

# Een fase I, open-label, multi-centrum studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en preliminaire anti-tumor activiteit van oplopende doseringen van AZD5363 bij aanpasbare innameschema's bij patiënten met uitgebreide solide tumoren vast te stellen

Gepubliceerd: 05-10-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primair: Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD5363 en het bepalen van een aanbevolen dosis, indien oraal gegeven, óf via een continu schema óf via een schema met tussenpozen, voor verdere klinische evaluatie, bij patiënten met...

|                             |                                                                        |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                                        |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                                        |
| <b>Type aandoening</b>      | Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif. |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                                  |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON43802

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

FTiP

### Aandoening

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

**Synoniemen aandoening**

vergevoerde kanker, vergevoerde solide tumoren

**Betreft onderzoek met**

Mensen

**Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Astra Zeneca

**Overige ondersteuning:** opdrachtgever/sponsor AstraZeneca

**Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** AZD5363, Farmacokinetiek, Solide tumoren, Veiligheid

**Uitkomstmaten****Primaire uitkomstmaten**

Veiligheid en verdraagbaarheid

**Secundaire uitkomstmaten**

AZD5363 farmacokinetiek

AZD5363 farmacodynamiek

Bepaling van tumorresponse m.b.v. RECIST 1.1

**Toelichting onderzoek****Achtergrond van het onderzoek**

Voor vele vormen van kanker bestaat een dringende behoefte aan nieuwe middelen. AZD5363 is een nieuw middel dat de kinase activiteit van AKT (ook wel proteïne kinase B genoemd) remt. AZD5363 heeft invloed op kanker omdat het de signalering via de AKT cellulaire survival pathway blokkeert. Dit leidt tot remming van proliferatie en een toename van apoptose.

AZD5363 is nog niet eerder aan mensen toegediend. Het belangrijkste doel van dit onderzoek is dan ook om de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD5363 bij patiënten met vergevoerde kwaadaardige solide tumoren te bepalen.

De informatie die wordt verkregen uit het onderzoek is belangrijk voor de verdere ontwikkeling van dit middel en voor de behandeling van toekomstige patiënten met dit middel.

## **Doel van het onderzoek**

Primair: Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD5363 en het bepalen van een aanbevolen dosis, indien oraal gegeven, óf via een continu schema óf via een schema met tussenpozen, voor verdere klinische evaluatie, bij patiënten met vergevorderde kwaadaardige solide tumoren.

Secundair: Het bepalen van de farmacokinetiek van AZD5363 na een enkelvoudige orale dosering en na meervoudige orale doseringen.

## **Onderzoeksopzet**

Fase I onderzoek bestaande uit twee delen: deel A en deel B.

Deel A is een dosis escalatie onderzoek. Binnen deel A worden drie verschillende innameschema's onderzocht. Een eerste groep van 3-6 patiënten start met een éénmalige dosering van AZD5363 in de vorm van capsules. Vervolgens is er een wash-out periode van 3-7 dagen. Daarna worden de capsules volgens één van de drie doseringsschema's ingenomen.

1. Continue dosering (tweemaal daags elke dag)
2. Periodieke dosering (tweemaal daags een paar dagen per week gedurende 21 dagen)
3. Periodieke dosering (tweemaal daags met \*drug holidays\*, dus bv 2 weken medicatie, 1 week geen medicatie).

Schema 2 wordt vastgesteld door de Safety Review Committee gebaseerd op veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetische gegevens die uit schema 1 vrijkomen.

Schema 3 wordt gedurende de studie vastgesteld aan de hand van data verkregen uit schema 1 en 2.

Als de dosering goed verdragen wordt, krijgt de volgende groep van 3-6 patiënten een hogere dosis AZD5363. Wordt ook deze dosis goed verdragen, dan krijgt de groep erna ook weer een hogere dosis. Op deze manier wordt de maximaal tolereerbare dosis vastgesteld.

In deel B van het onderzoek worden ongeveer 9 additionele patiënten volgens bovenstaande innameschema's behandeld met de aanbevolen hoeveelheid AZD5363 om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en biologische activiteit nog beter te onderzoeken. In totaal zijn er tenminste 12 evalueerbare patiënten (deel A + B) nodig die met de aanbevolen hoeveelheid AZD5363 volgens de drie verschillende innameschema's zijn behandeld.

De patiënt mag deelname aan het onderzoek continueren zolang de patiënt er enig klinisch voordeel van ondervindt en het middel goed verdraagt.

Ongeveer 100 patiënten worden in het onderzoek ingesloten. Naast het NKI/AVL doen ook nog twee centra in Engeland mee. First subject in staat gepland op 15 november 2010 en last subject in staat gepland in juni 2013.

