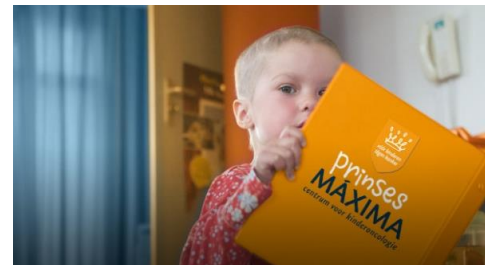


## ‘Het verkleinen van de kennisachterstand over medicijnen bij kinderen’

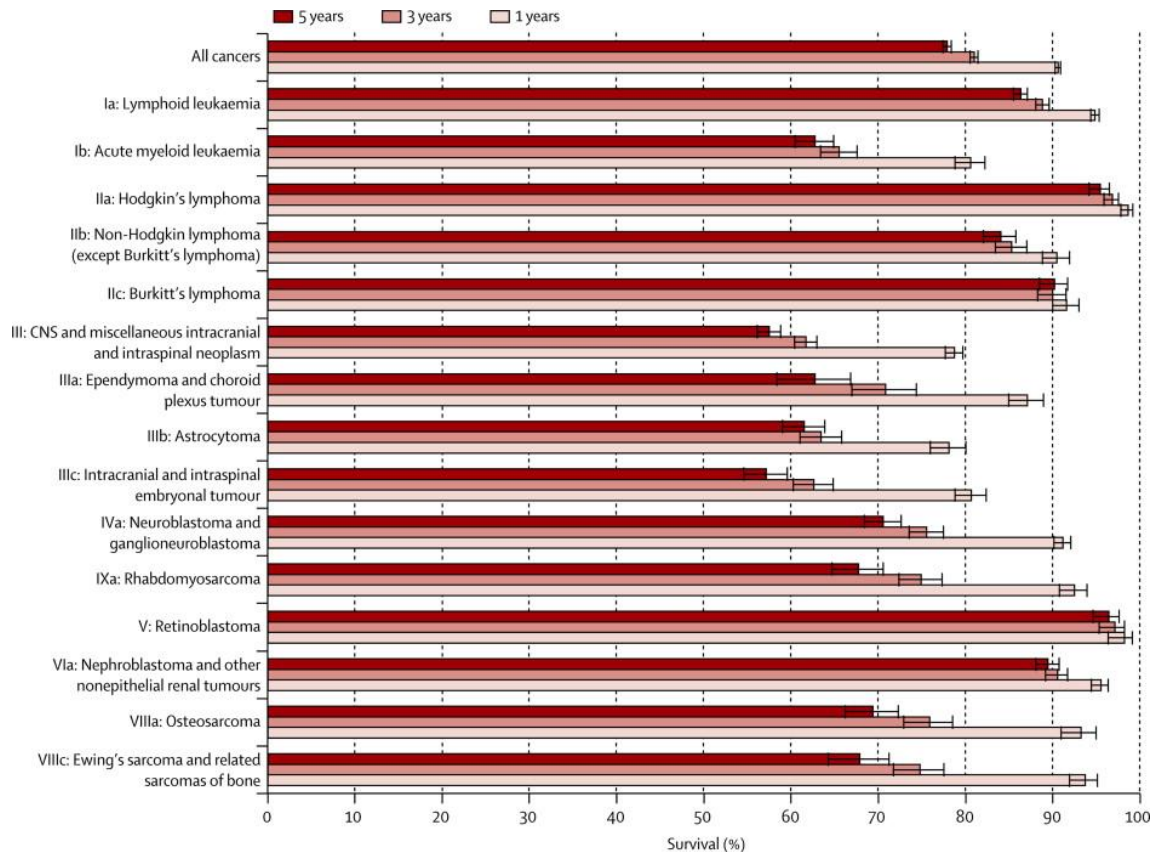
Prof dr C. Michel Zwaan

Princess Máxima Center, Utrecht &  
Erasmus MC-Sophia Children’s Hospital,  
Rotterdam, Netherlands



Survival figures of 60000 children diagnosed with cancer between 2000-2007:  
5-year OS 77.9%.

