

Cross-tumorale fase 2 klinische studie over crizotinib (PF-02341066) bij patiënten met gevorderde tumoren veroorzaakt door causale alteraties van ALK en/of MET ("CREATE")

Gepubliceerd: 27-07-2012 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Primaire doelstelling • Onderzoek naar de antitumorale activiteit en de veiligheid van crizotinib bij vooraf gedefinieerde tumortypes bij patiënten met tumoren die specifieke veranderingen van ALK en/of MET dragen. Secundaire doelstellingen • Onderzoek...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55860

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CREATE

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

Anaplastisch grootcellig lymfoom; Inflammatoire myofibroblastische tumor; Papillair renaal celcarcinoom type 1; Alveolair weke delen sarcoom; Heldercellig sarcoom; Alveolair rhabomyosarcoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Overige ondersteuning: EORTC, Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALK MET alteraties, Crizotinib, Crosstumoral, Phase II

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

- Responscijfer gedocumenteerd door RECIST 1.1 (met responsbevestiging)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- Veiligheid (CTAE v 4.0)
- Progressievrije overleving
- Percentage ziektecontrole
- Algemene overleving
- Responsduur
- Eindpunten van het correlatieve onderzoek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een biomarker-gestuurde multitumor Fase II proef met een enkele stof. De studie zal de effectiviteit van crizotinib beoordelen op diverse tumoren met specifieke veranderingen van ALK en/of MET. De patiëntpopulatie zal patiënten omvatten met tumoren met specifieke veranderingen die de activering van ALK en/of MET veroorzaken. De proef zal ook patiënten omvatten met dezelfde

tumortypes zonder specifieke veranderingen van ALK en/of MET. De studiepopulatie zal de volgende diagnoses omvatten:

1. Anaplastisch grootcellig lymfoom (ALCL; kan samengaan met veranderingen van ALK)
2. Inflammatoire myofibroblastische tumor (IMFT; kan samengaan met veranderingen van ALK)
3. Papillair renaal celcarcinoom type 1 (PRCC; kan samengaan met veranderingen van MET)
4. Alveolair weke delen sarcoom (ASPS; kan samengaan met veranderingen van MET)
5. Helder cellig sarcoom (CCSA; kan samengaan met veranderingen van MET)
6. Alveolair rhabdomyosarcoom (ARMS; kan samengaan met veranderingen van MET en ALK)

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- Onderzoek naar de antitumorale activiteit en de veiligheid van crizotinib bij vooraf gedefinieerde tumortypes bij patiënten met tumoren die specifieke veranderingen van ALK en/of MET dragen.

Secundaire doelstellingen

- Onderzoek van de specificiteit van de kinaseremmer op tumoren in alle cohorten, door een verkennende vergelijking van de behandelingsresultaten bij patiënten met hetzelfde ziekte type, met en zonder veranderingen van de ALK en/of MET pathways (subcohorten "ALK/MET+" en "ALK/MET-").
- Onderzoek naar nauwkeurige en betrouwbare methodologieën voor de screening van patiënten op dergelijke afwijkingen, voor een potentiële latere kruisvalidatie en verdere ontwikkeling door een erkend laboratorium, met gebruik van prospectief verzameld biologisch materiaal uit deze studie.
- Verkenning van de potentiële waarde van geselecteerde biomarkers voor de studie van de farmacologische werking van crizotinib, voor later gebruik in de context van toekomstige proeven.
- Verkenning van de haalbaarheid van moleculair gestuurde multitumor screening Fase II-proeven van hoge kwaliteit in een multi-institutionele, multidisciplinaire context, met screening en behandeling door EORTC-sites (+/- bijkomende geselecteerde sites).

Onderzoeksopzet

De studie zal zes tumorspecifieke cohorten omvatten, met twee subcohorten per tumortype: met en zonder specifieke veranderingen van de pathways (zie statistische methoden). Voor elk van de 6 ALK/MET+ subcohorten zullen maximaal 35 patiënten worden behandeld. In theorie zullen voor elk van de 6 ALK/MET- subcohorten maximaal 35 patiënten worden behandeld, indien geen van de stopregels wordt bereikt, maar de vervollediging van de ALK/MET- subcohorten zal niet verplicht zijn.

