

Een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicentrische fase III-studie ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van AZD9291 versus placebo bij patiënten met epidermale groeifactorreceptormutatiepositief stadium IB-IIIA niet-kleincellig longcarcinoom, na volledige tumorresectie met of zonder adjuvante chemotherapie (ADAURA)

Gepubliceerd: 04-08-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Om de werkzaamheid van AZD9291 te vergelijken met placebo zoals gemeten door ziektevrije overleving. Protocol v1.0, 4Jun2015, p30

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Luchtwegneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45003

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADAURA

Aandoening

- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

Longkanker, niet-kleincellig longcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: AstraZeneca AB

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AZD9291, EGFRm, Long kanker, Niet kleincellig longcarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat van de studie is ziektevrije overleving, beoordeeld door de onderzoeker.

Protocol v1.0, 4Jun2015, p30

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten:

- Ziektevrije overleving na 2, 3 en 5 jaar
- Totale Overleving
- Totale overleving na 5 jaar
- Veranderingen in de generieke kwaliteit van leven zoals gemeten door de SF-36
- PK plasmaconcentraties van AZD9291 en metabolieten AZ5104 en AZ7550; en de verhouding van metabolite tot AZD9291 voor elk PK monster. PK gegevens uit deze

studie zullen worden geanalyseerd met behulp van een populatie PK aanpak en apart gerapporteerd aan het Clinical Study Report. Gegevens uit deze studie kunnen deel uitmaken van een gecombineerde analyse met gegevens uit andere studies.

Protocol v1.0, 4Jun2015, p30

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AZD9291 is een krachtige onomkeerbare remmer van zowel de enkelvoudige mutant EGFRm+ (TKI gevoeligheid verlenende mutatie) en dubbele mutant EGFRm+ / T790M+ (TKI weerstand verlenende mutatie) receptor vormen van EGFR met een aanzienlijke selectiviteit marge boven wild-type EGFR.

Hierdoor kan AZD9291 effectief EGFR signalering blokkeren in zowel EGFR enkelvoudige mutantcellen met activerende EGFR mutaties en dubbele mutante cellen die zowel de primaire activerende EGFR en secundaire weerstand T790M mutatie. AZD9291 wordt momenteel onderzocht als een optie voor de behandeling van patiënten met gevorderde T790M+ NSCLC waarbij een EGFR TKI eerder heeft gefaald; en voor patiënten met gevorderde EGFRm+ NSCLC die behandeling naïef zijn.

Pre-klinische gegevens zorgen voor goed bewijs als ondersteuning van AZD9291 als een potentieel betere behandelingsoptie voor de eerstelijns geavanceerde EGFRm+ NSCLC in een vroeg stadium vergeleken met momenteel goedgekeurde EGFR TKIs.

Kortom, het pre-klinische en klinische profile van AZD9291 suggereert dat AZD9291 langdurige disease free survival zou kunnen bieden in de adjuvante EGFR+ NSCLC setting, en de gegevens zijn bemoedigend voor het onderzoek van AZD9291 als adjuvante behandeling voor patienten met NSCLC in een vroeg stadium die volledige tumor resectie hebben ondergaan.

Protocol v1.0, 4Jun2015, p22-23

Doel van het onderzoek

Om de werkzaamheid van AZD9291 te vergelijken met placebo zoals gemeten door

ziektevrije overleving.

Protocol v1.0, 4Jun2015, p30

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerde studie om de werkzaamheid en veiligheid van AZD9291 versus placebo te beoordelen in patiënten met fase IB-IIIA niet sqaumeuze, niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met een centraal bevestigde, sensibiliserende EGFR mutaties (Ex19del en L858R alleen of in combinatie met andere EGFR mutaties), met volledige tumorresectie, met of zonder post-operatieve adjuvante chemotherapie.

