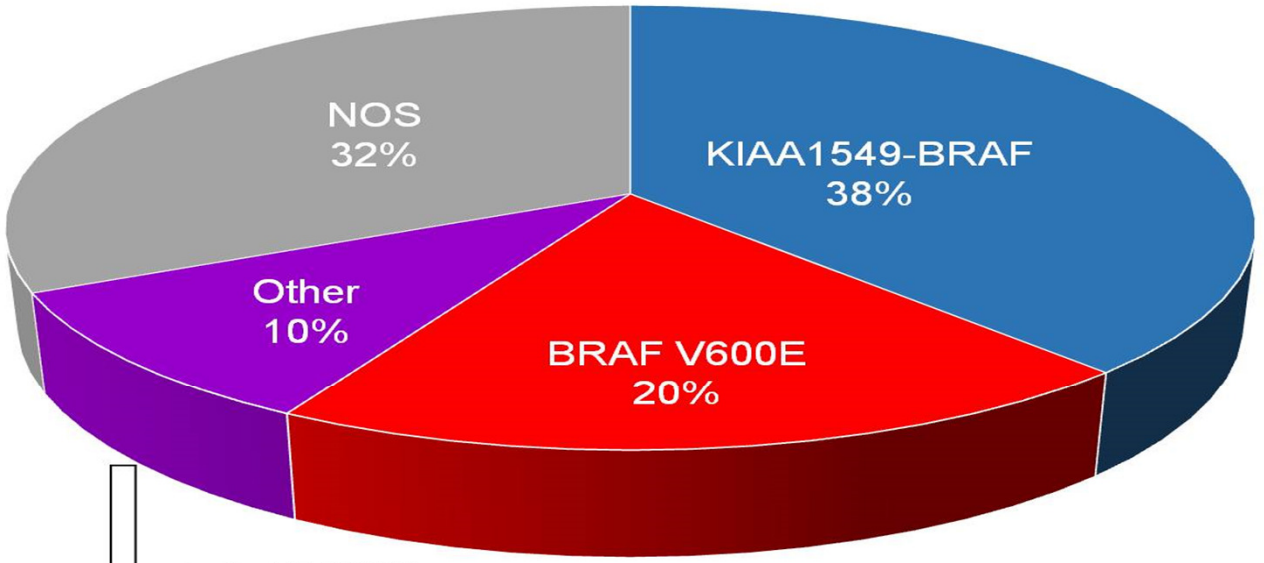
Geoerger et al. for ITCC

Highlight 3

Doelgerichte therapie bij kinderen met hersentumoren

Diagnostiek en behandeling hersentumoren gaat op de schop de komende jaren

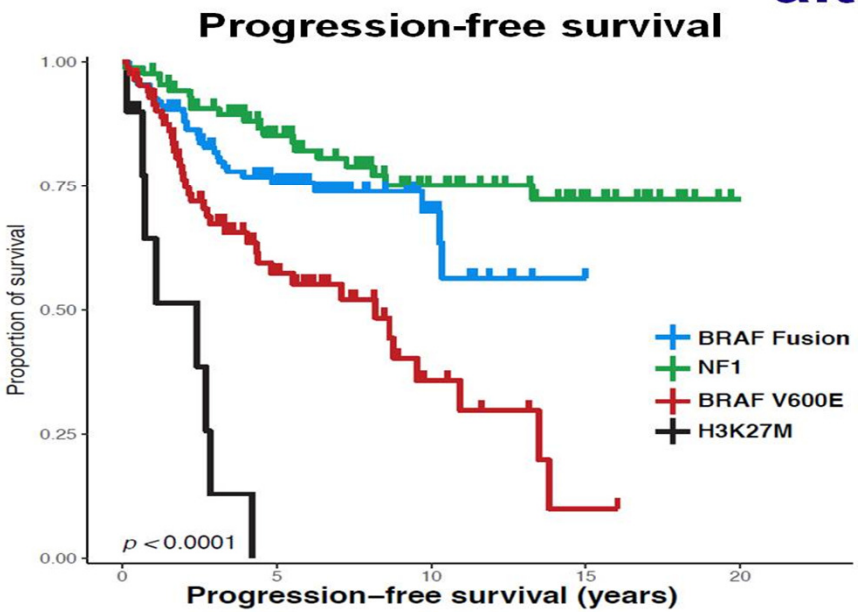
DISTRIBUTION OF MOLECULAR ALTERATIONS IN PLGG COHORT