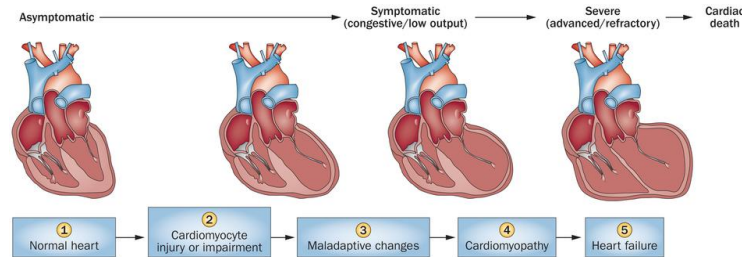
- 15000 children per year are diagnosed with cancer in Europe (550 in Netherlands)
- In Europe ~3500 children die of cancer each year
- Cancer is leading cause of death from disease



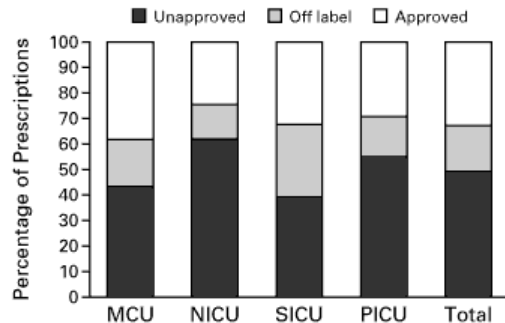
# Late effects

- Steroids
- Anthracyclines
- Alkylating agents
- Asparaginas

osteonecrosis  
cardiomyopathy  
secondary cancer/cardiomyopathy  
pancreatitis, thrombosis



Aim 2: we need new treatment elements to replace existing therapy to reduce treatment-related mortality and morbidity, whilst retaining efficacy



Frequency of the Prescription of Drugs in a Children's Hospital during a Five-Week Period, According to Whether Use of the Drug Was Unapproved, Off Label, or Approved.

*'t Jong, Vulto, de Hoog, Schimmel, Tibboel, van den Anker. N Engl J Med. 2000*



European Medicines Agency

London, 26 October 2004  
 EMEA/11207/04

## Evidence of harm from off label or unlicensed medicines in children

### Executive Summary

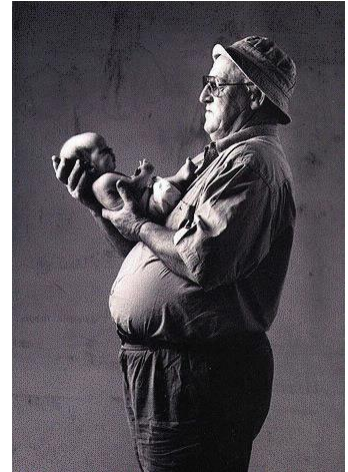
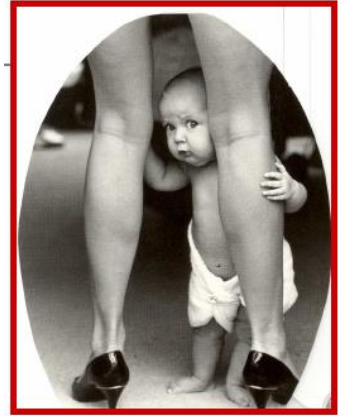
This document has been prepared by the EMEA on the basis of limited available evidence, following a request from the European Commission. It focuses on evidence of harm from off label or unlicensed medicines in children from both a review of literature and a search of the EMEA Eudravigilance database.

