

# Een fase I, open-label, niet-gerandomiseerde studie ter beoordeling van het effect van Itraconazol (een CYP3A4-remmer) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige orale dosis van AZD9291 bij patienten met EGFRm Positieve NSCLC bij wie de ziekte progressief is geworden met epidermale groeifactor receptor tyrosine kinase remmers (EGFR TKI)

Gepubliceerd: 21-08-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Onderzoek naar de werking van een CYP3A4-remmer (itraconazole) op de PK van AZD9291.

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON45155

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

AZD9291 - studie D5160C00012

## Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

### Synoniemen aandoening

Progresieve Niet Kleine Cellige longkanker met positieve epidermale groeifactor receptor

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Astra Zeneca

**Overige ondersteuning:** Pharmaceutical Company

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** AZD9291, EGFRm Positieve NSCLC, Fase I, Itraconazol

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Om het effect van itraconazol op de blootstelling van AZD9291 (AUC and Cmax) te onderzoeken, na orale toediening van de tabletvorm bij patiënten met EGFRm + NSCLC met progressie tijdens EGFR TKI.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstelling: Om de farmacokinetiek van AZD9291 en metabolieten (AZ5104 en AZ7550) na orale toediening van de tablet formulering in de aanwezigheid en afwezigheid van itraconazol te karakteriseren.

Veiligheid Doelstellingen: Deel B: Om de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD9291 na vervolg toediening bij patiënten met EGFRm + NSCLC te onderzoeken.

Verkennde Doelstellingen: Deel A: Om genetisch onderzoek uit te voeren in

het AZD9291 klinische farmacologie ontwikkelings programma, om te bekijken hoe genetische variaties invloed kunnen hebben op de klinische farmacokinetiek van AZD9291.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

AZD9291 is een krachtige irreversibele remmer van zowel de enkele EGFR<sup>m+</sup> (TKI-sensitiviteitoverdragende mutatie) en dubbele EGFR<sup>m+</sup>/T790M<sup>+</sup> (TKI-resistentieoverdragende mutatie) receptorvormen van EGFR met een significante selectiviteitsmarge bij een wildtype-gen voor EGFR. AZD9291 heeft daarom de potentie klinisch voordeel te bieden aan patiënten met gevorderde NSCLC met zowel de enkele sensitiviteitsmutaties als de resistentiemutatie na eerdere behandeling met een EGFR-TKI. Het klinisch ontwikkelingsprogramma met AZD9291 beoordeelt in eerste instantie de veiligheid en effectiviteit van AZD9291 bij patiënten met gevorderde NSCLC bij wie de kanker gevorderd is volgens een EGFR-TKI-behandelschema (met of zonder aanvullende chemotherapieën), omdat deze patiënten een grote populatie met een on vervulde medische behoefte vertegenwoordigen. De belangrijkste P450-iso-enzymen die verantwoordelijk zijn voor humaan metabolisme van AZD9291, AZ5104 en AZ7550 in recombinante microsomen waren CYP3A4 en/of CYP3A5. Daarom is het huidige onderzoek ontwikkeld om de werking van een CYP3A4-remmer (itraconazole) op de PK van AZD9291 te onderzoeken.

### Doel van het onderzoek

Onderzoek naar de werking van een CYP3A4-remmer (itraconazole) op de PK van AZD9291.

### Onderzoeksopzet

Deel A beoordeelt de werking van itraconazol op de PK-parameters van AZD9291 en metabolieten AZ5104 en AZ7550 na multi-pele orale doseringen van zowel itraconazol en AZD9291. Deel B verleent patiënten verdere toegang tot AZD9291 na de PK-fase (deel A) en levert verdere informatie voor de aanvullende inzameling van veiligheidsgegevens.

### Onderzoeksproduct en/of interventie

In deel A ontvangt elke patiënt 2 enkelvoudige doses AZD9291 80 mg (dag 1 en dag 10) en herhalen de dosering met itraconazol (dag 6 tot dag 18: itraconazol 200 mg bd). In deel B

ontvangt elke patiënt een continue dosering van AZD9291 80 mg eenmaal daags voor de duur van hun deelname.

## **Inschatting van belasting en risico**

Risico's die in verband worden gebracht met AZD9291: De hieronder opgesomde bijwerkingen zijn de bijwerkingen die het meest voorkomen met AZD9291 of het meest kunnen voorkomen door het werkingsmechanisme van AZD: Diarree - komt zeer vaak voor (bij meer dan 1 op 10 patiënten).