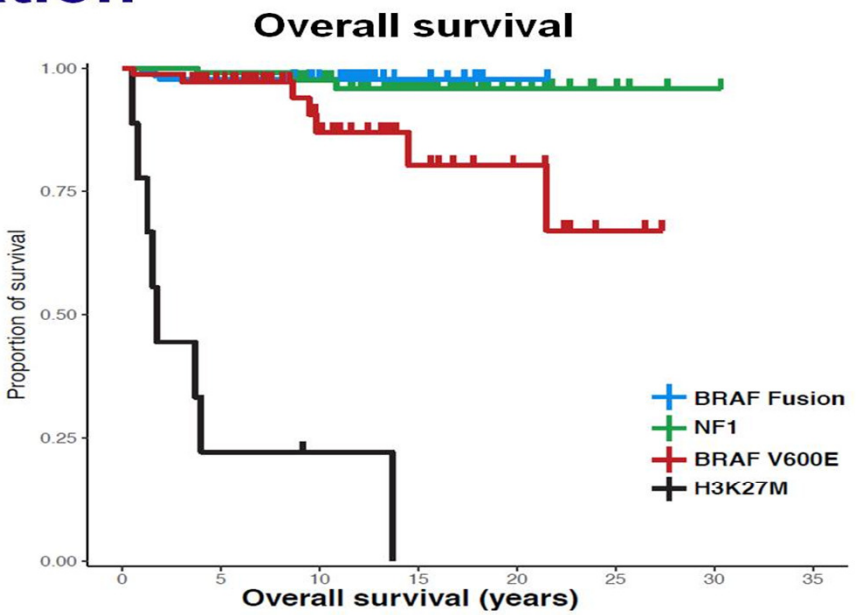


SickKids | Garron Family Cancer Centre

Presented By Michal Zapotocky at 2017 ASCO Annual Meeting

Survival dissected based on molecular alteration



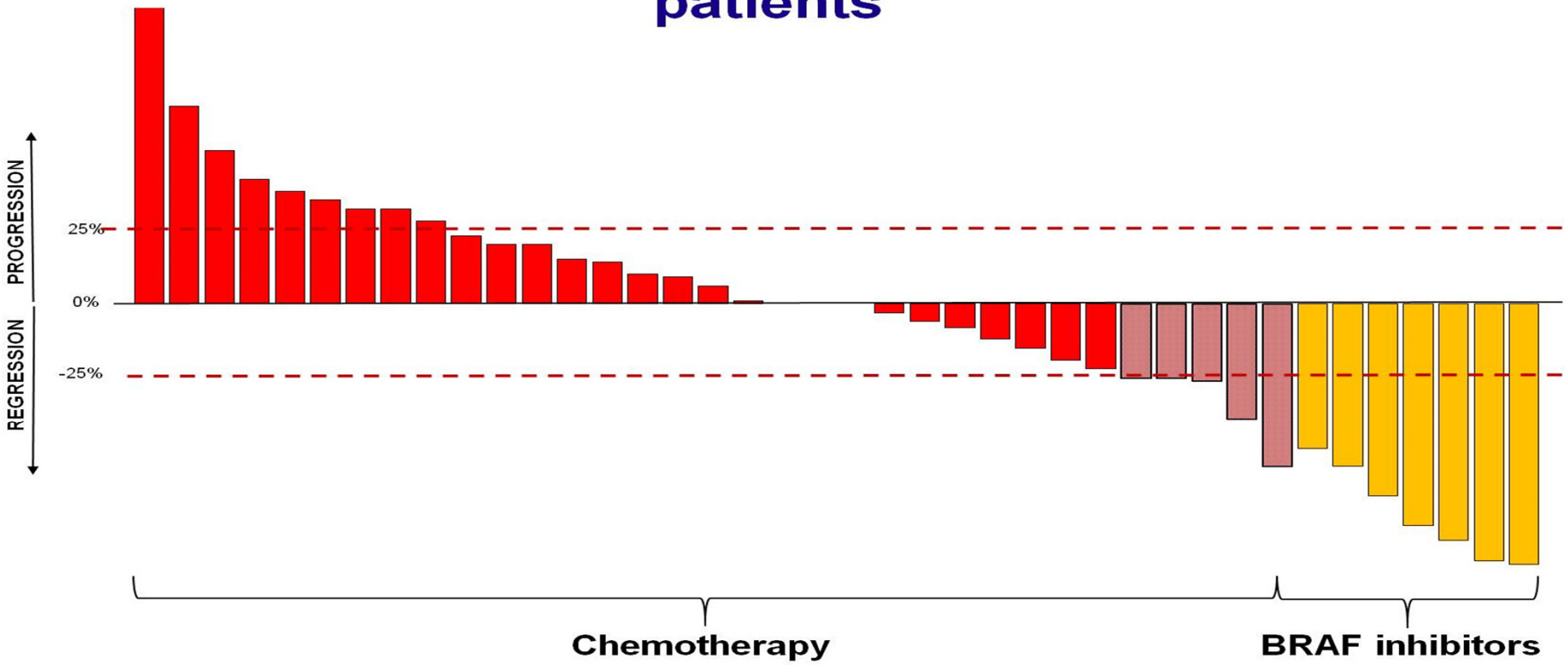


- H3.3K27M – very poor prognosis
- BRAFV600E – poor prognosis
- KIAA1549-BRAF and NF1 – Excellent prognosis