In deel C (PIK3CA mutatie) en deel D (AKT1 mutatie) worden maximaal 1440 patiënten in aparte cohorten voor borstkanker, voor gynaecologische tumoren of voor andere solide tumoren behandeld met een tweemaal daagse dosis met de aanbevolen hoeveelheid AZD5363 in een 4 days on/ 3 days off schema. In elk cohort worden maximaal 120 patiënten geïncludeerd (3 cohorten deel C + 3 cohorten deel D = 720 patiënten). Hiernaast bestaat de optie deze cohorten te herhalen in een 2 days on/ 5 days off schema, hetgeen leidt tot een maximaal aantal van 1440 patiënten.

In deel E worden maximaal 48 ER positieve vergevorderde of gemetastaseerde borstkankerpatiënten met een AKT1 mutatie behandeld met een tweemaal daagse dosis met de aanbevolen hoeveelheid AZD5363 in een 4 days on/ 3 days off schema in combinatie met fulvestrant.

In deel F worden maximaal 48 ER positieve vergevorderde of gemetastaseerde borstkankerpatiënten met een PTEN mutatie behandeld met een tweemaal daagse dosis met de aanbevolen hoeveelheid AZD5363 in een 4 days on/ 3 days off schema in combinatie met fulvestrant.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Deel A en deel B: Dag 1: Eenmalige dosering AZD5363, gevolgd door een periode van 3-7 dagen zonder medicatie, gevolgd door een periode van minstens 21 dagen, waarin patiënten met een van de volgende drie innameschema's worden behandeld: 1. Continue dosering (tweemaal daags elke dag) 2. Periodieke dosering (tweemaal daags een paar dagen per week gedurende 21 dagen) 3. Periodieke dosering (tweemaal daags met >drug holidays>, dus bv 2 weken medicatie, 1 week geen medicatie). Dit schema wordt gedurende de studie vastgesteld aan de hand van data verkregen uit schema 1 en 2. Deel C + deel D: Tweemaal daagse dosis met de aanbevolen hoeveelheid AZD5363 (periodieke dosering). Deel E + deel F: Tweemaal daagse dosis met de aanbevolen hoeveelheid AZD5363 (periodieke dosering) in combinatie met fulvestrant.

## **Inschatting van belasting en risico**

Patiënten worden op verschillende dagen tijdens het onderzoek onderworpen aan de volgende handelingen: lichamelijk onderzoek, bloeddruk-, hartslag-, lengte- en gewichtmeting, ECG, MUGA/echocardiogram, bloed- en urineonderzoek, tumorbiops (optioneel), CT scan, MRI of een röntgenfoto. Vrouwelijke patiënten mogen tijdens de behandeling niet zwanger raken en mannelijke patiënten mogen geen kinderen verwekken.

AZD5363 kan bijwerkingen veroorzaken.

Bekende bijwerkingen van AZD5363 zijn:

- hoge bloedsuikerwaarden
- diarree
- huiduitslag

- overgevoelighedsreacties

Mogelijke bijwerkingen van AZD5363 zijn (op basis van bevindingen in onderzoek bij dieren) zijn:

- Veranderingen in sterkte van de hartslag en de bloeddruk
- Structurele veranderingen in de lever
- Veranderingen in hypofyse, schildklier en bijnieren en voortplantingskanaal
- Veranderingen in bloedcellen
- Fototoxiciteit
- Verandering in nierfunctie
- Misselijkheid en overgeven

In onderzoeken bij mensen zijn bovenstaande bijwerkingen tot nu toe nog niet gevonden. Controles op het mogelijke ontstaan van bovenstaande bijwerkingen blijven echter onderdeel van de studie.

## 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)

- schriftelijke toestemming voor deelname
- 18 jaar of ouder
- histologisch of cytologisch bewijs van een kwaadaardige solide tumor (geen lymfoma) die refractair is voor standaardtherapieën of waarvoor geen standaardbehandeling bestaat
- deel A & B - tenminste 1 laesie die nauwkeurig kan worden bepaald met CT/MRI of röntgenfoto en die geschikt is voor accurate vervolgmetingen.
- deel C & D & E & F - tenminste 1 laesie die niet eerder bestraald is, en die nauwkeurig kan worden bepaald met CT of MRI met  $\geq 10$  mm als langste diameter (met uitzondering van lymfeknopen die een korte as  $\geq 15$  mm moeten hebben). De laesie moet geschikt zijn voor accurate vervolgmetingen.
- WHO performance status 0-1
- levensverwachting van ten minste 12 weken
- post-menopauzaal of niet zwanger
- mannen moeten condooms gebruiken
- deel C & D & E & F - beschikbaar stellen van tumorweefsel en een bloedmonster voor centraal testen op de mutatie;Deel C:
  - gynaecologische tumoren of borstkanker of andere solide tumoren die resistent zijn tegen standaard therapieën of waarvoor geen standaard therapie bestaat, met bevestiging van de PIK3CA mutatie;Deel D:
    - gynaecologische tumoren of borstkanker of andere solide tumoren die resistent zijn tegen standaard therapieën of waarvoor geen standaard therapie bestaat, met bevestiging van de AKT1 mutatie of een andere moleculaire afwijking van de PI3K/AKT pathway;Deel E:
      - ER positieve vergevorderde of gemetastaseerde borstkanker met bevestiging van de AKT1 mutatie ;Deel F:
        - ER positieve vergevorderde of gemetastaseerde borstkanker met bevestiging van één van de PTEN mutaties zoals beschreven in de handleiding voor het laboratorium