Patiënten zullen 1:1 worden gerandomiseerd om AZD9291 of placebo te ontvangen. Patiënten moeten voldoende zijn hersteld van de operatie en adjuvante chemotherapie hebben afgerond volgens de standaardzorg, indien van toepassing, voor randomisatie. Patiënten moeten na complete chirurgische resectie binnen 10 weken worden gerandomiseerd als adjuvante chemotherapie niet wordt toegediend en binnen 26 weken als adjuvante chemotherapie wel wordt toegediend.

Protocol v1.0, 4Jun2015, p27

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geschikte patiënten worden 1:1 gerandomiseerd (AZD9291:placebo (door middel van IVRS) naar een van de volgende behandelingen: - AZD9291: 1 tablet van 80 mg een keer per dag - Placebo: 1 tablet een keer per dag Protocol v1.0, 4Jun2015, p37

Inschatting van belasting en risico

Hoewel er geen zekerheid van klinisch voordeel bij patiënten kan zijn, ondersteunen het success van andere gerichte middelen in de adjuvante setting met of zonder chemotherapie, non-klinische karakteristieken van AZD9291, de voorlopige gegevens van EGFR TKIs in deze setting en de voorlopige klinische gegevens met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid van AZD9291 in de lopende fase I studie (D5160C00001) allen het idee dat EGFR mutatie remming een valide strategie is voor de adjuvante behandeling van NSCLC tumors na volledig resectie.

Het veiligheidsprofiel van AZD9291 in de lopende fase I studie, uitgebreid naar fase II, en lopende klinische programma's is met name gunstig omdat de meerderheid van toxiciteiten van lage graad gerelateerd aan EGFR bijwerkingen. Alle studies van AZD9291 sluiten patiënten met klinisch significante toxiciteiten gerelateerd aan eerdere behandelingen uit. Daarnaast worden patiënten met een geschiedenis van interstitiele longziekte of klinisch actieve interstitiele longziekte specifiek uitgesloten aangezien dit een

ongebruikelijke maar goed gedocumenteerde EGFR gerelateerde toxiciteit is. Patienten die radiotherapie nodig hebben worden ook uitgesloten van deelname door het mogelijke risico van door straling veroorzaakte longziekte.

In de pre-klinische studies waren de belangrijkste doelorgaan bevindingen consistent met remming van wild-type EGFR (atrofische, inflammatoire en degeneratieve veranderingen in de huid, hoornvlies, maag-darmkanaal en vrouwelijk voortplantingssysteem). Andere doelorgaan bevindingen van potentiële klinische relevantie werden gezien in het mannelijke reproductieve systeem en mannelijke borstklier. Alle patienten zullen worden beoordeeld op mogelijke bekende EGFR gerelateerde toxiciteit en gedetailleerde informatie over het beheer van de EGFR gerelateerde gastro-intestinale, dermatologische en oogheelkundige toxiciteit wordt verstrekt voor alle AZD9291 studies.

Het is daarom redelijk om de orale toediening van AZD9291 in vergelijking met placebo te evalueren als adjuvante therapie in het voorkomen of uitstellen van de terugkeer van de ziekte in EGFRm+ NSCLC patienten die complete chirurgische resectie hebben ondergaan en chemotherapie hebben ontvangen volgens de standaardzorg, indien van toepassing.

Protocol v1.0, 4Jun2015, p26-27

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Karlebyhus -
Sodertalje SE-15185
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Karlebyhus -
Sodertalje SE-15185
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)