SickKids | Garron Family Cancer Centre

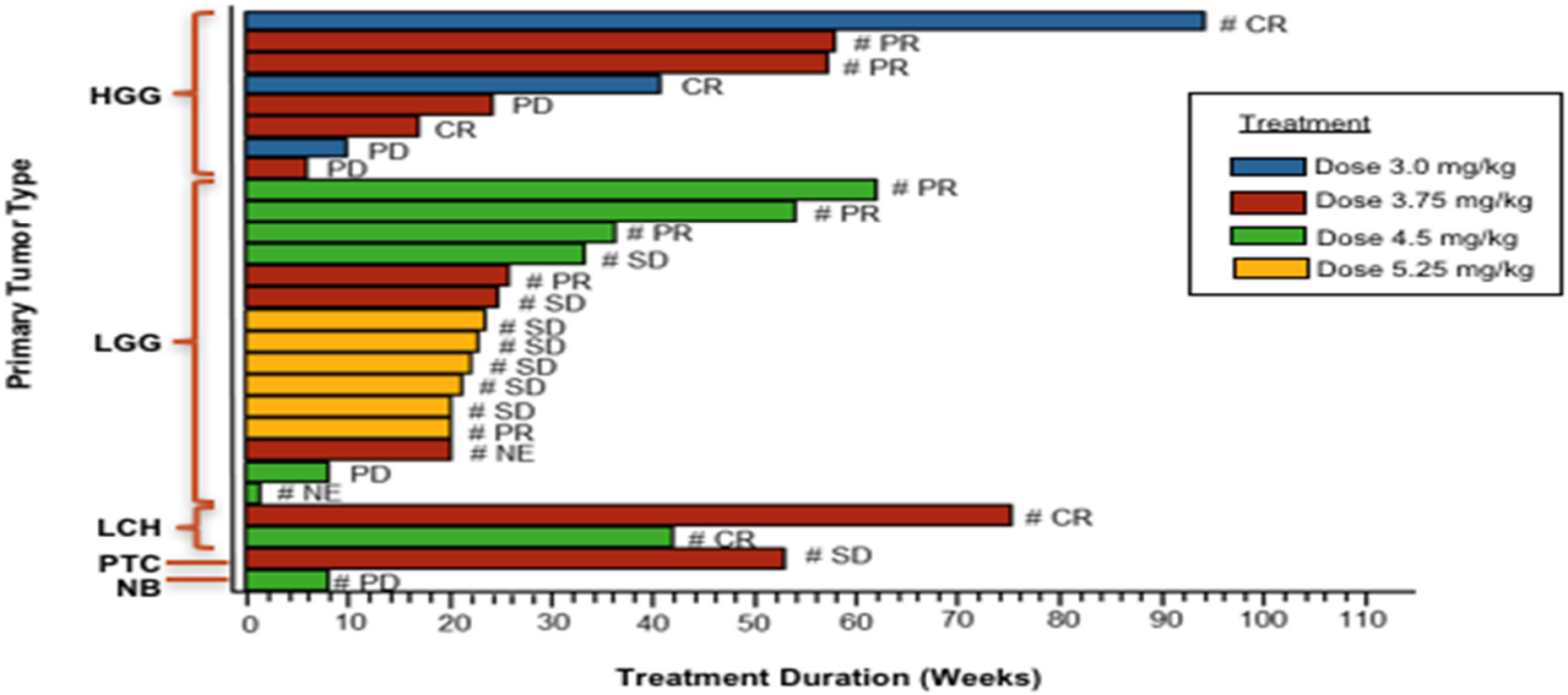
Presented By Michal Zapotocky at 2017 ASCO Annual Meeting

