

Een fase III, open-label, gerandomiseerde studie van AZD9291 versus *platinum-based doublet chemotherapy* bij patiënten met lokaal gevorderde of uitgezaaide niet-kleincellig longkanker, wiens ziekte progressief is op eerdere epidermale groei factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapie en wiens tumor een T790 mutatie heeft in het epidermale groei factor receptor gen (AURA3)

Gepubliceerd: 15-07-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Bepalen van de veiligheid en effectiviteit, gemeten als progressie vrije overleving, van AZD9291 versus platinum-based doublet chemotherapy in patiënten met EGFR mutatie positieve en T790M mutatie positieve lokaal gevorderde of uitgezaaide niet...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42148

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AURA-3

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker, Niet-kleincellig longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Opdrachtgever/sponsor AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AZD9291, EGFR, Niet-kleincellig longkanker, T790M

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressie vrije overleving

Secundaire uitkomstmaten

- Objectieve response rate (ORR)
- Duur van de response (DOR)
- Ziekte controle status (DCR)
- Verkleining van de tumor
- Overleving (OS)
- Bepalen van effect van AZD9291 in vergelijking met platinum-based doublet chemotherapy op ziekte-gerelateerde symptomen en kwaliteit van leven
- Karakteriseren van de farmacokinetiek van AZD9291 en metabolieten in patiënten die AZD9291 krijgen toegediend
- Veiligheid

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker is al tientallen jaren de meest voorkomende vorm van kanker in de wereld, en in 2008 waren er naar schatting 1.610.000 nieuwe gevallen, wat neerkomt op 12,7% van alle nieuwe kankergevallen. Het was ook de meest voorkomende oorzaak van overlijden door kanker, met 1.380.000 sterfgevallen (18,2% van het totaal).

NSCLC vertegenwoordigt ongeveer 80% tot 85% van de longkankers. Helaas heeft op tijdstip van diagnose ongeveer 70% van patiënten NSCLC in reeds gevorderde of metastatische ziekte en is niet ontvankelijk voor chirurgische resectie.

Bovendien is een aanzienlijk percentage van vroeg stadium NSCLC patiënten die een operatie hebben ondergaan nadien recidief en sterven als gevolg van hun longkanker. Patiënten met gevorderd NSCLC hebben een gemiddelde totale overleving (OS) van 10 tot 12 maanden.

Behandeling van gevorderd NSCLC kan worden geleid door de aanwezigheid van bepaalde genen zoals EGFR, anaplastisch lymfoom kinase (AnLK) en KRAS mutaties. De incidentie van epidermale groeifactor receptor mutatie positieve (EGFRm +) NSCLC is ongeveer 10-15% en 30-40% van de patiënten in respectievelijk het Westen en Azië.

Hoewel de eerste-(bijv. erlotinib, gefitinib) en tweede generatie (bijv. afatinib) epidermale Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Remmers (EGFR TKIs) zijn vastgesteld als therapie voor patiënten met NSCLC die bekend zijn met activerende mutaties in EGFR (EGFRm +), heeft het ontstaan van een secundaire mutatie in het T790M gen in patiënten behandeld met een EGFR TKI een resistentie tegen deze klasse van therapie bij ongeveer 60% van de patiënten. Selectieve remming van EGFR tyrosine kinase heeft een klinisch voordeel aangetoond bij

ongeveer 70% van patiënten met gevorderd NSCLC.

AZD9291 is een krachtige onomkeerbare remmer van zowel de enkelvoudige EGFRm + (TKI gevoeligheid verleende mutatie) als de dubbele EGFRm + / T790M + (TKI resistentie verstrekkende mutatie) receptor vorm van EGFR met een aanzienlijke selectiviteit marge in vergelijking met wild-type EGFR.

Daarom heeft AZD9291 de potentie om klinisch voordeel te geven aan patiënten met gevorderd NSCLC die zowel de enkelvoudige gevoeligheid mutaties als de weerstandsmutaties hebben na de voorafgaande behandeling met een EGFR-TKI.

Doel van het onderzoek

Bepalen van de veiligheid en effectiviteit, gemeten als progressie vrije overleving, van AZD9291 versus platinum-based doublet chemotherapy in patiënten

met EGFR mutatie positieve en T790M mutatie positieve lokaal gevorderde of uitgezaaide niet-kleincellig longkanker, die progressief zijn na behandeling met een goedgekeurde EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR TKI).