Het aantal patiënten dat moet worden gescreend om 35 ALK/MET+ patiënten te

rekruteren, hangt af van de prevalentie van de overeenkomstige veranderingen van de pathways. Het aantal patiënten dat moet worden gescreend om 35 patiënten te verzamelen, op basis van prevalentieschattingen die van 40% tot 60% variëren voor alle zes de ALK/MET+ subcohorten is ongeveer 378-582 patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

behandeling met crizotinib tot aan progressie van de tumoren/ziekte

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen crizotinib zoals beschreven in protocol
Baseline/screenings onderzoeken, veiligheids en effectiviteitsonderzoeken zoals beschreven in het protocol

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue du Mounier 83/11
Brussel 1200
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue du Mounier 83/11
Brussel 1200
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

De volgende criteria zijn vereist voor de registratie in stap 1:

- Lokale diagnose van lokale gevorderde en/of metastatische maligne tumor (anaplastisch grootcellig lymfoom, inflammatoire myofibroblastische tumor, papillair renaal celcarcinoom type 1, alveolair weke delen sarcoom, heldercellig sarcoom of alveolair rhabdomyosarcoom), als ongeneeslijk beschouwd met conventionele chirurgie, radiotherapie, systemische therapie of andere middelen.

- Verplichte beschikbaarheid voor verzending van met formaline gefixeerd, in paraffine ingekapselde tumor bevattende weefselblokken van de primaire tumor en/of de metastase. (dia's worden niet aanvaard) Informatie van eerdere histopathologisch onderzoek zal worden opgenomen in een eCRF, ter begeleiding van de weefselmonsters.

- Voor de registratie van de patiënt moet schriftelijke geïnformeerde toestemming, stap 2:

Bevestiging van de ontvangst van weefselblokjes en de bevestiging dat weefselblok tumor bevat via de EORTC, voor patientscreening.

stap 3:

- * meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 met doel laesie van ten minste 20 mm en de aanwezigheid van ten minste één RECIST-meetbare laesie buiten eerder bestraald gebied.

- * Patiënten met hersenmetastasen komen in aanmerking als behandeld en/of neurologisch stabiel, zonder aanhoudende behoefte aan corticosteroiden en geen contra-indicatie medicatie.

- * minimale leeftijd 1 jaar, geen bovenste leeftijdsgrens

- * ECOG performance status 0-2 of Lansky Play Scale ≥ 50

- * Adequate hematological function: ANC $\geq 1 \times 10^9/L$, platelets $\geq 30 \times 10^9/L$ and hemoglobin $\geq 8 \text{ g/dL}$.

- * Adequate nierfunctie:

A) voor patienten van 21 jaar en ouder: De Schwartz formule moet gebruikt worden voor de klaring van creatinine $\text{mL}[\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2 = F \times \text{Lengte (cm)} \times 88.4 / \text{creatinine (bloed)}]$ in

$\mu\text{mol/L}$. ClCr of $80\text{-}140 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ is de normale waarde

- $F = 0.55$ voor jongens van 1-15 jaar oud

- $F = 0.70$ voor jongens van 17-21 jaar oud

- $F = 0.55$ voor meisjes van 1-21 jaar oud

B) voor patienten van 21 jaar en ouder: serum creatinine $\leq 2 \times \text{ULN}$.

- * Adequate leverfunctie: bilirubine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ tenzij als gevolg van Gilbert syndroom (status van de ziekte gedocumenteerd door herhaalde laboratorium waarden met lichte stijging bilirubine zonder enige andere bekende oorzaken). AST en ALT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ in de afwezigheid van lever metastasen en $\leq 5 \times \text{UNL}$ als lever functie afwijkingen zijn te wijten aan de onderliggende maligniteit.
- * Machine-lezen ECG met QTcF interval $< 470 \text{ msec}$. * kundig capsules te slikken.
- * Vrouwen van kind lager potentieel met negatief serum zwangerschapstest * alle patiënten van vruchtbare/reproductieve potentiële gebruik van adequate geboorte controle ziekte specifiek worden opgenomen criteria voor patiënten met anaplastic grote cel lymfoom (ALCL) * patiënt kan hebben ontvangen vorige systemische behandeling, chirurgie en/of radiotherapie voor gelokaliseerde, lokaal geavanceerde of gevorderde ziekte.
- * Patiënt vorige systemische chemotherapie (meestal een CHOP-achtige multidrug combinatie, als niet medisch gecontra-indiceerd, met of zonder monoclonal antilichamen) moet hebben gekregen, en niet in aanmerking voor verdere conventionele therapie met curatieve intentie.

Geen voorbehandeling beperkingen (met inbegrip van allogene of autologe stamcellen- of beenmerg transplantatie), mits aan alle andere PATIËNTSELECTIE criteria wordt voldaan.

Ziekte-specifieke integratie criteria voor patiënten met inflammatoire myofibroblastic tumor (IMFT), papillaire niercelcarcinoom typt u 1 (PRCC), schakelt u cel Sarcoom (CCSA), alveolaire zachte deel Sarcoom (ASPS), alveolaire rhabdomyosarcoom (ARMS) * patiënt kan hebben ontvangen vorige systemische behandeling, chirurgie en/of radiotherapie voor gelokaliseerde, lokaal gevorderde of metastatische ziekte.

