

Een fase II, open-label, onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van AZD4635 in combinatie met Durvalumab en in combinatie met cabazitaxel en Durvalumab bij patiënten met progressieve gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (AARDVARC).

Gepubliceerd: 21-10-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Doelstellingen Primair* Om de werkzaamheid te bepalen (zoals beoordeeld door middel van radiografische progressievrije overleving [rPFS]) van AZD4635 plus durvalumab en afzonderlijk van AZD4635 plus durvalumab plus cabazitaxel bij deelnemers met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51202

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AARDVARC

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

progressieve gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker - Prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AZD4635, Combinatie met Cabazitaxel en Durvalumab, Fase II, Gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is rPFS, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis tot radiografische progressie zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST v1.1 (zacht weefsel) en PCWG3 (bot) of overlijden door welke oorzaak dan ook, wat het eerst komt.

Radiologische progressievrije overleving (rPFS)

Progressievrije overleving wordt gedefinieerd als het tijdsinterval vanaf de eerste dosis AZD4635 tot de datum van objectieve ziekteprogressie of overlijden (door welke oorzaak dan ook in afwezigheid van progressie), ongeacht of de deelnemer zich terugtrekt uit de behandeling of een andere antikankertherapie krijgt. voorafgaand aan progressie. Deelnemers die geen progressie hebben (gedefinieerd als CR, PR of SD door RECIST v1.1 voor ziekte van zacht weefsel, of niet-PD voor botziekte) op het moment van analyse, worden gecensureerd op het moment van de laatste evalueerbare RECIST v1.1 beoordeling of botscan.

Als de deelnemer echter vordert of overlijdt na 2 of meer gemiste radiologische bezoeken, wordt de deelnemer gecensureerd op het moment van de laatste evalueerbare RECIST v1.1 of botscanbeoordeling voorafgaand aan de 2 gemiste bezoeken. Als een deelnemer een beoordeling heeft voor ziekte van de weke delen (MRI / CT) maar niet voor botziekte (botscan), of vice versa, dan telt dit als een gemiste beoordeling. Als de deelnemer geen evalueerbare post-baseline RECIST v1.1 of botscanbeoordelingen heeft, worden ze op dag 1 gecensureerd, tenzij ze binnen 2 bezoeken na de basislijn overlijden (in welk geval hun sterfdatum wordt gebruikt).

Progressievrije overleving wordt afgeleid op basis van scan- / beoordelingsdata en niet op de geplande bezoekdata. Als RECIST v1.1-beoordelingen / botscans die bijdragen aan een bepaald bezoek op verschillende data worden uitgevoerd, wordt de datum van progressie bepaald op basis van de vroegste data van het onderdeel dat de progressie heeft veroorzaakt. Met betrekking tot censurering zal een deelnemer worden gecensureerd uiterlijk op de data die bijdragen aan een bepaalde algemene bezoekbeoordeling. Samenvattingen (aantal events, medianen, proportie en 95% BI voor progressievrij op vaste tijdstippen met behulp van de Kaplan-Meier-schatting) en Kaplan-Meier-plots zullen worden verstrekt. Naast het 25e en 75e percentiel zal een 2-zijdig 95% -BI voor de mediane PFS worden geproduceerd.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn onder meer: **veiligheid, OS, ORR, DoR,

PSA50-respons, tijd tot pijnprogressie en PK. De analyse zal beschrijvend zijn

en samenvattingen zullen voor elke arm worden gepresenteerd. Relevante werkzaamheidseindpunten zullen ook worden samengevat voor biomarker hoge en lage subgroepen.

Secundaire eindpunten:

- * Lichamelijk onderzoek, laboratoriumwaarden (hematologie, klinische chemie, urineonderzoek en tests voor coagulatie), vitale functies en elektrocardiogrammen (ECG's).
- * Bijwerkingen / ernstige ongewenste voorvallen (AE's / SAE's) verzameld tijdens het onderzoek, vanaf het moment van de ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming tot het laatste veiligheidsbezoek.
- * OS, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis tot het overlijden door welke oorzaak dan ook, ongeacht of de deelnemer zich terugtrekt uit de studiebehandeling of een andere antikankertherapie krijgt.
- * Bevestigde ORR, gedefinieerd als het percentage deelnemers met een bevestigde door de onderzoeker beoordeelde respons van CR of PR op basis van de algehele radiografische respons beoordeeld door RECIST v1.1 en PCWG-3 criteria (bot), en zal gebaseerd zijn op een subset van alle behandelde deelnemers met meetbare ziekte bij aanvang volgens de site Investigator.
- * DoR, gedefinieerd als de datum van de eerste gedocumenteerde respons (die vervolgens wordt bevestigd) tot de datum van gedocumenteerde progressie of overlijden bij afwezigheid van ziekteprogressie.
- * Bevestigde PSA50-respons, gedefinieerd als het percentage deelnemers dat een afname van *50% in PSA bereikt vanaf baseline tot de laagste PSA na baseline,

bevestigd door een opeenvolgende PSA ten minste 3 weken later en zal gebaseerd zijn op PSA-evalueerbare deelnemers (gedoseerde deelnemers met een abnormale PSA-uitgangswaarde [≥ 1 ng / ml]).

* AZD4635, durvalumab en cabazitaxel plasmaconcentraties en afgeleide farmacokinetische parameters, waar dit passend wordt geacht.

* rPFS, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis tot radiografische progressie, beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST 1.1 (zacht weefsel) en PCWG3-criteria (bot) of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet per genexpressiesubgroep.

* OS, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis tot het overlijden door welke oorzaak dan ook, ongeacht of de deelnemer zich terugtrekt uit de studiebehandeling of een andere antikankertherapie krijgt.

* Bevestigd objectief responspercentage (ORR), gedefinieerd als het percentage deelnemers met een bevestigde door de onderzoeker beoordeelde respons van CR of PR op basis van de algehele radiografische respons beoordeeld door RECIST v1.1 en PCWG-3 criteria (bot), en zal gebaseerd zijn op een subgroep van alle behandelde deelnemers met meetbare ziekte bij aanvang volgens de site Investigator. Responsduur (DoR), gedefinieerd als de datum van de eerste gedocumenteerde respons (die vervolgens wordt bevestigd) tot de datum van gedocumenteerde progressie of overlijden bij afwezigheid van ziekteprogressie.