### Aim 3:

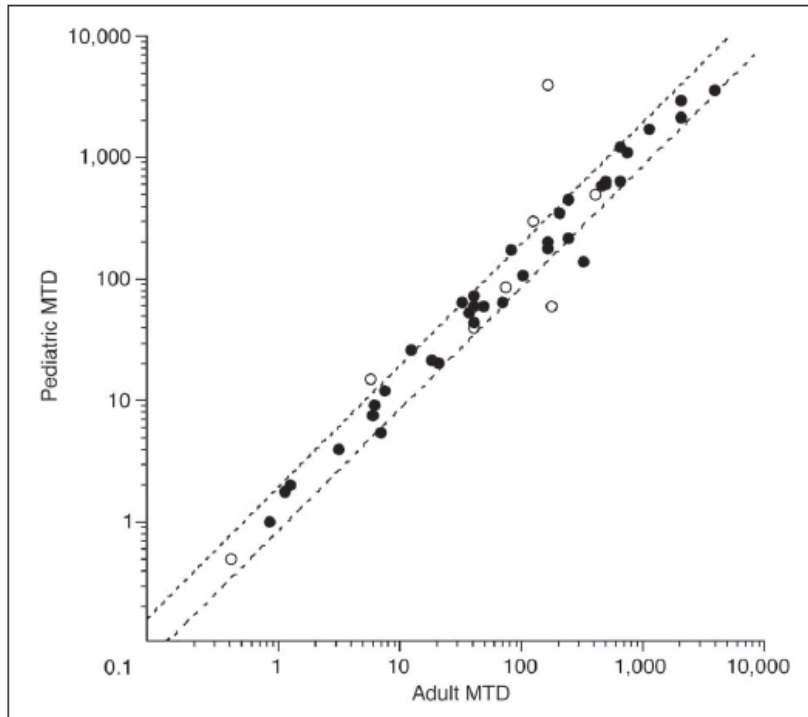
- Reduce the number of drugs used in ped oncology which are used without sufficient evidence;
- Reduce off-label and unlicensed use

# Do we need separate pediatric studies or can we rely on adult data ?

- Children are not small adults
  - *Growth and development*
  - *Formulations*
  - *Kidney/liver function changes*
- Children often tolerate higher dosages
- Children may suffer from different diseases than adults
  - embryonal cancers versus carcinomas
  - different types of leukemia/lymphoma



# Adult vs pediatric MTD in the chemotherapy era



## Pediatric Phase I Trials in Oncology: An Analysis of Study Conduct Efficiency

Debra P. Lee, Jeffrey M. Skolnik, and Peter C. Adamson

### ABSTRACT

#### Purpose

To determine the efficacy and safety of pediatric phase I oncology trials in the era of dose-intensive chemotherapy and to analyze how efficiently these trials are conducted.

#### Methods

Phase I pediatric oncology trials published from 1990 to 2004 and their corresponding adult phase I trials were reviewed. Dose escalation schemes using fixed 30% dose increments were studied to theoretically determine whether trials could be completed utilizing fewer patients and dose levels.

#### Results

Sixty-nine pediatric phase I oncology trials enrolling 1,973 patients were identified. The pediatric maximum-tolerated dose (MTD) was strongly correlated with the adult MTD ( $r = 0.97$ ). For three-fourths of the trials, the pediatric and adult MTD differed by no more than 30%, and for more than 85% of the trials, the pediatric MTD was less than or equal to 1.6 times the adult MTD. The median number of dose levels studied was four (range, two to 13). The overall objective response rate was 9.6%, the likelihood of experiencing a dose-limiting toxicity was 24%, and toxic death rate was 0.5%.

#### Conclusion

Despite the strong correlation between the adult and pediatric MTDs, more than four dose levels were studied in 40% of trials. There appeared to be little value in exploring dose levels greater than 1.6 times the adult MTD. Limiting pediatric phase I trials to a maximum of four dose levels would significantly shorten the timeline for study conduct without compromising safety.

From the Division of Clinical Pharmacology & Therapeutics, The Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA.  
Submitted March 26, 2005; accepted August 10, 2005.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Address reprint requests to Peter C. Adamson, MD, Division Chief, Clinical Pharmacology and Therapeutics, The Children's Hospital of Philadelphia, 3516 Civic Center Blvd, ARC 916, Philadelphia, PA 19104; e-mail: adamsonp@mail.med.upenn.edu.

© 2005 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/05/2333-4431/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2005.02.1568

Dose-finding studies performed from 1990-2004; comparing MTD in adults and children

