

een fase 1B studie naar Crizotinib als mono-therapie of in combinatie met andere medicatie bij pediatrische patiënten met maligniteiten met ALK-, ROS1- of MET-afwijkingen

Gepubliceerd: 31-05-2016 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504880-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair• de aanbevolen fase 2-dosis van crizotinib in combinatie met temsirolimus bepalen• de veiligheid en voorlopige...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54812

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Crizotinib studie

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

kanker, maligniteiten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Pfizer, Pfizer en diverse andere bronnen binnen de afdeling kinderoncologie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anaplastisch grootcellig Lymfoom, Children, crizotinib, Neuroblastoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dose Limiting Toxicities (DLT) tijdens de eerste kuur crizotinib, in combinatie met temsirolimus voor stratum 2; overall response rate voor stratum 1b en 3

Secundaire uitkomstmaten

- Alleen stratum 2: Overall response rate gedefinieerd als het aantal patiënten dat complete of gedeeltelijk respons bereikt per ziektebeeld na 2 kuren (8 weken)
- Best overall response gedefinieerd als beste respons gemeten op verschillende tijdstippen tussen start van de behandeling en progressie van de ziekte
- Plasma concentratie tijd profielen, PK parameters, inclusief maar niet beperkt tot AUClast, AUCtau, Cmin, Cmax, Tmax, acc voor crizotinib, en temsirolimus .
- Progression-free survival (PFS)
- Duur van de respons
- Overall survival

Biomarker endpoints

- tumor biopsie (gearchiveerd, fresh frozen en/of embedded tumour sample)

afgenomen voor inclusie wordt geanalyseerd om ALK, MET, ROS1 afwijkingen aan te tonen met behulp van next generation sequencing (NGS), FISH, immunohistochemistry (IHC)

- indien beschikbaar worden paired samples, afgenomen voor en na de eerste 2 behandelkuren, geanalyseerd om inhibitie van ALK en PI3K/AKT pathways aan te tonen
- indien beschikbaar worden gepaarde beenmerg biopten van patiënten met neuroblastoom geïncubeerd in het Royal Marsden Hospital, afgenomen voor en na de eerste 2 behandelkuren, opgeslagen voor neuroblastische celisolatie en target inhibitie studies
- PRP samples, afgenomen voor en 4 uur na de start van de medicatie toediening aan het begin van kuur 1 en 2, worden geanalyseerd op target inhibitie in PRP als surrogaat weefsel
- Tumor cf-DNA wordt geanalyseerd voor, tijdens en na de behandeling om de tumor genoom veranderingen op deze tijdstippen vast te stellen en deze te vergelijken met de afwijkingen in de primaire tumor samples
- voor ALCL zal in opeenvolgende bloed samples minimal disseminated disease worden bepaald met behulp van NPM-ALK PCR als een marker voor minimal residual disease en ALK antibodies concentraties

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Crizotinib is een ALK, MET en ROS1 inhibitor die bewezen effectief is en geregistreerd voor ALK positieve niet kleincellige long carcinome bij

volwassenen. Bij kinderen worden diverse tumoren met ALK/MET/ROS1 afwijkingen gezien en kinderen met deze tumoren kunnen mogelijk profiteren van behandeling met crizotinib. Crizotinib als single-agent heeft in een fase I dose-escalation studie bij kinderen gunstig toxiciteitsprofiel laten zien, maar wisselende resultaten als het gaat om werkzaamheid, ondanks de mogelijkheid om tot hogere doseringen te escaleren dan bij volwassenen. Veelbelovende resultaten zijn verkregen in kleine groep patiënten met ALCL, hoewel niet alle patiënten een respons vertoonden. Met name bij patiënten met neuroblastomen en ALK punt-mutaties waren de responses minder gunstig dan voorspeld, maar preklinische in-vitro en in-vivo studies suggereren dat dit anders kan zijn wanneer crizotinib gecombineerd wordt met een TORC 1/2 inhibitor.