* Bevestigde PSA50-respons, gedefinieerd als het percentage deelnemers dat een afname van $\geq 50\%$ in PSA bereikt vanaf baseline tot de laagste PSA na baseline, bevestigd door een opeenvolgende PSA ten minste 3 weken later en zal gebaseerd zijn op PSA-evalueerbare deelnemers (gedoseerde deelnemers met een abnormale

PSA-uitgangswaarde [≥ 1 ng / ml]).

* Tijd tot pijnprogressie op basis van Brief Pain Inventory (Short Form) (BPI SF) Item 3 "pijn op zijn ergst in de afgelopen 24 uur".

* rPFS, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis tot radiografische progressie, beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST 1.1 (zacht weefsel) en PCWG3-criteria (bot) of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet per genexpressiesubgroep.

* OS, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis tot het overlijden door welke oorzaak dan ook, ongeacht of de deelnemer zich terugtrekt uit de studiebehandeling of een andere antikankertherapie krijgt.

* Bevestigd objectief responspercentage (ORR), gedefinieerd als het percentage deelnemers met een bevestigde door de onderzoeker beoordeelde respons van CR of PR op basis van de algehele radiografische respons beoordeeld door RECIST v1.1 en PCWG-3 criteria (bot), en zal gebaseerd zijn op een subgroep van alle behandelde deelnemers met meetbare ziekte bij aanvang volgens de site Investigator.

* Duur van de respons (DoR), gedefinieerd als de datum van de eerste gedocumenteerde respons (die vervolgens wordt bevestigd) tot de datum van gedocumenteerde progressie of overlijden in afwezigheid van ziekteprogressie.

* Bevestigde PSA50-respons, gedefinieerd als het percentage deelnemers dat een afname van $\geq 50\%$ in PSA bereikt vanaf baseline tot de laagste post-baseline PSA, bevestigd door een opeenvolgende PSA ten minste 3 weken later en zal gebaseerd zijn op PSA-evalueerbare deelnemers (gedoseerde deelnemers met een abnormale PSA-uitgangswaarde [≥ 1 ng / ml]).

- * Tijd tot pijnprogressie op basis van BPI SF Item 3 "pijn op zijn ergst in de afgelopen 24 uur".
- * Verandering ten opzichte van baseline in ergste pijn, gemiddelde pijn en pijninterferentie in de schalen voor dagelijkse activiteiten van de BPI-SF.
- * Tijd tot pijnprogressie op basis van BPI SF Item 3 "pijn op zijn ergst in de afgelopen 24 uur".
- * Verandering ten opzichte van de baseline in de FAPSI 6 zoals afgeleid van 6 items, de FAPSI-8 zoals afgeleid van 8 items binnen de FACT P en de PCS zoals afgeleid van de 12 items in de prostaatspecifieke module van de FACT P.

Verkenkend

- * iRECIST.

De resultaten van dit verkennend biomarkeronderzoek zullen geen onderdeel uitmaken van het CSR.

- * Verkennende eindpunten omvatten, maar zijn niet beperkt tot, genomische status, inclusief genexpressie, volbloed- en serumanalyses, en biopsieën waar mogelijk. Dit kan het verzamelen van genomische status omvatten, inclusief genexpressie, volbloed- en serumanalyses van eerdere monsters, indien beschikbaar. Hun verband met werkzaamheidseindpunten zal worden onderzocht. Kenmerken van de immuunstatus zoals T-celreceptorrepertoire, expressie van immuungerelateerde genen, tumormutatiebelasting en microsatellietinstabiliteit (MSI) -status zullen worden onderzocht.

De resultaten van dit verkennend biomarkeronderzoek zullen geen onderdeel uitmaken van het CSR.

* Correlatie van polymorfismen met variaties in veiligheids- of

responsparameters om interventies te bestuderen.

De resultaten van dit verkennend biomarkeronderzoek zullen geen onderdeel uitmaken van het CSR.

* Verzameling van plasmamonsters met inbegrip van, maar niet beperkt tot extractie van ctDNA voor onderzoek naar biomarkers voor door bloed overgedragen kanker. Correleer de longitudinale kinetiek van ctDNA met patronen van respons en terugval.

De resultaten van dit verkennend biomarkeronderzoek zullen geen onderdeel uitmaken van het CSR.

* Verzameling van monsters met inbegrip van maar niet beperkt tot monsters van volledig bloed, plasma en weefsel (tumor-, bot- of lymfeklierbiopsieën).

Gemeten methoden inclusief, maar niet beperkt tot gen- en eiwitexpressie, DNA-amplificatie en enzymatische activiteit.

De resultaten van dit verkennend biomarkeronderzoek zullen geen onderdeel uitmaken van het CSR.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prostaatkanker is de tweede meest voorkomende vorm van kanker bij mannen. In 2018 werden wereldwijd meer dan 1,2 miljoen nieuwe gevallen van prostaatkanker gediagnosticeerd en waren er 350.000 sterfgevallen als gevolg van de ziekte (Bray et al.2018). Voor mannen die systemische therapie nodig hebben, is hormoontherapie de steunpilaar geweest. Zodra de ziekte resistent wordt tegen hormoontherapie, staat de ziekte bekend als castratieresistente prostaatkanker (CRPC). De behandeling van zowel gemetastaseerde als niet-gemetastaseerde prostaatkanker is de afgelopen 15 jaar geëvolueerd. In 2004 was de ontwikkeling

van een docetaxel-regime voor de behandeling van CRPC de eerste chemotherapie die een overlevingsvoordeel vertoonde en werd vervolgens de standaardbehandeling voor CRPC. Een behandelingschema van docetaxel dat Q3W kreeg, had een mediane OS van 18,9 maanden (95% BI 14,17-21,2), wat groter was dan de overleving van 16,5 maanden (95% BI 14,4 - 18,6 maanden) voor een mitoxantron-controle-arm. De hazard ratio (HR) voor overlijden was 0,76 (95% BI 0,62-0,94, $p = 0,009$) voor docetaxel vergeleken met mitoxantron (Tannock et al. 2014). Veel van de behandelingen voor prostaatkanker, waaronder docetaxel en cabazitaxel voor mCRPC, zijn echter niet geschikt voor alle patiënten en veel patiënten zijn ongevoelig voor deze behandelingen, dus er zijn alternatieve behandelingsopties nodig.