Response to chemotherapy after 6 months: BRAFV600E patients

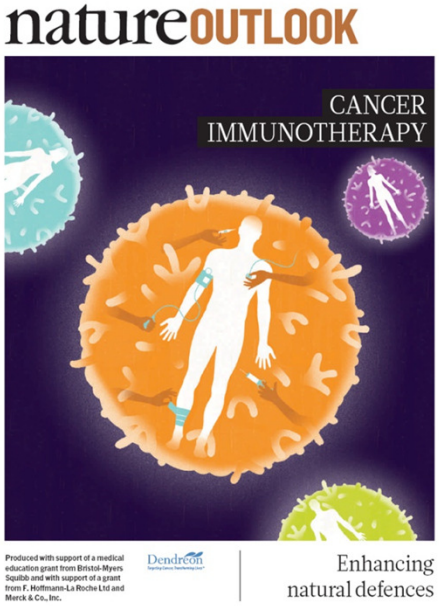


Presented By Michal Zapotocky at 2017 ASCO Annual Meeting

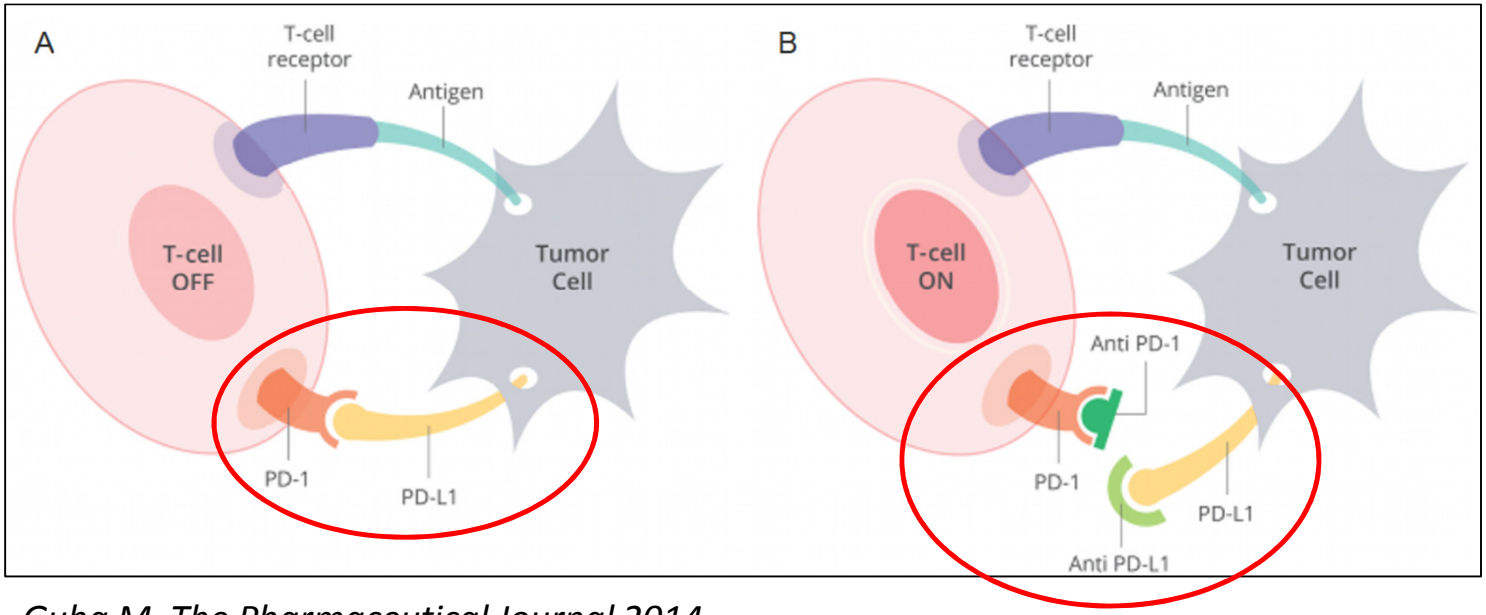
Treatment Duration and Best Response



Highligths 4 Immunotherapie



Immunotherapie – checkpoint remmers

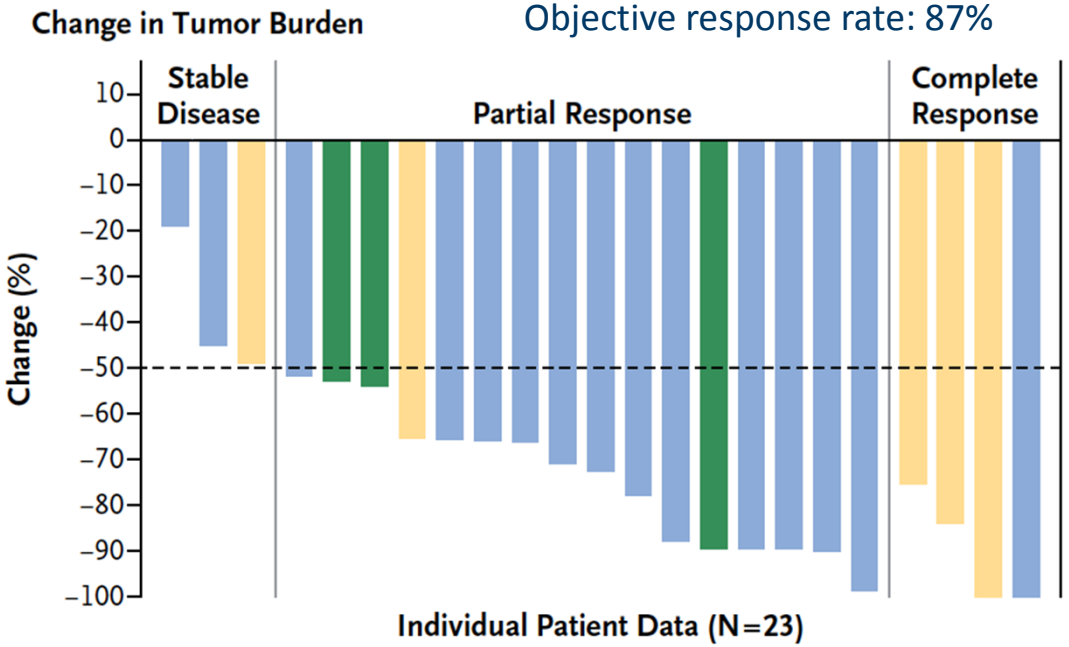


Guha M, The Pharmaceutical Journal 2014

Checkpoint remmers

Voorbeelden: nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab

PD-1 remming in Hodgkin lymfoom (volwassenen)
Response op nivolumab in recidief HL