1. Beschikbaarheid van het toestemmingsformulier voorafgaand aan de studie specifieke procedures, sampling en analyses.
 2. Man of vrouw, minimaal 18 jaar oud.
 3. Histologisch bevestigde diagnose van primaire niet kleincellige longkanker (NSCLC) met overwegend niet-squameuze histologie
 4. Voor operatie moet er een MRI of CT scan van de hersenen gedaan zijn tijdens de standaardzorg. Patienten bij wie dat niet is gedaan voor de operatie mogen nog steeds deelnemen als de benodigde scans voor de randomisatie worden gedaan, bijv. MRI of CT van de hersenen.
 5. Patienten moeten postoperatief als fase IB, II of III worden geclassificeerd op basis van pathologische criteria. Classificatie zal worden gedaan aan de hand van de TNM staging system voor longkanker (7de editie)
 6. Bevestiging van het centraal laboratorium dat de tumor een van de 2 veelvoorkomende EGFR mutaties heeft die zijn geassocieerd met EGFR-TKI gevoeligheid (Ex19del, L858R), alleen of in combinatie met andere EGFR mutaties zoals T790M.
 7. Volledige chirurgische resectie van de primaire NSCLC is verplicht. Alle macroscopische ziekte moeten aan het eind van de operatie zijn verwijderd. Alle chirurgische marges van resectie moeten negatief zijn voor een tumor. Resectie kan worden bereikt door Open of Video Associated Thoracic Surgery (VATS) technieken.
 8. Volledig herstel na de operatie en standaard postoperatieve therapie (indien van toepassing) op het moment van randomisatie. Behandeling kan niet starten gedurende 4 weken na operatie. Niet meer dan 10 weken mogen er zitten tussen operatie en randomisatie voor patienten die geen adjuvant chemotherapie hebben gehad; niet meer dan 26 mogen er zitten tussen operatie en randomisatie voor patienten die adjuvant chemotherapie hebben gehad.
- complete wondgenezing moet hebben plaatsgevonden na elke operatie
 - Voor patienten die na de operatie op platina gebaseerde chemotherapie hebben ontvangen, een minimum van 2 weken moet zijn verstreken (maar niet meer dan 10 weken) vanaf de laatste toegediende dosis chemotherapie tot de datum van randomisatie.
- Patienten moeten hersteld zijn van alle toxiciteiten van eerdere behandelingen groter dan CTCAE Graad 1 op het moment dat de studie behandeling start met uitzondering van

alopecia en Graad 2 voorafgaand aan de platina behandeling gerelateerde neuropathie.

9. World Health Organization Performance Status van 0 tot 1.

10. Vrouwelijke patienten moeten adequate anticonceptie gebruiken, moeten geen borstvoeding geven en moeten een negatieve zwangerschapstest hebben voor de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel; of vrouwelijke patienten moeten bewijs hebben dat ze niet vruchtbaar zijn door bij de screening een van de volgende dingen aan te tonen:

- Post-menopauze, gedefinieerd als boven de 50 jaar en amenorrhoea voor ten minste 12 maanden na het stoppen van alle exogene hormonale behandelingen
 - Vrouwen onder de 50 jaar worden als post menopauzaal gedefinieerd als ze ten minste 12 maanden amenorrhea hebben na het stoppen van alle exogene hormonale behandelingen en met LH en FSH levels in de post-menopauze range voor het instituut.
 - Documentatie van onomkeerbare operatieve sterilisatie door hysterectomie, bilaterale oöforectomie of bilaterale salpingectomie maar geen tubale ligatie.
 - Mannelijke patienten moeten bereid zijn om contraceptie te gebruiken, zoals condooms.
11. Voor inclusie tot het optionele genetische onderzoek moeten patienten een toestemmingsformulier overleggen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerder randomisatie en behandeling in de huidige studie

2. Behandeling met een van de volgende:

- Pre-operatieve of post-operatieve of geplande stralingstherapie voor de huidige longkanker
- Pre-operatieve (neo-adjuvante) platinum gebaseerde, of andere chemotherapie
- Andere voormalige antikanker therapie
- Eerder behandeling met neoadjuvante of adjuvante EGFR-TKI op elk moment
- Grote operatie (inclusief operatie voor de primaire tumor, exclusief de plaatsing van de vasculaire toegang binnen 4 weken na de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
- Patienten die op dit moment medicijnen of kruiden supplementen gebruiken (of niet kunnen stoppen met het gebruik voorafgaand aan de eerste dosis studie medicatie) waarvan bekend is dat ze krachtige inductoren van CYP3A4 zijn (ten minste 3 weken van te voren.
- Behandeling met een experimenteel geneesmiddel binnen vijf half-levens van de samenstelling of een van haar verwante materialen.