Nieuwe hormonale middelen zijn standaardzorg geworden voor mCRPC en omvatten enzalutamide en abirateron plus prednison. Enzalutamide, een gerichte androgeenreceptorremmer die de binding van androgeen aan de androgeenreceptor, translocatie naar de kern en DNA-binding blokkeert (Tran et al. 2009), werd goedgekeurd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met mCRPC. Abirateron, een selectieve remmer van 17 α -hydroxylase / C17,20-lyase (CYP17), werd ook goedgekeurd in combinatie met prednison voor de behandeling van mCRPC in de eerstelijns setting (Ryan et al. 2013a, Ryan et al. 2013b).

AZD4635 wordt ontwikkeld als monotherapie en als immuno-oncologisch middel in combinatie met durvalumab (anti-PD-L1) en durvalumab plus oleclumab (cluster van differentiatie 73 [CD73] monoklonaal antilichaam), waarbij gebruik wordt gemaakt van complementaire immuungerelateerde mechanismen om te verbreden en te verdiepen. klinische reacties. AZD4635 heeft activiteit aangetoond in een verscheidenheid aan tumortypen, met bemoedigende gegevens voor de combinatie AZD4635 en durvalumab in de fase I-studie. Zoals eerder vermeld, zal deze fase II-studie de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid evalueren van de combinatie van AZD4635 en durvalumab en de combinatie van AZD4635 met durvalumab en cabazitaxel. Bovendien zal de studie de combinatie van AZD4635 plus durvalumab in een geselecteerde deelnemende populatie onderzoeken met behulp van een van biomarkers afgeleide signatuur waarvan is aangetoond dat deze correleert met de resultaten van de deelnemers (Sidders et al., Onlangs aanvaard door Clinical Cancer Research.)

Durvalumab (IMFINZI®) is door de FDA goedgekeurd bij patiënten met urotheelcarcinoom van de blaas die ziekteprogressie hebben tijdens of na platina-bevattende chemotherapie en bij patiënten met ziekteprogressie binnen 12 maanden na neoadjuvante of adjuvante behandeling met platina-bevattende chemotherapie. Durvalumab is ook goedgekeurd bij patiënten met NSCLC bij wie de ziekte niet is verergerd na gelijktijdige op platina gebaseerde chemotherapie en bestralingstherapie. Durvalumab, in combinatie met etoposide en ofwel carboplatine of cisplatine, is ook goedgekeurd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met extensieve kleincellige longkanker (ES-SCLC) (IMFINZI® US Prescribing Information).

Durvalumab is goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) als

monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderd, niet-reseceerbaar NSCLC bij volwassenen bij wie de tumoren PD-L1 op * 1% van de tumorcellen vertonen en bij wie de ziekte niet is verergerd na op platina gebaseerde bestraling therapie (IMFINZI®, EU SmPC).

Hoewel NHA's het landschap van de behandeling van mCRPC hebben veranderd, blijven er voor patiënten die progressie hebben geboekt op NHA's en docetaxel, beperkte therapeutische opties. Hoewel immunotherapie heeft geleid tot indrukwekkende reacties bij een subgroep van patiënten met immunologisch *geactiveerde* tumoren, heeft deze benadering weinig vooruitgang laten zien in mCRPC. De toevoeging van AZD4635 aan anti-PD / PDL1-therapie of de combinatie van anti-PDL1 plus cabazitaxel kan bij deze patiënten leiden tot een verbetering van rPFS.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen

Primair

- * Om de werkzaamheid te bepalen (zoals beoordeeld door middel van radiografische progressievrije overleving [rPFS]) van AZD4635 plus durvalumab en afzonderlijk van AZD4635 plus durvalumab plus cabazitaxel bij deelnemers met mCRPC.

Secondair

- * De veiligheid en verdraagbaarheid van elk behandelingschema evalueren bij deelnemers met mCRPC.
- * Om de werkzaamheid van AZD4635 plus durvalumab en afzonderlijk van AZD4635 plus durvalumab plus cabazitaxel te bepalen door beoordeling van de totale overleving (OS) bij deelnemers met mCRPC.
- * Om de werkzaamheid van AZD4635 plus durvalumab en afzonderlijk van AZD4635 plus durvalumab plus cabazitaxel te bepalen, door beoordeling van ORR bij deelnemers met mCRPC.
- * Om de werkzaamheid van AZD4635 plus durvalumab en afzonderlijk van AZD4635 plus durvalumab plus cabazitaxel te bepalen door beoordeling van DoR bij deelnemers met mCRPC.
- * Om de werkzaamheid van AZD4635 plus durvalumab en afzonderlijk van AZD4635 plus durvalumab plus cabazitaxel te bepalen, door de PSA-respons bij deelnemers met mCRPC te beoordelen.
- * Onderzoek de farmacokinetiek van AZD4635 indien gegeven in combinatie met durvalumab en indien gegeven in combinatie met durvalumab plus cabazitaxel.
- * Om de werkzaamheid te bepalen van AZD4635 plus durvalumab en AZD4635 plus durvalumab plus cabazitaxel bij deelnemers met mCRPC, door adenosine (ADO) signalerende genexpressie in hoge en lage subgroepen in elke arm afzonderlijk.
- * Om de werkzaamheid te bepalen van AZD4635 plus durvalumab en AZD4635 plus durvalumab plus cabazitaxel bij deelnemers met mCRPC, door adenosine deaminase (ADA) genexpressie in hoge en lage subgroepen in elke arm afzonderlijk.
- * Bepalen van de effecten van AZD4635 op pijn en andere symptomen van

prostaatkanker.