- * Geen verplichte voorbehandeling.
- * Geen voorbehandeling beperkingen, mits alle andere PATIËNTSELECTIE criteria is voldaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Maligne meningitis of leptomeningeale aandoeningen. * eerdere systemische antikanker behandeling in de 4 weken voorafgaand aan de start van de studie medicatie * behandeling met een ander onderzoeksgeneesmiddel in de voorafgaande 4 weken of binnen minder dan 4 halveringstijden van het onderzoeksgeneesmiddel voor de behandeling met crizotinib (de langste van de twee perioden) *
- Voorafgaande op ALK en/of MET gerichte therapie, geen voorafgaande behandeling met crizotinib. * Grote chirurgische ingrepen in de afgelopen 4 weken voorafgaand aan de start studie medicatie. * Voorafgaande palliatieve radiotherapie 24 uur voorafgaand aan de start met de studie medicatie, en kleine chirurgische procedures twee weken voorafgaand aan de start met studie medicatie. * Andere eerdere en actieve maligniteit in de afgelopen drie jaar met uitzondering van niet-melanoom huidkanker, gelokaliseerde baarmoederhalskanker, gelokaliseerd en vermoedelijk genezen van prostaatkanker

of adequaat behandeld basale of squamous cell huid carcinoom. * laboratorium afwijkingen die, volgens de onderzoeker/opdrachtgever, teveel risico vormen voor deelname aan de studie of toediening van de studie medicatie * alle gerelateerde bijwerkingen van vorige therapieën moeten hersteld zijn tot graad 1 (behalve alopecia). Geen aanhoudende bijwerkingen van eerdere anti-kankertherapie die klinisch relevant geacht worden * Acute of chronische ernstige gastro-intestinale ziekten zoals diarree of maagzweer. *Binnen de drie maanden voor start studie medicatie, geen myocardiaal infarct, geen ernstige/onstabiele angina pectoris, geen coronaire/ perifere bypassoperatie, en geen cerebrovasculair accident met inbegrip van ischemische aanval van voorbijgaande aard * Huidige congestief hartfalen. * Aanhoudende cardiale dysrhythmias van NCI CTCAE graad ≥ 2 . * ongecontroleerde atriale fibrillatie van elke graad * Geschiedenis van uitgebreide verspreid/bilaterale of bekende aanwezigheid van Graad 3 of 4 interstitiële fibrose of interstitiële longziekte, met inbegrip van een geschiedenis van pneumonitis, overgevoeligheid pneumonitis, interstitiële pneumonie, pneumologie, obliterative bronchiolitis en longfibrose, maar geen geschiedenis van voorafgaande stralings pneumonitis. * Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen of levensmiddelen die bekend zijn als CYP3A4-remmers, met inbegrip van maar niet beperkt tot atazanavir, claritromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazol, en pompelmoes of pompelmoes sap (zie protocol sectie 5.6). Het actueel gebruik van deze medicijnen (indien van toepassing), zoals 2% ketoconazol crème, kan worden toegestaan. * Gelijktijdig gebruik van drugs die bekend zijn als sterke CYP3A4 inductoren, met inbegrip van maar niet beperkt tot carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifabutin, rifampin, en Sint Janskruid (zie protocol sectie 5.6). * Gebruik van geneesmiddelen die CYP3A4 substraten zijn met nauwe therapeutische indicaties, met inbegrip van maar niet beperkt tot pimozide, dihydroergotamine, ergotamine, astemizole, cisapride en terfenadine (zie protocol sectie 5.6). * Andere ernstige acute of chronische medische aandoeningen met inbegrip van ernstige gastro-intestinale aandoeningen zoals diarree of maagzweer of psychiatrische aandoeningen of nierziekte in eindstadium op hemodialyse of laboratorium afwijkingen die effect zouden kunnen hebben om aan de studie deel te nemen, en waardoor de patiënt ongeschikt zou zijn voor de studie * Vrouwelijke patienten die borstvoeding geven * elke psychologische, familiale, sociologische of geografische toestand die potentieel naleving van het protocol en het follow-up schema kan belemmeren; deze voorwaarden moeten worden besproken met de patiënt vóór de inschrijving in de studie.

Onderzoeksopzet

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:	29-04-2013
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-09-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-09-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-04-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-05-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-05-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-09-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-01-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-05-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-04-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-08-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-11-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-07-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-10-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-02-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-03-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-04-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2011-001988-52-NL

NCT01524926

NL40334.058.12