In deze studie willen we daarom combinatie therapie voor verschillende strata evalueren. In stratum 1 is crizotinib gecombineerd gegeven met vinblastine. Deze combinatie bleek teveel bijwerkingen te geven. In samenwerking met de farmaceut is besloten om over te gaan op monotherapie crizotinib voor de behandeling van ALCL- stratum 1b. Voor stratum 2 wordt crizotinib gecombineerd met temsirolimus bij de behandeling van patiënten met een recidief, ALK positief neuroblastoom of rhabdomyosarcoom. Kinderen met andere tumoren die positief zijn voor ALK-, ROS of MET zonder andere behandelopties worden behandeld volgens stratum 3 met alleen crizotinib. Bij patiënten met een inflammatoire myofibroblastische tumor kan primair voor crizotinib worden gekozen om een mutulerende operatie af te wenden. Dit lijkt gerechtvaardigd gezien de goede resultaten eerder bij deze tumor.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504880-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair

- de aanbevolen fase 2-dosis van crizotinib in combinatie met temsirolimus bepalen
- de veiligheid en voorlopige activiteit van single-agent crizotinib bepalen bij ALK, MET of ROS1 positieve tumoren

Secondair

- de voorlopige activiteit van crizotinib in combinatie met temsirolimus bestuderen voor recidief of refractaire ALK positief rhabdomyosarcoom of neuroblastoom (stratum 2)
- farmacokinetiek van single-agent crizotinib bestuderen, van crizotinib in combinatie met temsirolimus, en de mogelijke drug-drug interacties tussen crizotinib en temsirolimus
- de lengte van de respons, tijd tot progressie en progression free survival vaststellen
- best overall respons en overall survival vaststellen

Biomarker doelen

- target gen afwijkingen bevestigen bij inclusie in een centraal laboratorium
- target activatie at baseline bestuderen
- target inhibitie van ALK, AKT en mTOR pathways bestuderen in alle patiënten met gebruik van Platelets-Rich-Plasma (PRP) als surrogaat weefsel en tumor weefsel wanneer dit beschikbaar is
- pharmacodynamische effecten van crizotinib alleen of in combinatie met of temsirolimus op ALK en PI3K/AKT pathways aantonen
- mechanismes van primaire of verworven resistentie bestuderen bij patiënten met resistente of progressieve ziekte
- minimal disseminated disease en ALK antibody titers bestuderen bij patiënten met ALCL als een mogelijke voorspellende marker

Onderzoeksopzet

Voor stratum 2 gaat het om een open label, niet-gerandomiseerde fase 1b dose-finding studie in twee delen, een dosis escalatie gedeelte gevolgd door een expansion cohort. Voor stratum 1b en 3 betreft het een open label, niet-gerandomiseerde fase 1b/II studie met een exploratief cohort.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In stratum 1b krijgen alle patiënten crizotinib tweemaal daags (max 24 maanden) In stratum 2 krijgen alle patiënten crizotinib tweemaal daags in combinatie met temsirolimus eenmaal per week (max 8 maanden). Bij crizotinib wordt dosis escalatie toegepast volgens de Escalation Method with Overdose Control (EWOC). In stratum 3 krijgen alle patiënten alleen crizotinib tweemaal daags (max 12 maanden).