Verkenkend

- * Evalueer de respons met behulp van een aangepast RECIST-criterium voor immunotherapie (iRECIST)
- * Onderzoek de impact van genomische status op de respons van de deelnemer op de behandelcombinaties.
- * DNA voor toekomstig verkennend onderzoek naar genen / genetische variaties die de respons (d.w.z. distributie, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid) op behandeling met AZD4635 kunnen beïnvloeden.
- * Onderzoek naar circulerend tumor-DNA (ctDNA) in de uitgangssituatie, evenals veranderingen in ctDNA-spiegels met behandeling voor correlatie met tumorbelasting.
- * Evaluatie van prostaatzuurfosfaat (PAP) niveaus en activiteit.
- * De relatie tussen farmacokinetische parameters en geselecteerde eindpunten onderzoeken (waaronder mogelijk PD / biomarker, werkzaamheid en / of veiligheid), waar dit passend wordt geacht.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase II, internationale, open-label, twee-armige, niet-gerandomiseerde studie van AZD4635 bij deelnemers met mCRPC. Het primaire doel is het bepalen van de rPFS van AZD4635 plus durvalumab (arm A) en afzonderlijk van AZD4635 plus durvalumab plus cabazitaxel (arm B) (zie figuur 1 in het protocol). Deelnemers in elke arm worden gestratificeerd op basis van de aanwezigheid van meetbare metastasen van zacht weefsel (volgens RECIST v1.1, bijlage F van het protocol) of metastasen met alleen bot (volgens PCWG3-criteria, bijlage H van het protocol). Er zullen geen formele vergelijkingen zijn tussen behandelarmen. Secundaire eindpunten zijn onder meer; veiligheid, OS, bevestigde ORR, DoR, bevestigde PSA50-respons, tijd tot pijnprogressie en PK.

AZD4635 plus durvalumab plus cabazitaxel (arm B) zal bestaan **uit 80 deelnemers aan mCRPC die eerder zijn behandeld met docetaxel en één eerdere NHA (ofwel abirateronacetaat of enzalutamide, maar niet beide; eerdere apalutamide is niet toegestaan **in arm B).

In aanmerking komende deelnemers moeten een histologisch gediagnosticeerde mCRPC hebben zonder bewijs van kleincellige histologie, een progressie van de ziekte hebben gehad * 6 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek, hetzij door RECIST v1.1 of botlaesies per PCWG3, en moeten aanhoudende androgeentekort hebben met serumtestosteron <50 ng / ml.

Deelnemers worden toegewezen aan een van de volgende behandelarmen:

Arm A: AZD4635 (75 mg PO dagelijks) plus durvalumab (1500 mg IV Q4W) (n = 80)
of

Arm B: AZD4635 (75 mg PO dagelijks) plus durvalumab (1500 mg IV Q3W) plus cabazitaxel (20 of 25 mg / m² IV Q3W volgens de lokale voorschrijfrichtlijnen)

(n = 80).

Deelnemers aan arm B zullen chemotherapie met cabazitaxel krijgen volgens het lokale label. Dit begint ongeveer 1 uur (of tot maximaal 2 uur) na het einde van de infusie met durvalumab. Cabazitaxel zal worden toegediend volgens de lokale voorschrijfrichtlijnen gedurende maximaal 10 cycli. Na cyclus 10 wordt durvalumab + AZD4635 Q4W toegediend om te harmoniseren met de behandelingscyclusduur van arm A.

Behandeling in groep A wordt alleen voorgesteld aan patiënten die al in deze onderzoeksgroep deelnemen, omdat inschrijving in groep A gesloten is.

Deelnemers aan arm B moeten premedicatie krijgen om cabazitaxel-gerelateerde reacties (overgevoeligheid of andere) te behandelen:

- * Prednison (10 mg per dag continu [of gelijkwaardig steroïd]) gedurende de toediening van cabazitaxel

- * Primaire G-CSF-profylaxe (G-CSF moet worden toegediend volgens het productlabel en de institutionele normen).

Een archieftumormonster is vereist of de deelnemer moet bereid zijn om een ** baseline-tumorbiopsie te ondergaan (zie paragraaf 8.6.1.3 van het protocol).

Tijdens het onderzoek zal worden gevraagd om het verzamelen van gepaarde tumorbiopsies; dit is echter optioneel (zie Paragraaf 8.6.2.1 van het protocol).

Deelnemers aan arm A (AZD4635 plus durvalumab) zullen ziektebeoordelingen / beeldvorming ondergaan bij aanvang en elke 8 weken (± 7 dagen) vanaf het begin van de dosering gedurende de eerste 24 weken en daarna elke 12 weken (± 7 dagen) daarna. Tijdens het onderzoek kunnen tests voor actieve COVID-19-infectie worden voorgeschreven, indien nodig, en in overeenstemming met lokale richtlijnen.

Als een deelnemer tijdens een locatiebezoek symptomatisch is voor actieve COVID-19-infectie, kan hem een **COVID-19-test worden voorgeschreven. De dosering kan worden voortgezet terwijl de resultaten worden afgewacht, volgens het oordeel van de onderzoeker en lokale richtlijnen, en de medische monitor / AstraZeneca-onderzoeksarts moet worden geraadpleegd. Voor deelnemers die positief testen (voor COVID-19) kunnen de onderzoeksgeneesmiddelen tijdelijk worden onderbroken en later worden hervat, volgens het oordeel van de onderzoeker en de lokale richtlijnen, en dit moet worden besproken met de medische monitor / AstraZeneca-onderzoeksarts. Waar van toepassing kunnen huisbezoeken of bezoeken op afstand worden afgelegd voor onderzoeksbeoordelingen en toediening van onderzoeksgeneesmiddelen (zie bijlage L van het protocol).

Deelnemers aan arm B (AZD4635 plus durvalumab en cabazitaxel) zullen ziektebeoordelingen / beeldvorming ondergaan bij aanvang en elke 9 weken (± 7 dagen) vanaf het begin van de dosering gedurende de eerste 27 weken en daarna elke 12 weken (± 7 dagen). Een veiligheidsbeoordeling om de veiligheid en

verdraagbaarheid van deze combinatie te bepalen, zal door de SRC worden voltooid nadat de eerste 6 deelnemers een veiligheidsbeoordelingsperiode van minimaal 1 cyclus hebben doorlopen (zie paragraaf 4.1.1 van het protocol).