Objective response rate: 87%

Ansell,..., Armand. NEJM 2015

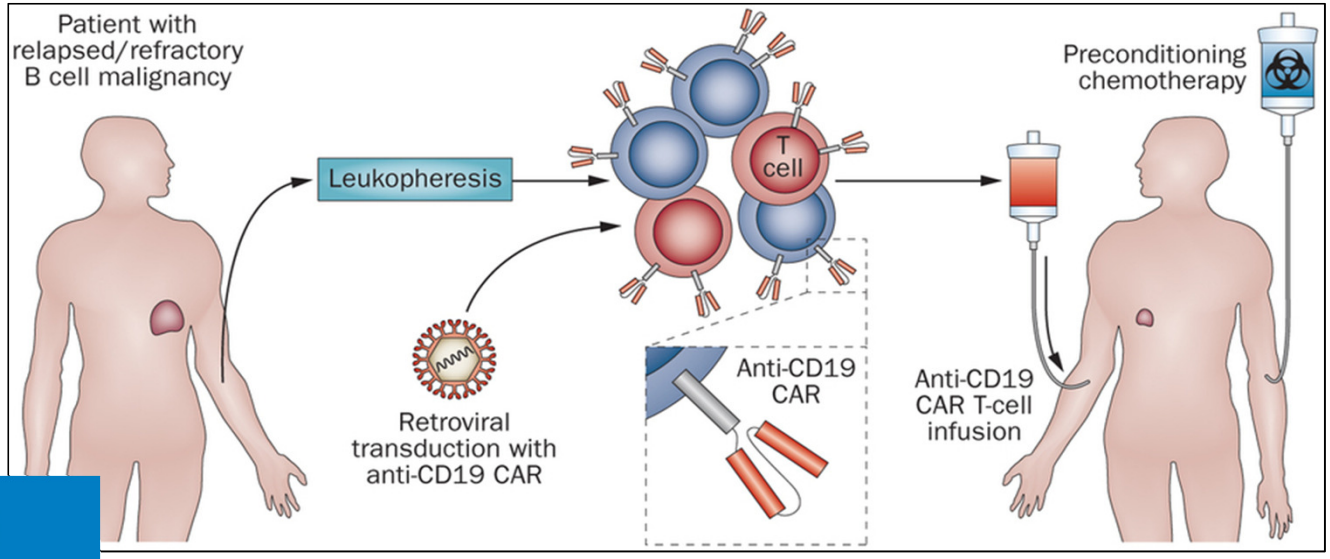
Pembrolizumab, ASH 2014:
ORR 66% (21% CR, 45% PR at 12 wks)

CLINICAL PROTOCOL CA209744

Risk-based, response-adapted, Phase II open-label trial of nivolumab + brentuximab vedotin (N + Bv) for children, adolescents, and young adults with relapsed/refractory (R/R) CD30 + classic Hodgkin lymphoma (cHL) after failure of first-line therapy, followed by brentuximab + bendamustine (Bv + B) for participants with a suboptimal response.

CheckMate 744: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation

Immunotherapie



Klebanoff, Mat Rev Clin Oncol 2014

CAR-CD19 phase I/II clinical trials with paediatric patients and clinical data

BCM Baylor College of Medicine

Infusion of donor-derived CD19-redirected virus-specific T cells for B-cell malignancies relapsed after allogeneic stem cell transplant: a phase 1 study

Conrad Russell Y. Cruz,1 Kenneth P. Micklethwaite,1 Barbara Savoldo,1 Carlos A. Ramos,1 Sharon Lam,1 Stephanie Ku,1 Oumar Diouf,1 Enli Liu,1 A. John Barrett,2 Sawa Ito,2 Elizabeth J. Shpall,3 Robert A. Krance,1,4 Rammurti T. Kamble,1,4 George Carrum,1,4 Chitra M. Hosing,3 Adrian P. Gee,1 Zhuyong Mei,1 Bambi J. Grilley,1 Helen E. Heslop,1,4 Cliona M. Rooney,1 Malcolm K. Brenner,1,4 Catherine M. Bollard,1,4 and Gianpietro Dotti1

BLOOD, 24 OCTOBER 2013 x VOLUME 122, NUMBER 17

Penn University of Pennsylvania

Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia

Shannon L. Maude, Noelle Frey, Pamela A. Shaw, Richard Aplenc, David M. Barrett, Nancy J. Bunin, Anne Chew, Vanessa E. Gonzalez, Zhaohui Zheng, Simon F. Lacey, Yolanda D. Mahnke, Jan J. Melenhorst, Susan R. Rheingold, Angela Shen, David T. Teachey, Bruce L. Levine, Carl H. June, David L. Porter, and Stephan A. Grupp.