Dotted lines: 0.7-1.6 times the adult MTD

Black dots: chemotherapy  
White dots: biologicals

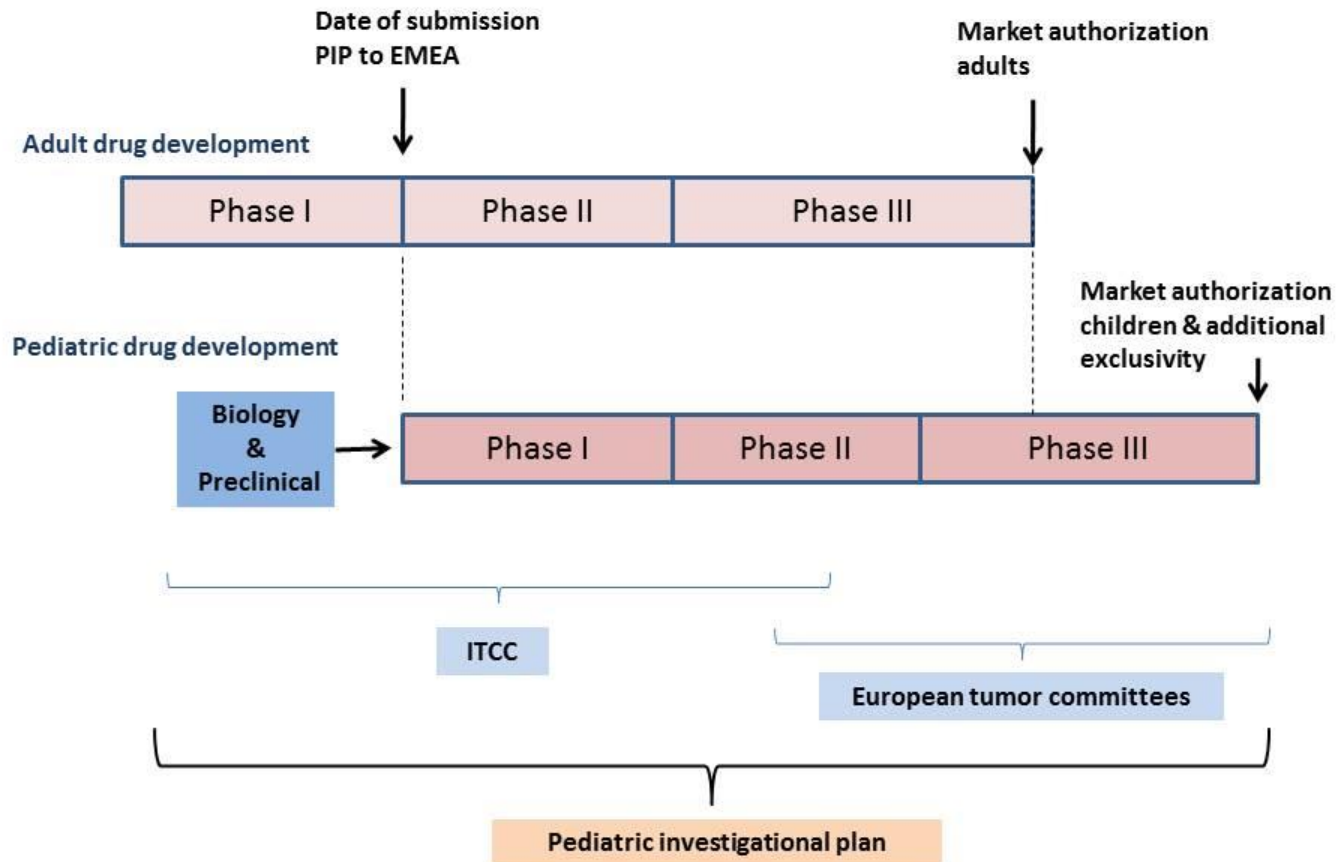
# Early phase clinical trials of anticancer agents in children and adolescents — an ITCC perspective

Lucas Moreno\*, Andrew D. J. Pearson\*\*, Xavier Paoletti, Irene Jimenez, Birgit Geoerger, Pamela R. Kearns, C. Michel Zwaan, François Doz, Andre Baruchel, Josef Vormoor, Michela Casanova, Stefan M. Pfister, Bruce Morland and Gilles Vassal on behalf of the Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC) Consortium

Table 2 | Drug-dosing recommendations for early phase studies in children based on findings from studies in adults