Inschatting van belasting en risico

Wanneer het risico acceptabel is zullen alle patiënten een biopsie ondergaan voor het verkrijgen van materiaal. Dit is standaard zorg en zal in de meeste gevallen worden gedaan onder gehele anesthesie. De biopsie zal herhaald worden, indien klinische mogelijk, na 2 cycli van therapie, of aan het einde van de studie (wat eerst komt). Radiologische evaluatie zal elke 2 maanden plaatsvinden, bestaande uit een MRI/CT en/of MIBG scan. Beenmergbiopsie zal bij sommige tumoren ook plaatsvinden afhankelijk van de entiteit van de tumor en de uitgebreidheid bij start. Er zal eenmalig een farmacokinetiek-dag plaatsvinden op dag 15. Er zal wekelijks een bezoek aan de kliniek plaatsvinden in de eerste 2 maanden. Dit zal om de week worden van maand 3 tot en met 12 en daarna (dus alleen voor stratum 1) zal het maandelijks zijn. De belangrijkste risico's zitten in het gebruik van de studiemedicatie, de combinatietherapieën in het bijzonder. Crizotinib is redelijk veilig gebleken in fase 1 studie met kinderen, echter het gaat hier om kleine aantallen. Tevens zijn er geen data ten aanzien van de combinatie met temsirolimus en vinblastine. Gezien er wel een significante interactie te verwachten is, wordt temsirolimus gestart op 50%

van de adviesdosering . Beenmerg depressie en levertoxiciteit zijn de meest verwachten bijwerkingen. Gezien het potentiële voordeel van deze behandeling voor de studiegroep, is de verwachting dat de dit op zal wegen tegen de mogelijke toxiciteit. Daarnaast is het een groep patiënten waar urgent nieuw behandelingsmodaliteiten voor nodig zijn gezien de zeer matig survival.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
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)

Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose ALCL, NBL, RMS of andere solide tumor (bij initiële diagnose) waarbij een terugval of geen reactie optreedt op standaard therapie.

3: Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van andere solide tumoren of lymphomas andere dan ALCL die is teruggekeerd of niet reageert op behandeling met standaard therapie, of patiënten met nieuw gediagnostiseerd IMT en niet operabel.

Zodra 1b is afgerond mogen ALCL patiënten in stratum 3 geïnccludeerd worden indien zij voldoen aan de stratum 3 in/ex criteria

- leeftijd bij diagnose ≥ 1 jaar en < 21 jaar
- Lansky play score $> 60\%$; of Karnofsky performance status $> 60\%$.
- genetische afwijkingen gedefinieerd als
stratum 1b: t(2;5)verplaatsing of herschikking t(1;2), t(2;3), inv(2), t(2;22), aangetoond door ALK- immunohistochemistry, FISH or NGS.
stratum 2: punt mutatie in kinase domein van ALK of MET gen, vermeerdering van ALK of MET gen, herrangschikking in $>15\%$ van de tumor cellen of , een TFE3 herrangschikking,
stratum 3:
 - o Punt mutatie in kinase domein van ALK, of een MET mutatie
 - o Een vermeerdering van het ALK of MET gen,
 - o Een her rangschikking van het ROS1 of TFE3 in $> 15\%$ van de tumor cellen
- Levensverwachting van meer dan 12 weken
- Meetbare ziekte:
stratum 1b gedefinieerd als ten minste 1 nodule met een diameter groter dan 1,5 cm (volgens NHL response criteria)
stratum 2: dosis escalatie meetbare en niet-meetbare ziekte toegestaan.
voor dosis expansie fase: meetbare ziekte verplicht; behalve voor neuroblastoma dan is MIBG of FDG-PET voldoende
stratum 3: meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 criteria, of meetbare ziekte gedefinieerd als ten minste 1 nodule met een diameter groter dan 1,5 cm
- systemisch anti-kanker therapie moet 2 weken voor studiemedicatie zijn afgerond
- geen therapy gericht tegen ALK ROS of Met
- geen andere studiemedicatie of grote operatie 2 weken voor de start van dit onderzoek.
- mannen en vrouwen in vruchtbare leeftijd moeten instemmen met gebruik voor effectieve methoden voor mannen en zeer effectieve methoden voor vrouwen ter voorkoming van zwangerschap.
- schriftelijke toestemming van de patiënt en/of de ouders.wettelijke

vertegenwoordigers volgens lokale wet- en regelgeving

- afwezigheid van psychologische, sociologische, geografische of gezinsomstandigheden die het volgen van het studieprotocol en de follow-up mogelijk kunnen belemmeren