Onderzoeksopzet

Fase 3, open-label, gerandomiseerd onderzoek

Randomisatie 2:1 naar:

- AZD9291 (80 mg oraal, eenmaal daags)
- Pemetrexed (500 mg/m²) + carboplatin (AUC5) / cisplatin (75mg/m²) (gegeven op dag 1 van een kuur van 21 dagen)

Aan patiënten uit de chemotherapie arm, die progressief zijn geworden, wordt gevraagd om te starten met inname van AZD9291 (cross-over). Progressie dient bevestigd te worden door zowel de behandelend arts als door een onafhankelijke centrale radioloog met behulp van een scan. Voor deelname aan de cross-over dient een apart toestemmingsformulier ondertekent te worden. Als een patiënt niet wenst te starten met de inname van AZD9291, wordt het oorspronkelijke visiteschema verder gevolgd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patient ontvangt of AZD9291 (80 mg oraal, eenmaal daags) of Pemetrexed (500 mg/m²) + carboplatin (AUC5) / cisplatin (75mg/m²) (gegeven op dag 1 van een kuur van 21 dagen). Aan patiënten uit de chemotherapie arm, die progressief zijn geworden, wordt gevraagd om te starten met inname van AZD9291 (cross-over). Progressie dient bevestigd te worden door zowel de behandelend arts als door een onafhankelijke centrale radioloog met behulp van een scan. Als een patiënt niet wenst te starten met de inname van AZD9291, wordt het oorspronkelijke visiteschema verder gevolgd.

Inschatting van belasting en risico

Patienten worden op verschillende dagen tijdens het onderzoek onderworpen aan de volgende behandelingen:

- anamnese
- lichamelijk onderzoek
- WHO performance status
- vitale functies (bloeddruk, hartslag)
- lengte
- gewicht
- CT or MRI scan
- ECG
- oogonderzoek
- bloed en urine onderzoek
- MUGA/echocardiogram
- vragenlijsten (EORTC QLQ C-30, QLQ-LC13, EQ-5D-5L and PRO CTCAE) (e-device)

- zwangerschapstest

De bijwerkingen die door AZD9291 veroorzaakt kunnen worden zijn: diarree, huiduitslag of acne, droge huid, veranderingen van de nagels, nagelinfecties of verandering van de wimpers, hartklachten, droge ogen of verdunning van de voorste laag van het oog, veranderingen van het slokdarm-, maag- of darmslijmvlies en ontsteking van de longen.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Louis Pasteurlaan 5
Zoetermeer 2719 EE
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Louis Pasteurlaan 5
Zoetermeer 2719 EE
NL

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)

- Patienten met histologische of cytologische gedocumenteerde niet-kleincellig longkanker
- Lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellig longkanker
- Bewijs van radiologische ziekteprogressie na eerstelijns behandeling met een EGFR TKI zonder verdere behandeling
- In aanmerking komen voor behandeling met de geselecteerde doublet chemotherapie
- Gedocumenteerde EGFR mutatie
- Centrale bevestiging van een tumor T790M+ mutatie status van een weefselbiopt afgenomen na gedocumenteerde ziekteprogressie na eerstelijns behandeling met een goedgekeurde EGFR tyrosine kinase remmer
- World Health Organisation (WHO) performance status 0-1
- Ten minste een laesie, niet eerder bestraald

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Behandeling met meer dan een eerdere behandeling/ kuur voor gevorderde NSCLC
- Behandeling met een goedgekeurde EGFR-TKI (bijv. erlotinib, gefitinib, afatinib) binnen 8 dagen of ongeveer 5 x de halfwaardetijd van de eerste dosis van de studie behandeling
- Elke cytotoxische chemotherapie, onderzoeksmedicatie of andere geneesmiddelen tegen kanker van een vorige behandeling of klinische studie binnen 14 dagen na de eerste dosis van de studie behandeling
- Eerdere behandeling met een niet-goedgekeurde EGFR-TKI

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	10-10-2014
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Afgewezen	
Datum:	23-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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

EUCTR2014-000594-39-NL

NCTnummernog niet bekend

NL49354.031.14