Data from adult patients	Recommendation for early phase trials in children				Examples
	Objectives and end point(s)	Starting dose (% of RP2D used for adults)	Design	Dose-escalation criteria	
MTD not defined	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose confirmation</li> <li>• DLT rate</li> <li>• PK and PD parameters</li> <li>• Toxicity profile</li> <li>• Antitumour activity</li> </ul>	100%	Validation and/or confirmation of findings from adults	Only increase if drug distribution (AUC or clearance) suggests underdosing or insufficient target inhibition	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoclonal antibodies*: cetuximab<sup>109</sup>, bevacizumab<sup>110</sup></li> <li>• BRAF inhibitors*: dabrafenib<sup>39</sup></li> </ul>
MTD defined, wide therapeutic index	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose confirmation</li> <li>• DLT rate</li> <li>• PK and PD parameters</li> <li>• Toxicity profile</li> <li>• Antitumour activity</li> </ul>	100%	Validation of findings from adults	Decrease if high toxicity rate and increase if drug distribution (AUC or clearance) suggest under dosing	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EGFR inhibitors†: gefitinib<sup>111</sup></li> </ul>
MTD defined, narrow therapeutic index	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicity profile</li> <li>• DLT rate</li> </ul>	≤80%	Identification of MTD for paediatric patients	Increase if acceptable rate of DLTs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sunitinib<sup>52b</sup></li> <li>• Blinatumomab<sup>35</sup></li> </ul>

## Pediatric Regulation, Jan 27th, 2007 (EC 1901/2006)





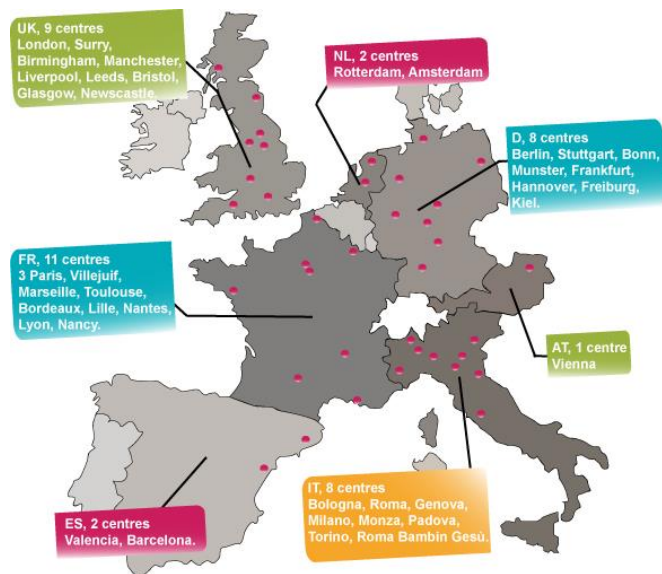
# 10-year report EMA evaluating the Pediatric Regulation

- In total 83 Oncology PIPs  
~ 10% of all PIPs

- PIPs completed                      new authorisations:

- |                    |                                |
|--------------------|--------------------------------|
| – Ipilimumab       |                                |
| – Vandetanib       |                                |
| – Avastin HGG      |                                |
| – Avastin RMS      |                                |
| – Rec Asparaginase | ALL                            |
| – Everolimus       | Subependymal giant astrocytoma |
| – Imatinib         | CP CML and Ph+ ALL             |
| – (Dintuximab)     | Neuroblastoma                  |





## Clinical Trial Committee

Birgit Geoerger  
 Andre Baruche;  
 Michaela Casanova  
 François Doz  
 Nathalie Gaspar  
 Darren Hargrave  
 Lynley Marshall  
 Lucas Moreno  
 Frank Mussai  
 Xavier Paoletti  
 Andrew Pearson  
 Beate Wulff  
 Michel Zwaan

## Executive Board

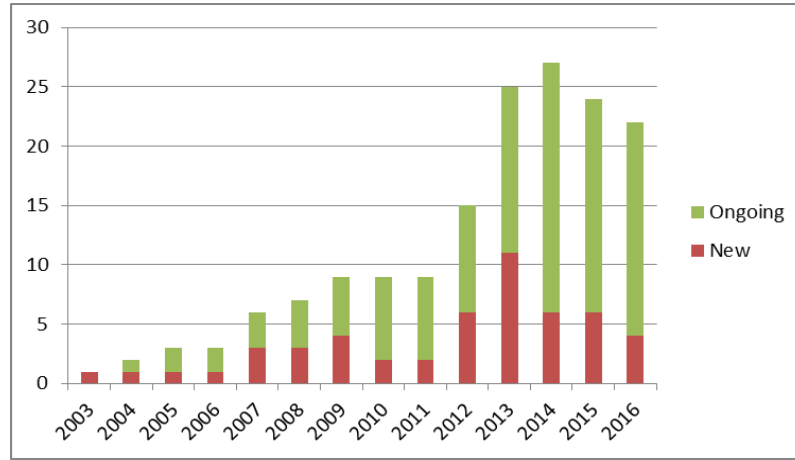
Gilles Vassal, President  
 André Baruchel  
 François Doz  
 Birgit Geoerger  
 Pamela Kearns  
 Bruce Morland  
 Andrew Pearson  
 Stefan Pfister  
 Josef Vormoor  
 Michel Zwaan