De door de deelnemer gerapporteerde uitkomst (PRO) instrumenten, een BPI-SF (zie Bijlage J) en FACT P (zie Bijlage K) zullen aan alle deelnemers worden afgenomen. Deze twee instrumenten zullen worden gebruikt om pijn en kwaliteit van leven bij studiedeelnemers te beoordelen. Deze worden gemeten zoals weergegeven in Tabel 1*1 en Tabel 1*2 van het protocol

De twee armen zullen ongeveer 160 deelnemers (80 per arm) met gemetastaseerde ziekte inschrijven en toewijzen aan de studiebehandeling, gedocumenteerd door ofwel botlaesies op een botscan of met weke delen ziekte die evalueerbaar is voor beoordeling. Ten minste 40 deelnemers met een meetbare ziekte van RECIST v1.1 (sectie 5.1 van het protocol) bij aanvang zullen worden ingeschreven en toegewezen aan studiebehandeling in elke arm, en de rest van de deelnemers in de arm (n = 40 per arm) kan bot hebben. -alleen ziekte of meetbare ziekte. De primaire analyse, rPFS, zal worden beoordeeld en wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis tot radiografische progressie zoals bepaald door de onderzoeker volgens RECIST v1.1 voor ziekte van zacht weefsel of PCWG3 voor botziekte of overlijden door welke oorzaak dan ook, wat zich het eerst voordoet. De algehele overleving, ORR, DoR, PSA50-respons en tijd tot pijnprogressie zullen ook worden geëvalueerd op werkzaamheid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studie-interventie in deze studie verwijst naar AZD4635, durvalumab en cabazitaxel. In dit protocol AZD4635 worden durvalumab en cabazitaxel ook wel onderzoeksgeneesmiddelen, onderzoeksinterventies, IP's of geneesmiddelen voor onderzoek genoemd - en deze termen worden door elkaar gebruikt. Arm A: AZD4635-capsules worden eenmaal daags via de mond ingenomen. Durvalumab wordt eenmaal per 4 weken (elke cyclus) via een infuus op de onderzoekslocatie toegediend. Als de eerdere behandeling van de patiënt docetaxel en één NHA omvatte (bijv. Abirateronacetaat of enzalutamide maar niet beide), wordt u behandeld volgens arm B (AZD4635, durvalumab en cabazitaxel). Arm B: AZD4635-capsules zullen eenmaal daags via de mond worden ingenomen. Durvalumab wordt eenmaal per 3 weken (elke cyclus) via een infuus op de onderzoekslocatie toegediend. De behandeling met AZD4635 en durvalumab wordt voortgezet na cyclus 10, met daarna eenmaal per 4 weken durvalumab. Cabazitaxel wordt eenmaal per 3 weken (elke cyclus) via een infuus op de onderzoekslocatie toegediend. Behandeling in groep A wordt alleen voorgesteld aan patiënten die al in deze onderzoeksgroep deelnemen, omdat inschrijving in groep A gesloten is. Prednison wordt eenmaal daags via de mond ingenomen, zolang u cabazitaxel krijgt, om de bijwerkingen van cabazitaxel te verminderen. Cabazitaxel zal worden toegediend volgens de standaardbehandeling, met een maximale duur van 10 cycli (ongeveer 7,5 maanden). De behandeling met AZD4635 en durvalumab wordt voortgezet, maar de behandeling met durvalumab zal worden aangepast naar elke 4 weken in plaats van elke 3 weken. Granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF) zal worden toegediend tijdens de cycli waarin cabazitaxel wordt gegeven. G-CSF wordt gegeven om de kans op infectie veroorzaakt door

chemotherapie met cabazitaxel te verkleinen. G-CSF wordt gecontroleerd en toegediend door de onderzoeksarts.

Inschatting van belasting en risico

Gegevens van behandeling met alleen AZD4635 bij 141 proefpersonen vanaf 2 december 2019 toonden.

Bijwerking (en) AZD4635

Zeer vaak (waargenomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)

Misselijkheid

Vermoeidheid / vermoeidheid

Braken

Verminderde eetlust

Duizeligheid

Diarree

Vaak (waargenomen tussen 1 op 20 en 1 op 10 personen)

Veranderde smaak

Risico's verbonden aan de combinatie van AZD4635 en durvalumab

De combinatie van AZD4635 en durvalumab wordt geëvalueerd in lopende onderzoeken. Het is mogelijk dat de combinatie kan leiden tot bijwerkingen die verband houden met immuunreacties, waarvan bekend is dat ze optreden bij durvalumab. In een lopend onderzoek ontwikkelden twee patiënten diabetes type 1 wanneer AZD4635 werd ingenomen in combinatie met durvalumab.

Tot nu toe overlappende bijwerkingen zijn misselijkheid, vermoeidheid, braken, obstipatie, diarree, verminderde eetlust, maagpijn, uitdroging, spierpijn en depressie. De bijwerkingen kunnen erger of anders zijn dan wanneer de patiënt een van beide geneesmiddelen alleen gebruikt. Patiënten zullen tijdens de therapie nauwlettend worden gevolgd.

Potentieel risico geassocieerd met de combinatie van AZD4635, durvalumab en cabazitaxel

Het is mogelijk dat de combinatie van onderzoeksgeneesmiddelen die in dit onderzoek wordt gebruikt, kan leiden tot een verhoogde ernst en incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan febriele neutropenie - een aandoening die wordt gekenmerkt door koorts en een lager dan normaal aantal neutrofielen in het bloed. Een neutrofiel is een type witte bloedcel dat helpt bij het bestrijden van infecties en als er te weinig neutrofielen zijn, kan het risico op infectie toenemen.

Durvalumab

De meeste van de hieronder genoemde mogelijke bijwerkingen zijn licht tot matig van aard. Sommige bijwerkingen kunnen echter zeer ernstig en levensbedreigend zijn en zelfs de dood tot gevolg hebben. Sommige bijwerkingen hebben geen

behandeling nodig, terwijl andere over het algemeen beter worden met de behandeling. Het is mogelijk dat de patiënt de doses durvalumab moet uitstellen om de bijwerkingen te verbeteren. Voor de behandeling van deze bijwerkingen is mogelijk ook de toediening van geneesmiddelen nodig, zoals steroïden of andere middelen die het immuunsysteem van de patiënt kunnen beïnvloeden en ontstekingen kunnen verminderen.