N Engl J Med 371;16 October 16, 2014

National Cancer Institute

T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial

Daniel W Lee, James N Kochenderfer, Maryalice Stetler-Stevenson, Yongzhi K Cui, Cindy Delbrook, Steven A Feldman, Terry J Fry, Rimas Orentas, Marianna Sabatino, Nirali N Shah, Seth M Steinberg, Dave Stroncek, Nick Tschernia, Constance Yuan, Hua Zhang, Ling Zhang, Steven A Rosenberg, Alan S Wayne, Crystal L Mackall

The Lancet Vol 385 February 7, 2015

Doorbraak in behandeling ALL

CAR T-cellen

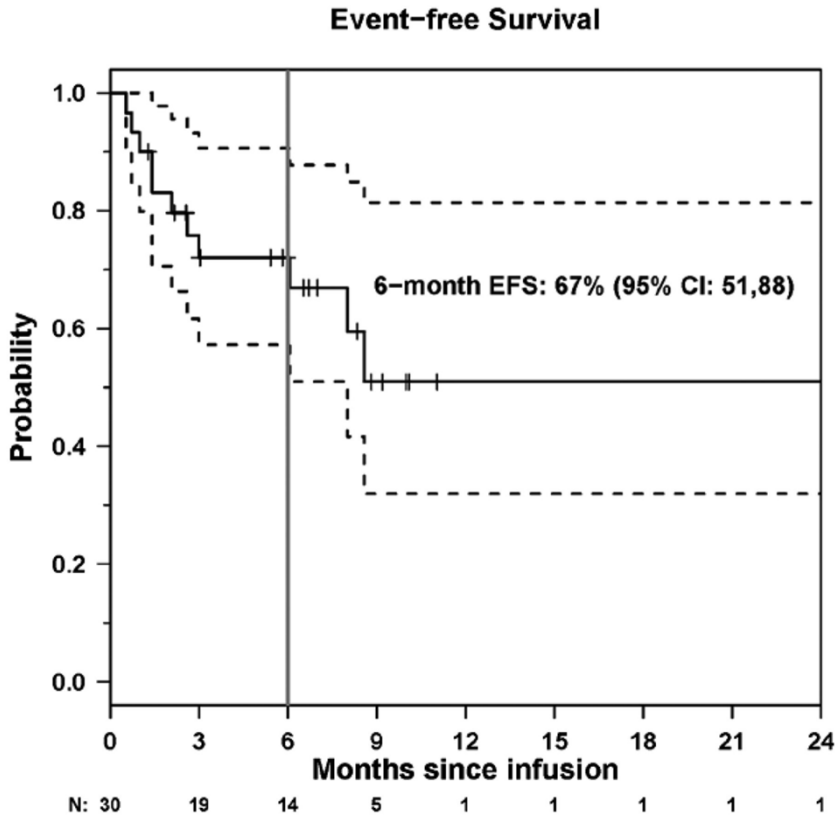
ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia

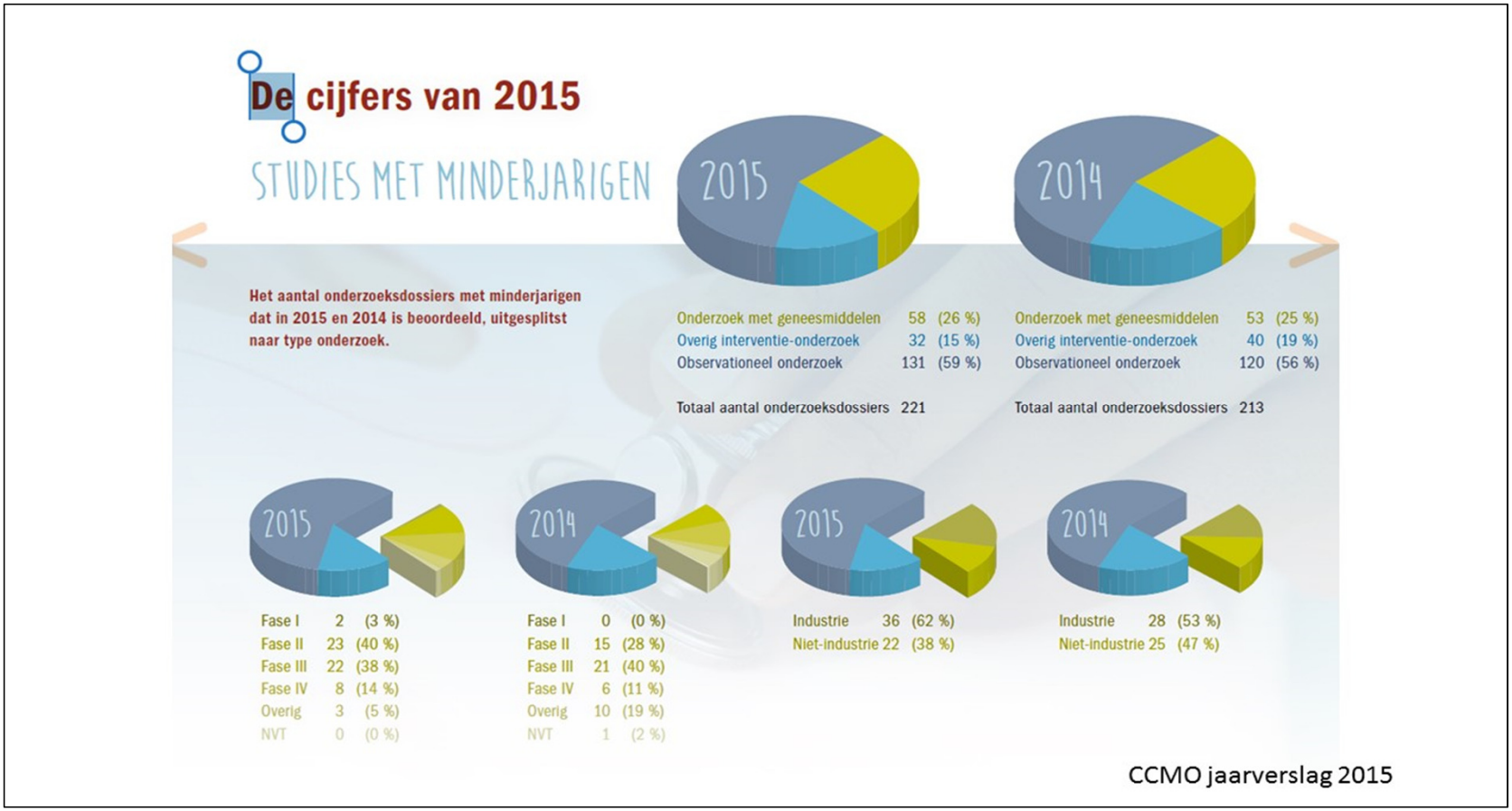
Shannon L. Maude,[1,2] David T. Teachey,[1,2] David L. Porter,[3] and Stephan A. Grupp[1,2,4]

[1]Division of Oncology, The Children's Hospital of Philadelphia, [2]Department of Pediatrics, [3]Department of Medicine, and [4]Department of Pathology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA

Ziekte-vrije overleving in 30 kinderen en volwassenen behandeld met CTL019 therapie



Highligths 5 Medisch ethische toetsing



Geneesmiddelen onderzoek bij kinderen

Onethisch ?

Belasting van het kind

versus

Recht op goed geteste geneesmiddelen

Verwaarloosbaar risico en minimaal bezwaar

Opdracht aan de commissie:

“op welke wijze een evenwichtige invulling kan worden gegeven aan de belangen en bescherming van de minderjarigen enerzijds en aan de vooruitgang van de medische wetenschap anderzijds”

Artsen en ouders van kinderen met kanker voelen zich benadeeld door wetsvoorstel Schippers

‘Laat ziek kind proefpersoon zijn’

Van onze verslaggeefster
Maud Effting

AMSTERDAM Kinderartsen, academische ziekenhuizen en ouders keren zich tegen een wetsvoorstel over medisch-wetenschappelijk onderzoek op kinderen. Het wetsvoorstel maakt het volgens hen nauwelijks mogelijk om nieuwe medicijnen te testen op kinderen met kanker en andere ernstige ziekten, terwijl artsen, ouders en kinderen dat wel willen.

‘Dit betekent dat we ernstig zieke kinderen tegen de risico’s van onderzoek.

Critici wijzen erop dat in landen als Engeland, Duitsland en Frankrijk veel meer medicijnonderzoek wordt toegestaan. ‘Nederland neemt in Europa een uitzonderingspositie in’, zegt Zwaan. ‘Deze medicijnen zijn hierdoor jarenlang niet beschikbaar voor ons. Pas als ze tien jaar later geregistreerd staan, kunnen ook wij ze geven.’ Volgens hem wijken gezinnen geregeld uit naar het buitenland. ‘Nederland gaat zo ver in de bescherming van zijn eigen kinderen dat het zichzelf in de staart bijt’, zegt Zwaan.

lijk centraal staat’, schrijven ze, ‘hoe is het dan mogelijk dat we in Nederland een systeem hebben gecreëerd dat het tegenovergestelde doet van wat het zou moeten doen?’

‘Kinderen met een ernstige ziekte worden in versneld tempo volwassen’

ernaar uitzag dat Schippers de wet juist sterk zou verruimen. Een commissie die ze zelf oprichtte - en waarin ook ouders zaten - pleitte hiervoor. Toch legde Schippers dat advies naast zich neer en verhoogde ze het risicoplafond slechts marginaal. Medicijnen op kinderen mogen voortaan alleen worden getest als de risico’s ‘ten hoogste in geringe mate meer dan minimaal zijn’.