## Sponsorship consortium:

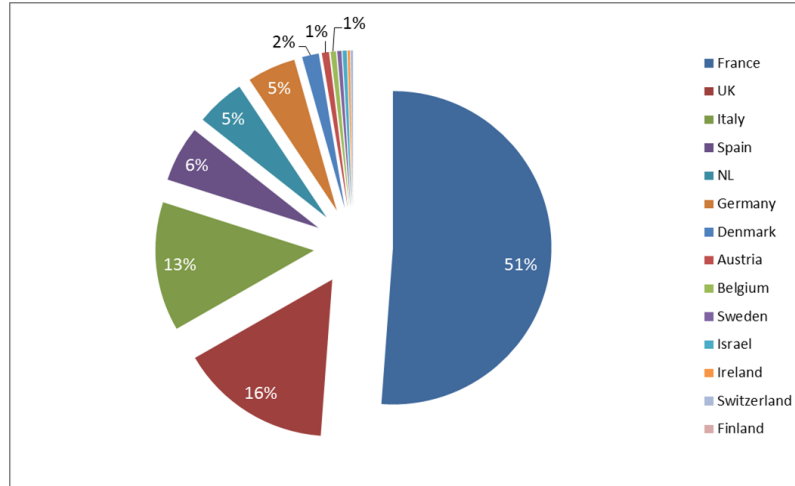
- Institut Gustave Roussy, France
- Erasmus MC/Princess Maxima Center, Netherlands
- Birmingham, UK
- Münster, Germany
- Lyon, France

2003-2016

- 52 early phase trials
- 2079 patients of which
- 1638 in ITCC centers



Trials



Patients

Legal sponsor (NL)

Protocol + other documents  
Central lab  
Template pt information  
Budget  
Regulatory overall  
Contracts  
Database  
Drugs and Funding

→ National coordinating center (Germany)

→ National coordinating center (France)

→ National coordinating center (UK)

→ National coordinating center (Italy)

Country submission  
Translation and country-specific documents  
Local Funding  
Country site selection  
Monitoring

# Country approval status dd 05-SEPT-2018 InO study – IST sponsored by Erasmus MC

Country	Submitted CA	Approved CA	Submitted EC	Approved EC	Other approvals	NCC Contract	SIV / Activation
AUSTRIA	YES	AGES	YES	YES		SIGNED	OPEN
SWITZERLAND	YES	SWISS-MEDIC	YES	YES		SIGNED	OPEN
CZECH REPUBLIC	YES	SUKL	YES	YES		SIGNED	OPEN
DENMARK	YES	DKMA	YES	YES		SIGNED	OPEN
SPAIN	YES	AEMPS	YES	YES		SIGNED	OPEN
FRANCE	YES	ANSM	YES	YES		SIGNED	SIV JUL2018
GERMANY	YES	PEI	YES	YES	Bundeslander all submitted	SIGNED	OPEN
IRELAND	YES	HPRA	YES	YES		SIGNED	OPEN
ISRAEL	YES	MOH	YES	YES		SIGNED	OPEN
ITALY	YES	AIFA & ISS	YES	Monza, Roma	- Torino Pending - Genua to be added	SIGNED	OPEN
NETHERLANDS	YES	CCMO	YES	YES		NA	OPEN
SWEDEN	YES	MPA	YES	YES		SIGNED	OPEN
UK	YES	MHRA	YES	- REC / ARSAC - HRA (England)	- Scotland separate - BoD	SIGNED	