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Klinisch significante afwijkingen van het glucose metabolisme
- Behandelingen met het volgende:
  - \*nitrosourea of mitomycine C binnen 6 weken voor de eerste dosering van het onderzoeksmiddel

- \*onderzoeksmiddelen of studiemedicatie van een vorig klinisch onderzoek binnen 30 dagen voor de eerste dosering van het onderzoeksmiddel
- \*andere chemotherapie, immunotherapie of antikanker middelen binnen drie weken voor de eerste dosering van het onderzoeksmiddel, met uitzondering van hormonale therapie met LHRH analogen voor medische castratie van prostaatkankerpatiënten.
- \*potente remmers of inducers van CYP3A4 of 2D6 of substraten van CYP3A4 binnen twee weken voor de eerste dosering van het onderzoeksmiddel (drie weken voor St. Janskruid)
- \*AZD5363 in dit onderzoek
- \*ingrijpende operatie binnen 4 weken voor de eerste dosering van het onderzoeksmiddel
- \*radiotherapie met een breed stralingsgebied binnen 4 weken of radiotherapie met een beperkt stralingsgebied voor palliatie binnen twee weken voor de eerste dosering van het onderzoeksmiddel
- Elke niet opgeloste toxiciteit boven CTCAE graad 1 van eerdere antikanker therapie, met uitzondering van haaruitval
- Compressie van het ruggemerg of hersenmetastases, tenzij asymptomatisch, behandeld en stabiel en onafhankelijk van steroïden gedurende tenminste 4 weken voor start van onderzoeksmiddel
- Enig bewijs van ernstige of ongecontroleerde systemische ziekten waaronder ziekten met verhoogde kans op bloedingen, of actieve infectie, waaronder hepatitis B en C en HIV
- Afwijkende cardiale conditie
- Inadequate beenmergreserve of orgaanfunctie aangetoond door een van de volgende labwaarden:
  - \*neutrofielen  $<1.5 \times 10^9/L$
  - \*thrombocyten  $< 100 \times 10^9/L$
  - \*hemoglobine  $<90 \text{ g/L}$
  - \*ALT  $> 2.5 \times \text{ULN}$  indien geen aantoonbare levermetastasen, of  $>5 \times \text{ULN}$  in de aanwezigheid van levermetastasen
  - \*AST  $>2.5 \times \text{ULN}$  indien geen aantoonbare levermetastasen, of  $>5 \times \text{ULN}$  in de aanwezigheid van levermetastasen
  - \*totaal bilirubine  $>1.5 \times \text{ULN}$  (patienten met bevestigd Gilbert's syndroom mogen worden geïnccludeerd in de studie)
  - \*kreatinine  $> 1.5 \times \text{ULN}$  en kreatinine klaring  $< 50 \text{ ml/min}$
  - \*proteinuria 3+ met dipstick analyse of  $>500\text{mg}/24 \text{ uur}$
  - \*natrium of kalium buiten de normaalwaarden
- Hardnekkige misselijkheid en braken, chronische gastrointestinale ziektes, het onvermogen om het onderzoeksmiddel door te slikken of significante darm resectie waardoor adequate absorptie van AZD5363 verhinderd wordt
- Overgevoeligheid voor actieve of inactieve bestanddelen van AZD5363 of middelen met dezelfde chemische structuur of klasse als AZD5363
- Oordeel van de onderzoeker dat patiënt niet moet meedoen aan het onderzoek, wanneer het zeer waarschijnlijk is dat de patiënt zich niet kan houden aan de studieprocedures, restricties en vereisten
- Deel C: drievoudig negatieve borstkanker
- Deel C en D: indien bekend, moeten alle andere solide tumoren (dus geen borst of gynaecologische tumoren) geen KRAS, NRAS, HRAS en BRAF mutaties hebben
- Deel C: een eerdere behandeling met een PI3K/mTOR remmer of AKT remmers
- Part D, E and F: Een eerdere behandeling met AKT remmers

# Onderzoeksopzet

## Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 07-12-2010

Aantal proefpersonen: 40

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-10-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-10-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-03-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-09-2011

Soort: Amendement

|                     |                                                                                              |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 24-11-2011                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 15-12-2011                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 12-01-2012                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 13-02-2012                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 12-03-2012                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 12-04-2012                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 02-08-2013                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |

|                     |                                                                                              |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 08-11-2013                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 25-11-2013                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 14-03-2014                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 17-03-2014                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 09-10-2014                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 30-10-2014                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 24-11-2014                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 03-12-2014                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van                                   |

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-04-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-04-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-04-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-06-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-10-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-11-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-03-2016

|                     |                                                                                              |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |

## 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                     |
|--------------------|------------------------|
| EudraCT            | EUCTR2010-022167-35-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT01226316            |
| CCMO               | NL33755.031.10         |