Bijwerking (en) van Durvalumab

Zeer vaak (waargenomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)

Diarree

Huiduitslag/droge jeukende huid

Buikpijn

Infectie van de bovenste luchtwegen

Hoesten

Koorts

Onderactieve schildklier, wat vermoeidheid of gewichtstoename (hypothyreoïdie) veroorzaakt

Bijwerking (en) van Durvalumab

Vaak (waargenomen bij meer dan 1 op de 100 mensen)

Ontsteking in de longen (pneumonitis)

Overactieve schildklier, wat snelle hartslag of gewichtsverlies kan veroorzaken

Veranderingen in labwaarden in verband met nier- en leverfunctie

Infuusgerelateerde reacties

Pijn in spieren en gewrichten (myalgie)

Longontsteking

Influenza (griep)

Hese stem

Pijn bij het urineren

Nachtzweeten

Schimmelinfectie in de mond (orale candidiasis)

Dentale infecties en infecties van zacht weefsel

Ophoping van vocht, wat zwelling in de benen veroorzaakt

Cabazitaxel

Cabazitaxel is een kankermedicijn dat samen met prednison wordt gegeven. Het is goedgekeurd en goedgekeurd voor de behandeling van mannen met prostaatkanker die is verergerd (gevorderd) na behandeling met andere geneesmiddelen tegen kanker, waaronder docetaxel. De bijwerkingen van cabazitaxel worden vermeld in de voorschrijfinformatie.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Cambridge CB21 -
Cambridge 6GH
GB

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Cambridge CB21 -
Cambridge 6GH
GB

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)

Inclusiecriteria

Leeftijd

1 Deelnemer moet 18 jaar oud zijn op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.

Type deelnemer en ziektekenmerken

2 Histologisch bevestigd adenocarcinoom van de prostaat

* Ziekte moet gemetastaseerd en inoperabel zijn en waarvoor geen genezende interventie beschikbaar is. Deelnemers kunnen alleen een botziekte hebben.

* Deelnemers die zich presenteren met tijdens de behandeling optredende neuro-endocriene differentiatie, maar niet met primaire kleincellige kenmerken,

komen in aanmerking.

3 Bekende castraatresistente ziekte, gedefinieerd als:

- * Testosteroonniveau in het castratiebereik (niveaus <50 ng / dl) vanwege een eerdere en aanhoudende androgeendeprivatie met agonisten of antagonisten van het luteïniserend hormoon-releasing hormoon (LHRH) of bilaterale orchidectomie. Deelnemers moeten progressie van metastasen hebben ontwikkeld na chirurgische castratie of tijdens medische androgeenablatietherapie. Deelnemers die medische castratietherapie met gonadotropine-releasing hormone (GnRH) -analogen krijgen, dienen deze behandeling tijdens deze studie voort te zetten.

4 Bewijs van ziekteprogressie * 6 maanden gedefinieerd door een of meer van de volgende:

- * Progressie zoals gedefinieerd door RECIST v1.1 criteria voor de beoordeling van kwaadaardige weke delen ziekte en lymfeklieren

- * Progressie van botlaesies op botscan van een eerdere of basislijnbeoordeling per PCWG3

- * Stijgende PSA gedefinieerd als ten minste twee opeenvolgende stijgingen in PSA die moeten worden gedocumenteerd over een referentiewaarde (maat 1) die met een tussenpoos van ten minste 1 week is genomen. De eerste stijgende PSA (maatregel 2) moet minimaal 7 dagen na de referentiewaarde worden genomen. Een derde bevestigende PSA-maat is vereist (2e en hoger dan het referentieniveau) om groter te zijn dan de tweede maat en moet ten minste 7 dagen na de 2e maat worden verkregen. Als dit niet het geval is, moet een vierde PSA-maat worden genomen en deze is groter dan de 2e maat. De derde (of vierde) bevestigende PSA moet binnen 4 weken voorafgaand aan deelname aan het onderzoek worden ingenomen.

5 Moet meetbare ziekte hebben:

- * Minstens 1 gedocumenteerde laesie op een botscan of een computertomografie (CT) / magnetische resonantie beeldvorming (MRI) -scan die kan worden gevolgd voor respons is geschikt voor herhaalde metingen

Of

- * Niet-meetbare ziekte moet een meetbare PSA * 1,0 ng / ml hebben als het minimale startniveau voor deelname aan de proef als de bevestigde stijging de enige indicatie is van progressie (met uitzondering van kleincellig carcinoom).

Gewicht

6 Lichaamsgewicht > 30 kg bij screening.

Reproductie

7 Bereidheid om zich te houden aan de specifieke anticonceptie-eisen van de studiebehandeling: Deelnemers moeten chirurgisch steriel zijn of een aanvaardbare anticonceptiemethode gebruiken (gedefinieerd als een mannencondoom in combinatie met zaaddodende middelen) gedurende de studie (vanaf het moment dat ze ICF ondertekenen) en gedurende 12 weken (3 maanden) na de laatste dosis AZD4635 en / of durvalumab en gedurende 24 weken (6 maanden) na de laatste dosis cabazitaxel om zwangerschap bij een vrouwelijke partner te voorkomen. Deelnemers mogen gedurende 24 weken na de behandeling geen sperma doneren of bankieren. Het melden van een eventuele zwangerschap bij de vrouwelijke partner van een deelnemer wordt beschreven in paragraaf 8.3.9.1 van het protocol.

Beenmergreserve en orgaanfunctie

8 Voldoende beenmergreserve en orgaanfunctie zoals aangetoond door alle volgende laboratoriumwaarden:

- * Absoluut aantal neutrofielen (ANC) * $1,5 \times 10^9 / l$
- * Aantal bloedplaatjes * $100 \times 10^9 / l$
- * Hemoglobine * 9,0 g / dl (* 10,0 g / dl voor arm B)
- * Creatinine * $1,5 \times \text{ULN}$ gelijktijdig met creatinineklaring > 50 ml / min (gemeten of berekend met Cockcroft en Gault-vergelijking); bevestiging van de creatinineklaring is alleen vereist als het creatinine > $1,5 \times \text{ULN}$ is.