# Currently Open phase 1-2 Studies in The Netherlands

## Hem malignancies

- Vidaza JMML
- Vidaza Mol Rel AML
- Vidaza Rel MDS/JMML
- Blinatumomab IntReALL
- Blinatumomab infant ALL
- Ibrutinib NHL
- Inotuzumab ALL/NHL
- Nivolumab/Brentux Hodgkin
- CLDK378 (ALCL)
- Venetoclax (ALL/AML/NHL)
- Bosutinib CML
- Dasatinib CML
- Nilotinib CML
- Daratumomab (SIV planned)
- Various CAR T-cell studies

## Solid

- Atezolizumab
- VIT-0910
- Tazemetostat
- BEACON
- CLDK378
- MIBG/Gemcitabine
- Afatinib
- Venetoclax (NBL)
- Larotrectinib (SIV planned)

## Brain

- Tazemetostat (Ini-1 neg)
- M14-483/ Temozolomide
- Vinilo
- Afatinib
- Cobimetinib
- Dabrafenib/Trametinib
- Nivolumab/ipilimumab
- Biomed (pontine glioma)
- Larotrectinib (SIV planned)

## Precision medicine studies

**ITHER & E-smart & BIOMEDE & CRISP**

Trial en Data Centre ~ 50 staff

Scientific and biobank committee



**prinsesMÁXIMA**  
centrum voor kinderoncologie

Head TDC

Quality

Project office

- Financial
- Legal/contracts

Monitoring/Auditing

- CROs

(trial) pharmacy

Diagnostic and  
PK/PD labs/research  
labs

Databases/ICT

Ethics committee  
Comp authority

Other Research areas (surgery, radiology, etc. etc.)

Phase 3 trials

Epidemiology/  
Statistics

Trial  
Managers

Central  
Data  
managers

Research  
Nurses

Local  
Data  
Managers

Developmental therapeutics

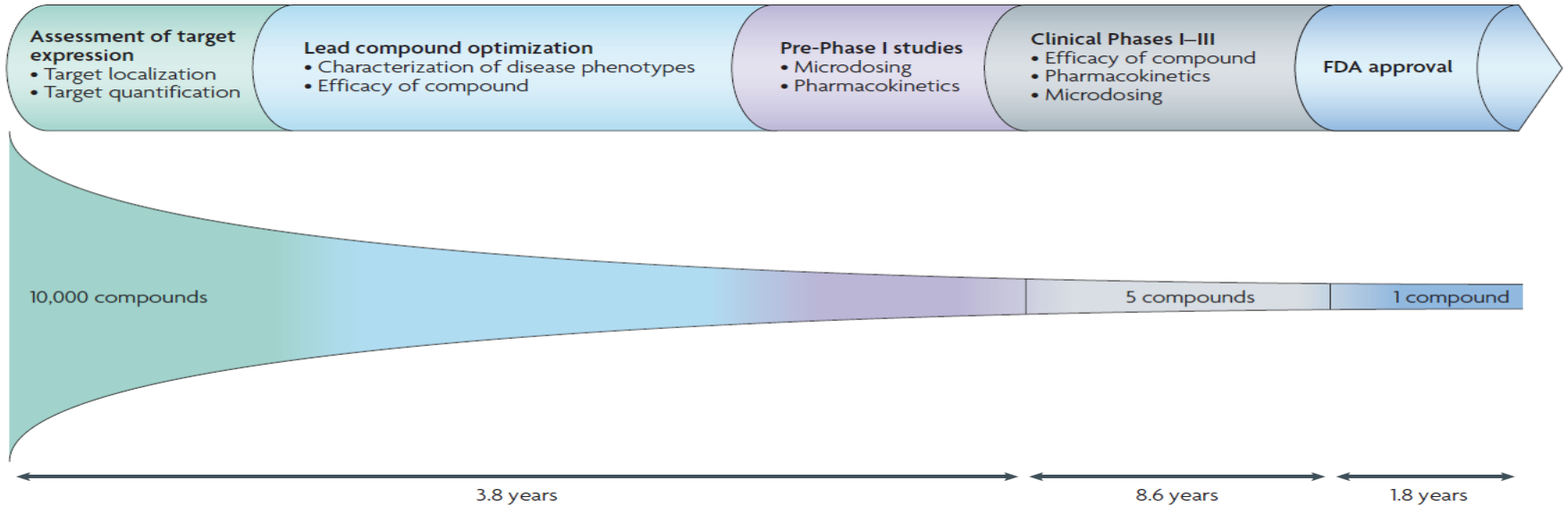
Supportive care

Psycho-oncology

Sponsorship office

Site office

**Drug development process: lengthy and high-risk → compound selection for development based on a sound biological rationale is key**