- Uitslag en acne - komt vaak (bij meer dan 1 op 100 patiënten en minder dan 1 op 10 patiënten) tot zeer vaak (bij meer dan 1 op 10 patiënten) voor.
- Droge huid - komt vaak (bij meer dan 1 op 100 patiënten en minder dan 1 op 10 patiënten) tot zeer vaak (bij meer dan 1 op 10 patiënten) voor. Deze typen huideffecten kunnen worden behandeld met crèmes en lotions, of met antibiotica.
- Veranderingen in nagels; nagelinfecties of veranderingen in wimpers. Deze typen effecten kunnen worden behandeld met crèmes en lotions, en moeten mogelijk worden behandeld met antibiotica.
- Hartklachten. Breng uw arts onmiddellijk op de hoogte als u symptomen van een hartklacht hebt, zoals nieuwe of erger wordende kortademigheid in rust of tijdens activiteit, hoesten, vermoeidheid, zwelling van uw enkels, voeten of benen, gevoel dat uw hart bonst, het gevoel dat uw hart op hol slaat (hartkloppingen), of onregelmatige hartslag, plotselinge gewichtstoename. U staat tijdens het hele onderzoek onder nauwlettend toezicht en uw onderzoeksarts kan u opdragen om te stoppen met het nemen van het onderzoeksmiddel, of hij/zij kan u een specifieke behandeling voorschrijven.
- Droogheid van de ogen of dunner worden van de voorste ooglaag. U moet uw onderzoeksarts onmiddellijk op de hoogte stellen als u tijdens het onderzoek oogsymptomen hebt (zoals een brandend gevoel, irritatie of pijn, jeuk, wazig zien, roodheid met of zonder afscheiding, gevoeligheid voor licht).
- Veranderingen in het slijmvlies van de darmen die kunnen leiden tot problemen met diarree, slikken, onwel voelen (misselijkheid of braken), brandend maagzuur of indigestie.
- Longontsteking (symptomen omvatten mogelijk buiten adem zijn, een nieuwe of erger wordende hoest of kortademigheid, mogelijk met koorts). Breng uw onderzoeksarts onmiddellijk op de hoogte als u een van deze symptomen ervaart.
- Mogelijk risico van schade aan ongeboren baby's. Risico's die in verband worden gebracht met rifampicine Bij patiënten die rifampicine ontvingen zijn een aantal mogelijk ernstige bijwerkingen gemeld, waaronder allergie, geelzucht, blauwe plekken, anemie, bloed in de urine, hoofdpijn, hallucinaties, diarree, griepachtige verschijnselen, vochtretentie, spierzwakte en duizeligheid.

## **Contactpersonen**

## Publiek

Astra Zeneca

Tommasini, Ivan -  
Sodertalje SE-151-85  
SE

## Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Tommasini, Ivan -  
Sodertalje SE-151-85  
SE

## 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)

- Man of vrouw, in de leeftijd van ten minste 18 jaar.
- Histologische of cytologische bevestiging van diagnose NSCLC.
- Radiologische documentatie van progressie, tijdens een eerdere behandeling met een EGFR TKI, bijvoorbeeld, gefitinib of erlotinib. Aanvullend kunnen er ook andere vormen van therapie zijn gegeven. Alle patiënten moeten gedocumenteerde radiologische progressie hebben tijdens de laatst gegeven behandeling voorafgaand aan deelname aan de studie.
- Bevestiging dat de tumor een EGFR mutatie bevat die geassocieerd wordt met EGFR TKI gevoeligheid (inclusief G719X, exon 19 deletie, L858R, L861Q).
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1 zonder verslechtering in de 2 weken voorafgaande aan deelname aan de studie.
- Patiënten moeten een levensverwachting van  $\geq 12$  weken hebben zonder achteruitgang

op het moment van screening. ;Voor alle Inclusie criteria, zie sectie 3.1 van het protocol.

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

- Eerdere deelname en dosering in de huidige studie. Patiënten die geïncludeerd werden, gescreend maar geen studie medicatie hebben gekregen (dat wil zeggen; trok zich terug uit de studie vóór de toediening) kunnen opnieuw worden ingeschreven en opnieuw gescreend indien naar het oordeel van de onderzoeker, de reden (en) voor eerdere intrekking niet langer van toepassing is.
- Deelname aan een andere klinische studie met studie medicatie tijdens de laatste 14 dagen voorafgaande aan de studie (of langer, afhankelijk van de gedefinieerde eigenschappen van de gebruikte middelen).

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 06-01-2015

Aantal proefpersonen: 5

Type: Werkelijke startdatum

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: TAGRISSO

Generieke naam: osimertinib

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-08-2014

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-12-2014

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-02-2015

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: 28-01-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-03-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

|                     |                                                                                              |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 06-06-2016                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 27-06-2016                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 06-12-2016                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 15-06-2017                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 25-07-2017                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 09-08-2017                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 05-03-2018                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 09-04-2018                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van                                   |

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-05-2018

Soort: Amendement

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

Afgewezen

Datum: 25-05-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-05-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-08-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-04-2020

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

### ID

EUCTR2014-001557-16-NL

NCT02157883

NL49872.031.14