Aanvullende inclusiecriteria specifiek voor arm B.

11 Adequate orgaanfunctie voor arm B, zoals aangetoond door alle volgende laboratoriumwaarden:

- * AST en / of ALT * $1,5 \times \text{ULN}$
 - * TBL * ULN
 - * TBL * $2,0 \times \text{ULN}$ in het geval van bekend Gilbertsyndroom met normaal direct bilirubine
- 12 Deelnemers aan arm B moeten de volgende eerdere therapie hebben ontvangen:
- * Eerdere docetaxel (taxaan) in hormoonongevoelige of hormoonongevoelige instellingen
 - * Geen eerdere cytotoxische chemotherapie gehad anders dan docetaxel voor prostaatkanker behalve voor estramustine en behalve adjuvante / neo-adjuvante behandeling die > 3 jaar geleden is voltooid.
 - * Eerdere therapie met slechts één NHA's (bijv. Abirateronacetaat of enzalutamide; eerdere apalutamide is niet toegestaan) voor de behandeling van mCRPC in hormoonongevoelige of hormoonongevoelige situaties.
 - * Geschikt zijn om gelijktijdig GCSF te krijgen tijdens alle cycli van cabazitaxel.
 - * Deelnemers die voldoen aan de inclusiecriteria voor arm B zullen bij voorkeur aan die arm worden toegewezen totdat de rekrutering voor die arm is voltooid.

Andere inclusiecriteria

13 Prestatiestatus van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) van 0-1 zonder klinische verslechtering in de afgelopen 2 weken voorafgaand aan de screeningperiode van 28 dagen en waarschijnlijk in staat om ten minste 12 weken behandeling te voltooien.

14 Normotensieve of goed gecontroleerde bloeddruk (BP) (systolisch <150 en diastolisch <90), met of zonder huidige antihypertensieve behandeling. Als er een diagnose of voorgeschiedenis van hypertensie is, moet de deelnemer BP voldoende onder controle hebben met antihypertensiva.

15 Beschikbaarheid van een archieftumormonster. Als er geen archieftumormonster beschikbaar is, is een tumorbiopsie vereist om een **tumormonster te verkrijgen.

16 Deelnemers moeten orale medicatie kunnen slikken en vasthouden (bijv. AZD4635 en / of prednison).

Geïnformeerde toestemming

- 1 In staat om ondertekende geïnformeerde toestemming te geven zoals beschreven in Bijlage A en in staat om te voldoen aan de vereisten en beperkingen vermeld in het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) en in dit protocol
- 2 Verstrekking van ondertekende en gedateerde schriftelijke Facultatieve informatie over genetisch onderzoek geïnformeerde toestemming voorafgaand aan het verzamelen van monsters voor optioneel genetisch onderzoek dat het Genomic Initiative ondersteunt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingscriteria

Deelnemers worden uitgesloten van het onderzoek als een van de volgende criteria van toepassing is:

Medische omstandigheden

- 1 Actieve hersenmetastasen of leptomeningeale metastasen. Deelnemers met hersenmetastasen komen in aanmerking als ze worden behandeld en er is geen bewijs van progressie gedurende ten minste 8 weken nadat de behandeling is voltooid en binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de studie-interventie.
- 2 Er mag geen behoefte zijn aan immunosuppressieve doses systemische corticosteroïden (> 10 mg / dag prednison / equivalent) gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan inschrijving voor het onderzoek. Voor huidig **of eerder gebruik van immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen voor de eerste dosis zijn de volgende uitzonderingen:
- * Intranasale, geïnhaleerde, lokale steroïden of lokale steroïde-injecties (bijv. Intra-articulaire injectie)
 - * Systemische corticosteroïden in fysiologische doses die niet hoger zijn dan 10 mg / dag prednison of het equivalent daarvan
 - * Steroïden als premedicatie voor overgevoeligheidsreacties (bijv. CT-scanpredicatie)
- 3 Deelnemer met een voorgeschiedenis van pneumonitis.
- 4 Voorgeschiedenis van een tweede maligniteit die vordert en / of een actieve behandeling heeft gekregen * 3 jaar vóór de eerste dosis onderzoeksinterventie.
- 5 Zoals beoordeeld door de onderzoeker, elk bewijs van ernstige of ongecontroleerde systemische ziekten, inclusief ongecontroleerde hypertensie, actieve bloedingsdiathese, actieve infectie inclusief hepatitis B, hepatitis C en humaan immunodeficiëntievirus, chronische gastro-intestinale aandoeningen (bijv. De ziekte van Crohn, chronische colitis) , aanhoudende of actieve infectie, symptomatisch congestief hartfalen, ongecontroleerde hypertensie, onstabiele angina pectoris, ongecontroleerde hartritmestoornissen of actieve interstitiële longziekte (ILD). Screening op chronische aandoeningen is niet vereist.
- 6 Creatinineklaring <50 ml / min (berekend met Cockcroft-Gault-vergelijking).

7 Voorafgaande blootstelling aan immuungemedieerde therapie inclusief, maar niet beperkt tot, anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1 en anti-PD-L2 antilichamen, met uitzondering van therapeutische antikankervaccins.

8 Geschiedenis van allogene orgaantransplantatie.

9 Actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuun- of ontstekingsaandoeningen (waaronder inflammatoire darmaandoeningen [bijv. Colitis of de ziekte van Crohn], diverticulitis [met uitzondering van diverticulose], systemische lupus erythematoses, sarcoïdosesyndroom of Wegener-syndroom [granulomatose met polyangiitis, de ziekte van Graves), reumatoïde artritis, hypofysitis, uveïtis, enz.]). De volgende zijn uitzonderingen op dit criterium:

- * Deelnemers met vitiligo of alopecia

- * Deelnemers met hypothyreoïdie (bijv. Na het Hashimoto-syndroom) stabiel op hormoonvervanging

- * Elke chronische huidaandoening die geen systemische therapie vereist

- * Deelnemers zonder actieve ziekte in de afgelopen 5 jaar kunnen worden opgenomen, maar alleen na overleg met de onderzoeksarts

- * Deelnemers met coeliakie die alleen door een dieet worden gecontroleerd

10 Geschiedenis van actieve primaire immunodeficiëntie.

11 Actieve infectie, inclusief tuberculose (klinische evaluatie die klinische geschiedenis, lichamelijk onderzoek en radiografische bevindingen en tuberculoseonderzoek kan omvatten in overeenstemming met de lokale praktijk).