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- andere ernstige ziekte of medische toestand
 - actuele ongecontroleerde infectie
 - allergische reactie op de studiemedicatie of bestanddelen ervan in het verleden
 - patiënten met onbehandelde metastases in het CZS en/of primaire tumor in het CZS en/of meningeale lymfomen, gedefiniëerd als CNS3 status (patiënten met CNS2 komen wel in aanmerking)
 - actueel gebruik van medicatie of voedsel die bekend staan als krachtige CYP3A4 inhibitors, inclusief maar niet beperkt tot clarithromycin, itraconazol, nelfinavir, ritonavir, voriconazol en grapefruit of grapefruitsap, omdat deze medicatie de blootstelling aan crizotinib zullen verhogen (zie voor de complete lijst van mogelijke interacties <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/DDIs/table.asp>)
 - actueel gebruik van medicatie of voedsel die bekend staan als krachtige CYP3A4 inducers, inclusief maar niet beperkt tot carbamazepine, fenobarbital, pfenytoïne, rifabutine, rifampicine en sint-janskruid, omdat deze medicatie de blootstelling aan crizotinib zullen verminderen (zie voor de complete lijst van mogelijke interacties <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/DDIs/table.asp>)
 - actueel gebruik van medicatie of voedsel die bekend staan als CYP3A4 substraten
 - actueel gebruik van maagzuurremmers, proton pump inhibitoren en H2 blockers, omdat deze de biobeschikbaarheid van crizotinib kunnen verminderen
 - Een van de volgende gebeurtenissen binnen 3 maanden voorafgaand aan behandeling met studiemedicatie: hartinfarct, ernstige/instabiele angina, bypass OK, hartfalen of cerebrovasculaire ziekte inclusief transient ischemische aanval.
 - Gebruik van levend vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis studiemedicatie
-
- aantasting van de gastrointestinale (GI) functie of GI ziekte die de opname van crizotinib significant kan veranderen (bij. ulceratieve ziekten, ongecontroleerde misselijkheid, braken, diarree of malabsorptie syndroom)
 - niet in staat het follow-up schema te volgen en om te gaan met bijwerkingen
 - een cardiac shortening fraction < 29%
 - voortdurende disritmiën van het hart gedefiniëerd als NCI CTCAE graad ≥ 2 , ongecontroleerde atrial fibrillation ongeacht graad, of ECG met QTcF interval >470 msec.

- voorgeschiedenis van uitgebreide uitzaaiingen beiderzijds of bekend met de aanwezigheid van graad 3 of 4 interstitiële fibrose of interstitiële longziekte, inclusief een voorgeschiedenis van pneumonitis, overgevoeligheidspneumonitis, interstitiële longontsteking, interstitiële longziekte, obliteratieve bronchiolitis en pulmonaire fibrose, maar exclusief eerdere radiation pneumonitis.
- Ruggenmergcompressie tenzij behandeling resulteert in goede controle van de pijn en een stabiele of herstelde neurologische functie
- Eerder doorgemaakte maligniteit (anders dan de huidige maligniteit):
patienten zijn niet geschikt wanneer zij aantoonbaar een andere maligniteit hebben doorgemaakt (anders dan non-melanoma huidkanker, lokale baarmoederhalskanker of lokale en verondersteld genezen prostaat kanker) in de laatste 3 jaar.
- Carcinomateuse meningitis of leptomeningeale ziekte
- patiënten met neuroblastoom en alleen ziekte van het beenmerg worden geëxcludeerd

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-05-2018
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Torisel
Generieke naam:	Temsirolimus

Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xalkori
Generieke naam:	Crizotinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	20-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2023
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
CTIS	CTIS2023-504880-18-00
EudraCT	EUCTR2015-005437-53-NL
CCMO	NL55691.078.16