

**Rationale**

Maligne rhabdoide Tumore (MRT) sind sehr aggressive Malignitäten, die hauptsächlich in Säuglingen und jungen Kindern auftreten. Das mittlere Überleben nach Operation allein beträgt 3 Monate und mit adjuvanter Chemo- und Radiotherapie 8 Monate (Tekautz et al 2005).

Neuroblastome (NB) sind die häufigsten extrakraniellen soliden Tumore im Kindesalter und der häufigste Tumor bei Neugeborenen mit einer Inzidenz von ca. 650 Fällen in den USA.

LEE011 ist ein kleinmolekularer CDK4/6 Inhibitor (Cyclin-abhängige Kinase 4/6). In der Novartis Zelllinien Enzyklopädie waren maligne rhabdoide Tumor Zelllinien und Neuroblastom Zelllinien unter den sensitivsten gegenüber LEE011. In vitro und in vivo Aktivität von LEE011 konnte in beiden Tumormodellen nachgewiesen werden.

Primäres Studienziel ist die Bestimmung der maximal tolerierbaren Dosis (MTD) und/oder der empfohlenen Dosis für die Expansion (RDE) von LEE011 bei pädiatrischen Patienten und die Beschreibung einer klinischen Dosis, die in zukünftigen Studien verwendet werden kann. Des Weiteren soll die Studie die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und vorläufige Anti-Tumoraktivität von LEE011 in Patienten mit MRT, NB oder Tumoren mit Cyclin D-CDK4/6-INK4a-Rb Signalweg abnormen Tumoren bestimmen.

**Die Behandlung im Rahmen der Studie ist nur im Studienzentrum möglich.**

**Ansprechpartner bei Rückfragen:****Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg

Dr. Jens Klaus  
Lead Project Monitor  
Tel.: +49 (0)620146108  
jens.klaus@novartis.com

Dr. Christian Eisen  
Junior Medical Advisor  
Tel.: +49 (0)91127313496  
christian.eisen@novartis.com

**Weitere beteiligte Studienzentren:**

Prof. Dr. med. Matthias Fischer  
Uniklinik Köln, Klinik für Kinder und Jugendmedizin  
Abteilung für Kinderonkologie und -hämatologie  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln  
Tel.: +49 (0)2214786816  
matthias.fischer@uk-koeln.de

## Eine multizentrische, offene Phase I Studie bei Patienten mit malignen rhabdoide Tumoren oder Neuroblastomen

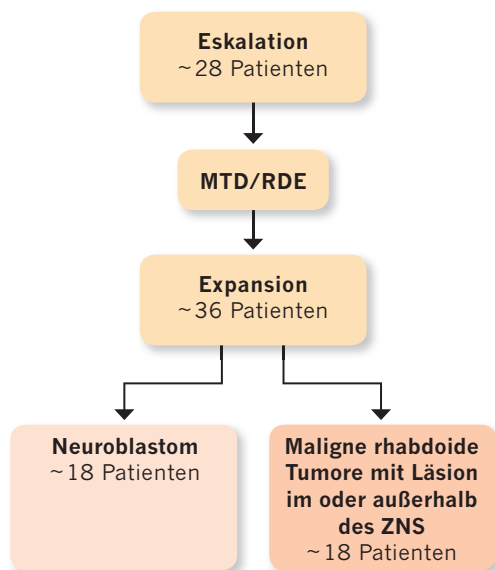
**Studienleitung für Deutschland:**

Prof. Dr. med. Michael Frühwald  
Klinikum Augsburg,  
I. Klinik für Kinder u. Jugendliche  
Steglinstr. 2  
86156 Augsburg  
Tel.: +49 (0)8214003405  
michael.fruehwald@klinikum-augsburg.de

Nicht für Patienten/-innen, Abgabe nur an Fachkreise.

## Studiendesign

Zweistufige Phase I Studie bestehend aus einer Dosis- eskalation gefolgt von einer Dosisexpansion. Die Dosis- expansion startet nach Bestimmung der MTD/RDE. In die Dosisexpansion werden zwei Gruppen von Patienten eingeschlossen: MRT Patienten (mit entweder Primärtumor im oder außerhalb des ZNS) und NB Patienten.



## Studienbehandlung

**LEE011:** 21 Tage 1 x täglich – 7 Tage Pause (Zyklus = 28 Tage)

**Formulierung:** Kapsel  
Pulver vermischt mit Essen/Flüssigkeit  
Lösung

## Studienziele

### Primäres Studienziel

- Bestimmung der MTD und/oder RDE von LEE011 bei oraler Verabreichung.

### Sekundäre Studienziele

- Beschreibung der Sicherheit und Verträglichkeit von LEE011
- Beschreibung der Pharmakokinetik von LEE011 und klinisch signifikanter Metabolite, die identifiziert werden könnten
- Erhebung der Anti-Tumoraktivität von LEE011

### Ausgewählte Einschlusskriterien\*

- Bestätigte Diagnose eines MRT, NB oder – nur in der Dosiseskulation – eines Cyclin D-CDK4/6-INK4a-Rb Signalweg abnormen Tumors, der nach Standardtherapie fortgeschritten ist oder für den keine Standardtherapie besteht.
- Alter  $\geq$  12 Monate bis  $\leq$  21 Jahre.
- Patienten mit ZNS Erkrankung müssen eine stabile Steroiddosis 7 Tage vor LEE011 Einnahme erhalten ohne weitere Pläne zur Eskalation der Steroiddosis.
- In der Dosiseskulation: Vorliegen einer nach RECIST 1.1 messbaren Erkrankung.
- Lansky ( $\leq$  16 Jahre) oder Karnofsky – Index ( $>$  16 Jahre)  $\geq$  50.
- Akute Toxizitäten aus vorhergehender Chemo-, Immuno- oder Radiotherapie müssen vor Einschluss abgeklungen sein.

### Ausgewählte Ausschlusskriterien\*

- Vorgeschichte einer QTc Verlängerung oder QTcF  $>$  450 ms während des Screening EKGs.
- Patienten mit folgenden Laborwerten während des Screening (es gilt jeweils der altersabhängige obere Normwert):
  - Serum Kreatinin  $>$  1.5 x oberer Normwert
  - Gesamt Bilirubin  $>$  1.5 x oberer Normwert
  - Alanine-Amino-Transferase (ALT)/Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT)  $>$  3 x oberer Normwert; Aspartat-Amino-Transferase (AST)/Glutamat Oxaloacetat-Transaminase/SGOT  $>$  3 x oberer Normwert, bei Patienten mit Lebertumoren/-metastasen AST/SGOT und ALT/SGPT  $\leq$  5 x oberer Normwert. In dieser Studie gilt ein oberer SGPT/ALT Normwert von 45 U/l.
- Behandlung mit Substanzen, die vornehmlich über CYP3A4/5 metabolisiert werden und die ein kleines therapeutisches Fenster besitzen und/oder Substanzen die starke Inhibitoren von CYP3A4/5 sind (besonders Enzym induzierte Anti-Epileptika).
- Schwere akute oder chronische medizinische oder psychische Erkrankungen oder abnorme Laborwerte, die die Interpretation der Studienergebnisse stören oder die in den Augen des Pürfarztes den Patienten für eine Studienteilnahme unpassend erscheinen lassen.

\* Die hier aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien sind zusammengefasst und zum Teil verkürzt. Im Protokoll finden Sie die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien.

Der Einschluss der Patienten erfolgt auf der Grundlage des vollständigen Protokolls durch den Studienarzt.