3. Patienten die een segmentectomie of wigresecties

4. Geschiedenis van andere maligniteiten, behalve: adequaat behandelde non-melanoma huidkanker, curatief behandelde in-situ kanker, of andere solide tumoren curatief behandeld zonder bewijs van de ziekte gedurende 5 jaar na het einde van de behandeling.

5. Enige onopgeloste toxiciteit van eerdere behandelingen groter dan CTAE graad 1 op het moment van start met de studie behandeling, met uitzondering van alopecia en graad 2 platina therapie gerelateerde neuropathie.

6. Bewijs van ernstige of ongecontroleerde systemische ziektes, inclusief ongecontroleerde hypertensive en actief bloedende diathese; of actieve infecties waaronder hepatitis B, hepatitis C en Humaan Immunodeficientievirus (HIV). Actieve infectie beslaat elke patient die intraveneuze behandeling ontvangt voor de infectie; Actieve hepatitis B infectie zal minimaal omvatten alle patienten die hepatitis B oppervlakte antigeen positief (HbsAg positief) zijn

gebaseerd op serologie. Screening for chronische condities is niet noodzakelijk.

7. Refractaire misselijkheid en braken, chronische gastro-intestinale ziektes, niet in staat zijn het geformuleerde product door te slikken, of eerdere significante darm resectie wat een adequate absorptie van AZD9291 zou uitsluiten.

8. Een van de volgende cardiale criteria:

- Gemiddelde gecorrigeerde QT interval in rust (QTc) >470 msec, verkregen uit 3 ECGs, met behulp van de QTc waarde van de ECG machine van de screening kliniek.
- Een klinisch belangrijke afwijking in het ritme, de geleiding, of morfologie van de rust ECG.
- Factoren die het risico verhogen van QTc verlenging of aritmische gebeurtenissen, of het onverklaard plotseling overlijden van eerstegraads familieleden onder de 40 jaar of gelijktijdige medicatie waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen.

9. Medische geschiedenis van ILD, medicijn-geïnduceerde ILD, bestralingsontsteking in de longen die behandeling met steroïden nodig had, of enige bewijs van klinische actieve ILD.

10. Onvoldoende beenmerg reserve of orgaan functie zoals aangetoond door de volgende waarden:

- Absolute Neutrofielen < $1.5 \times 10^9 / L$
- bloedplaatjes aantal < $100 \times 10^9 / L$
- Hemoglobine <90 g/L
- Alanine aminotransferase (ALT) >2.5x the upper limit of normal (ULN)
- Aspartate aminotransferase (AST) >2.5xULN
- Totaal bilirubine >1.5xULN or >3xULN in de aanwezigheid van gedocumenteerde Gilbert's syndroom (ongeconjungeerde hyperbilirubinemie)
- Creatine >1.5xULN gelijktijdig met een creatine clearance van <50 mL/min (gemeten of berekend door de Cockcroft and Gault vergelijking); bevestiging van creatine clearance is alleen nodig wanneer creatine is >1.5xULN

11. Vrouwen die borstvoeding geven

12. Geschiedenis met hypersensitiviteit tegen actieve of inactieve hulpstoffen van AZD9291 of medicijnen met een vergelijkbare chemische structuur of klasse als AZD9281.

Als toevoeging, de volgende aspecten zijn exclusie criteria enkel voor het verkennende genetisch onderzoek:

1. Eerdere allogene beenmerg transplantatie
2. Niet leukocyt uitgeputte gehele bloed transfusie binnen 120 dagen voor het verzamelen van het genetische sample.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-03-2016
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tagrisso
Generieke naam:	osimertinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	06-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	06-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2015-000662-65-NL
CCMO	NL54024.028.15