## Pediatric Strategy Forums (as of 2017)



- **Objective** - provide a unique opportunity for interaction between *all stakeholders* (regulators, pharmaceutical companies, clinical and researcher academics and patient representatives) on topics requiring open discussion in drug development in children and adolescents with malignancy
- **Paediatric Strategy Forum** - scientific meeting to **share** information and advance learning which will inform a paediatric drug development strategy and subsequent decisions
- **Paediatric Strategy Forum** - introduce innovative treatments into the standard care of very rare children with cancer



prinsesMÁXIMA  
centrum voor kinderoncologie

# Pediatric Strategy Forum meetings

- ALK inhibitors 30/31 Jan 2017
- Mature B-cell malign. 13/14 Nov 2017
- Checkpoint inh 5/6 Sept 2018
- AML Q2 2019 (Rotterdam, NL)

# NHL Pediatric Strategic Forum

Class of medicinal product	Product	Target	Company
Antibody drug conjugates	Polatuzumab vedotin	CD79	Roche
	Debio 1562l	CD37	Debiopharm International
CAR T Cells	CTL019	CD19	Novartis*
	KTE-C19	CD19	Kite pharma**
Monoclonal antibodies	Obinutuzumab	CD20	Roche
	BMS-986016	LAG-3	BMS
T-cell Engagers	Blinitumomab	CD3-CD19	Amgen
	RG6026	CD20-CD3 TCB	Roche
	RG7828	CD20-CD3	Roche
Checkpoint inhibitor	Pembrolizumab	PD-1 receptor	Merck
Cell signalling inhibitors	Ibrutinib	BTK	Jansen
	Acalabrutinib	BTK	Acerta
	BAY1895344	ATR	Bayer
	BMS986158	BET	BMS
	Idelalisib	Phosphoinositide 3-kinase (PI3-K)	Gilead
	Venetoclax	B-cell lymphoma (BCL)-2	AbbVie
	Navitoclax	BCL-2	AbbVie
IMiDs and CELMoD	CC-122		Celgene
	CC-220		Celgene
Cytotoxic	Pixantrone		Servier

# Geneesmiddelen onderzoek bij kinderen

Onethisch ?

Belasting van het kind

versus

Recht op goed geteste geneesmiddelen



# 'Laat ziek kind proefpersoon zijn'

Van onze verslaggever  
Maud Errong

**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 kin-

worden tegen de risico's van onderzoek.

Critici wijzen erop dat in landen als Engeland, Duitsland en Frankrijk veel meer medisch onderzoek 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 zover in de bescherming van zijn eigen kinderen dat het zichzelf in de staart bijt', zoet 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 uitgaat dat Schippers de wet juist sterk zou verruimen. Een commissie dieze zelf oprichte - en waarvoor ook ouders zaten - pleitte hiervoor. Toch legde Schippers dat advies naast zich neer en verhoogde de risicoplafond slechts marginaal. Kinderartsen op kinderen mogenvoortaan 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 bevestigingspunten of spierbiopsies nog steeds niet mogen, vermoedt Zwaan. 'Voor een gezond kind

vers 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.

Dinnenkort ligt een omstreden wetsvoorstel... genoemd 'niet-therapeutisch' onder... sche studies kunnen prima met mini...

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.

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 huijverig voor fase-I-onderzoek met kinderen. Hoog tijd om dat

A.C. VERSCHUUR  
C.M. ZWAAN

Jaarlijks wordt in Nederland meer dan 500 kinderen onder een vorm van kanker getroffen. Van wie 100 tot 150 de ziekte overleven. In Europa geldt dat voor respectievelijk 12.000 en 3.500 patiënten naar vier kinderen 30 procent van de

## Advies medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen

Commissie Doek

# 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

lastig 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. Boven-

verruiming 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.



## Kinderen en medicijnen: dat moet anders

Apotheker Diana van Riet: 'Kind is geen halve volwassene'

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



**Questions ?**

**Clinical Trials are still very much needed to move further on the way 'from care to cure'**