Volgens de critici is dit vrijwel geen verandering ten opzichte van de huidige strenge wetgeving. Zo zal onderzoek met beenmergpuncties of spierbiopten nog steeds niet mogen, vermoedt Zwaan. ‘Voor een gezond kind vens 40 tot 80 procent van de medicijnen ongeregistreerd en ‘off-label’ geven aan kinderen. Dit betekent dat de dosis niet officieel is getest.

‘Natuurlijk moeten we eerlijk zijn’, zegt Zwaan. ‘Onderzoek komt niet altijd ten goede aan het kind zelf, maar aan de kinderen die daarna ziek worden. Toch zie ik al kinderen van 10 jaar die zeggen: als ik het niet voor mezelf doe, dan doe ik het voor de anderen. We moeten nu wachten tot medicijnen door kinderen in het buitenland zijn getest. Ik vraag me af hoe ethisch verantwoord dat eigenlijk is.’

Schippers staat onverminderd ach-

Niet nog meer medicijntests kinderen

Ouders willen meer tests maar wetsvoorstel is al soepel genoeg, betogen *Wendy Bos, Anna Westra, Adam Cohen.*

Binnenkort ligt een omstreden wetsvoorstel [illegible] genoemd ‘niet-therapeutisch’ onder- | sche studies kunnen prima met mini- | [illegible]

OPINIE

NEDERLAND KAN NIET ACHTERBLIJVEN

Fase-I-onderzoek noodzaak voor kinderen met kanker

Kinderen met kanker hebben baat bij nieuwe geneesmiddelen. Zij zijn daarvoor deels afhankelijk van buitenlandse studies. Nederland is huiverig voor fase-I-onderzoek met kinderen. Hoog tijd om dat

A.C. Verschuur
C.M. Zwaan

Jaarlijks wordt in Nederland bij veer 500 kinderen onder een vorm van kanker ge- van wie 100 tot 150 de ziekte len overleven. In Europa geldt dat voor respectievelijk 12.000 en 3500 patiënten per jaar. Ongeveer 30 procent van de

Advies medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen

Commissie Doek

Voorstel commissie-Doek voor verruiming regels gaat te ver

Jonge proefpersonen zijn kwetsbaar

Vooruitgang in de kindergeneeskunde is een groot goed. Maar aan welke ongemakken mogen we huidige patiëntjes blootstellen om toekomstige patiëntjes beter te kunnen behandelen? De commissie-Doek heeft op deze vraag een nieuw antwoord geformuleerd. En dat antwoord is verontrustend.

‘Slechts de helft van alle middelen die in Nederland voor volwassenen zijn geregistreerd, is dat ook voor kinderen.’ © Svitlana Martyn

Kinderen en medicijnen: dat moet anders

Apotheker Diana van Riet: ‘Kind is geen halve volwassene’

Veel medicijnen zijn niet afgestemd op kinderen, zegt de promoverende apotheker Diana van Riet.

Door: Ianthe Sahadat 26 november 2014, 02.00

Proef op kind mag alleen als het er zelf bij gebaat is

Frans van Agt is jurist bij de medisch-ethische toetsingscommissie van het Radboudumc.

Kind als proefpersoon

lasting waaraan kinderen in onderzoek mogen worden blootgesteld.

Dit amendement wordt ondersteund door een groot aantal kinderartsen en patiëntenorganisaties. Zij hebben hierover deze week een brandbrief aan de Tweede Kamer geschreven. Volgens hen zet de door minister Schippers voorgestelde verruiming geen zoden aan de dijk. Bovenverruiming van de huidige wet noodzakelijk om meer kindergeneeskundig onderzoek naar nieuwe medicijnen mogelijk te maken, bijvoorbeeld het soort onderzoek waarmee ik mijn stuk begon. Dit soort onderzoek kan volgens hen op dit moment niet worden verricht en nog steeds niet als het voorstel van minister Schippers wet wordt. Het is namelijk belas-

‘Elk doel genereert een volgend doel’

Elizabeth Vroom
(60) is oprichter en voorzitter van Duchenne Parent Project. Ze strijdt voor geneesmiddelen tegen de spierziekte.

Aanpassing WMO per 1 maart 2017

Onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen

- Niet-therapeutisch onderzoek: absolute bovengrens van **minimale risico en belasting** wordt **gerelateerd aan de standaard behandeling** van de aandoening
- Standaardbehandeling mag ook gericht op **symptoombestrijding**
- **Geen standaardbehandeling**: minimale risico's en belasting gezien de **aard en de ernst van de aandoening**
- **Gezonde proefpersonen**: minimale risico's en belasting
- Aandacht voor de **groep waartoe de proefpersoon behoort** ("*benefit for the group*")

ccmo

VOKK klankbordgroep

- Meedenken over belasting studies
- Website VOKK
- Lobby-en om de wetgeving aan te passen

Dank !!!

Bundelen zorg en onderzoek in 1 gebouw

Prinses MÁXIMA centrum voor kinderoncologie