12 Ontvangst van levend verzwakt vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksinterventie.

Aanvullende uitsluitingscriteria specifiek voor arm B: medische aandoeningen

13 Deelnemer met actieve graad * 2 perifere neuropathie

14 Deelnemer met actieve graad * 2 stomatitis

Eerdere / gelijktijdige therapie

15 Elk klein-molecuul, biologisch of hormonaal middel uit een eerder behandelingschema of klinisch onderzoek binnen 21 dagen of 5 halfwaardetijden (welke van de twee korter is) voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksinterventie. Er moeten ten minste 7 dagen zijn verstreken tussen de laatste dosis van een dergelijk middel en de eerste dosis studie-interventie.

Uitzondering: androgeendeprivatietherapie is toegestaan.

16 Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een van de onderzoeksgeneesmiddelen of voor een van de hulpstoffen van het onderzoeksgeneesmiddel, inclusief overgevoeligheid voor polysorbaat-80 indien toegewezen aan cabazitaxel.

17 Nitrosourem of mitomycine C binnen 6 weken na de eerste dosis studie-interventie.

18 Geneesmiddelen op recept of zonder recept of andere producten waarvan bekend is dat ze gevoelige BCRP-, OATP1B1 / 3-, OAT1-, OCT1-, OCT2-, MATE1- en P-gp-substraten zijn of sterke remmers / inductoren van CYP1A2 zijn (zie bijlage I), die niet kunnen worden stopgezet 2 weken voorafgaand aan dag 1 van de dosering en stopgezet gedurende de studie, tot 2 weken na de laatste dosis studie-interventie.

- 19 Uitsluitingscriteria voor arm B: gelijktijdige of geplande behandeling met sterke remmers of sterke inductoren van cytochroom P450 3A4 / 5 (CYP3A4 / 5) zijn uitgesloten (een wash-outperiode van 2 weken is vereist voor deelnemers die al aan deze behandelingen deelnemen) (zie bijlage I).
- 20 Kruidenpreparaten / medicatie zijn niet toegestaan **tijdens het onderzoek. Deze kruidenmedicijnen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, sint-janskruid, kava, ephedra (ma huang), ginkgo biloba, dehydroepiandrosteron, yohimbe, saw palmetto en ginseng. Deelnemers moeten 7 dagen voor de eerste dosis studie-interventie stoppen met het gebruik van deze kruidenmedicijnen. Er kunnen uitzonderingen worden overeengekomen, maar de omstandigheden moeten vooraf worden beoordeeld door de Medische Monitor / AstraZeneca-studiegeneeskundige.
- 21 Voortdurende behandeling met warfarine (Coumadin).
- 22 Grote operatie (exclusief plaatsing van vasculaire toegang) binnen 4 weken na de eerste dosis studie-interventie.
- 23 Radiotherapie met een breed bestralingsveld binnen 4 weken of radiotherapie met een beperkt bestralingsveld voor palliatie binnen 2 weken na de eerste dosis onderzoeksinterventie.

Eerdere / gelijktijdige klinische studie-ervaring

- 24 AZD4635 in de huidige studie (d.w.z. dosering met AZD4635 die eerder in een andere arm in deze studie werd geïnitieerd) of eerdere therapie met AZD4635 of een andere A2AR-antagonist of andere CD73 / CD39-antagonisten.
- 25 Geschiedenis van allogene organen of andere transplantaties, zoals beenmergtransplantatie.
- 26 Met uitzondering van alopecia, alle onopgeloste toxiciteiten van eerdere therapie die hoger zijn dan Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versie 5.0 graad 1 op het moment van aanvang van de onderzoeksbehandeling. Deelnemers met chronische graad 2 onopgeloste toxiciteiten komen mogelijk in aanmerking na overleg met de Medical Monitor / AstraZeneca Study Physician.
- 27 Gelijktijdige inschrijving voor een andere therapeutische klinische proef.
- 28 Gelijktijdige behandeling met een andere adenosine-1-receptor (A1R) -antagonist die het risico op convulsies zou verhogen (bijv. Theofylline, aminofylline).

Diagnostische beoordelingen

29 Een van de volgende cardiale criteria:

- * Gemiddeld gecorrigeerd QT-interval in rust (QTcF) > 470 msec verkregen uit 3 ECG's
- * Alle klinisch belangrijke afwijkingen in ritme, geleiding of morfologie van rust-ECG's, bijv. Volledig linkerbundeltakblok, derdegraads hartblok
- * Alle factoren die het risico op QTc-verlenging of het risico op aritmische voorvallen verhogen, zoals hartfalen, hypokaliëmie, congenitaal verlengd QT-syndroom of familiegeschiedenis van lang QT-syndroom of onverklaarbare plotselinge dood onder de 40 jaar
- * Ejectiefraction <55% of de ondergrens van normaal van de institutionele

standaard, vastgesteld door een echocardiogram of multiple-gated acquisitie (MUGA) die is verkregen in de 6 maanden voorafgaand aan screening. Als er een verandering is opgetreden in de hartstatus van de deelnemer, of als er geen echocardiogram of MUGA is binnen de 6 maanden voorafgaand aan de inschrijving voor het onderzoek, moet dit worden uitgevoerd als onderdeel van de screeningbeoordelingen.

Andere uitsluitingen

30 Oordeel van de onderzoeker dat de deelnemer niet mag deelnemen aan het onderzoek als het onwaarschijnlijk is dat de deelnemer de onderzoeksprocedures, beperkingen en vereisten naleeft.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AZD4635
Generieke naam:	AZD4635
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cabazitaxel
Generieke naam:	Cabazitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	14-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2021
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	EUCTR2020-000209-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04495179

Register

CCMO

ID

NL75405.028.20