

Een fase 1/2-onderzoek gericht op verworven resistentiemechanismen bij patiënten met EGFR-gemuteerd niet-kleincellig longkanker.

Gepubliceerd: 12-07-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Fase 1: • Het bepalen van de maximale getolereerde dosis (MTD) en aanbevolen fase 2 - (RP2D) van BLU-945 als monotherapie en in combinatie met osimertinib • Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BLU-945 als monotherapie en in combinatie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52248

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BLU-945-1101

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Niet-kleincellige longkanker, NSCLC

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Blueprint Medicines Corporation

Overige ondersteuning: Blueprint Medicines Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: EGFR, niet-kleincellige longkanker (NSCLC), procesremming, verkregen resistentie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1

Maximale getolereerde dosis (MTD) wordt berekend met dosisbeperkende toxiciteit

De aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van BLU-945 is gebaseerd op dosisbeperkende toxiciteit, farmacokinetiek, farmacodynamiek en voorlopige gegevens over veiligheid en activiteit tegen kanker.

Algeheel veiligheidsprofiel van BLU-945, zoals beoordeeld aan de hand van het type, de frequentie, de ernst, de timing en de relatie met het studiegeneesmiddel van bijwerkingen (AE's), en veranderingen in vitale functies, elektrocardiogrammen, veiligheidslaboratoriumtests en ECOG-prestatiestatus.

Fase 2

Totaal responspercentage, gedefinieerd als het percentage patiënten die de beste response ervaart van een bevestigde complete respons of een gedeeltelijke response volgens RECIST 1.1

Secundaire uitkomstmaten

Fase 1

- ORR, gedefinieerd als het percentage patiënten dat volgens RECIST 1.1. de

beste response van bevestigde CR or PR ervaart.

- DOR, gedefinieerd als de tijd van de eerste gedocumenteerde respons van CR of PR tot de datum van de eerste gedocumenteerde progressieve ziekte of dood, welke zich het eerste voordoet, door welke oorzaak dan ook
- PK-parameters van BLU-945: Pharmacokinetische parameters die van belang zijn omvatten, indien van toepassing maximale plasmaconcentration van het geneesmiddel (C_{max}), tijd tot maximale plasmaconcentration van het geneesmiddel (T_{max}), tijd van de laatst kwantificeerbare plasmaconcentratie van het geneesmiddel (T_{last}), gebied onder curve van de plasmaconcentratie versus tijd 0 tot het einde van de dosisinterval (AUC_{0-24} for QD and AUC_{0-12} for BID), dalconcentratie (C_{trough}), schijnbaar distributievolume (V_z/F), terminale eliminatie halfwaarde (t^*), schijnbare orale klaring (CL/F), en accumulatie ratio (R). BLU-945 metabolieten kunnen ook worden gemeten.
- Profiel farmacodynamische veranderingen in het GFR signaleringspad biomarkerexpressieniveaus van dual specificity phosphatase (DUSP6) en sprouty RTK signaling antagonist 4 (SPRY4).

Fase 2

- DOR, gedefinieerd als de tijd van de eerste gedocumenteerde respons van CR of PR tot de datum van de eerste gedocumenteerde progressieve ziekte of dood, welke zich het eerste voordoet, door welke oorzaak dan ook
- DCR, gedefinieerd als het percentage patiënten die de beste respons van CR, PR of stabiele ziekte ondervinden volgens RECIST 1.1
- CBR, gedefinieerd als het percentage patiënten die een geconfirmeerde CR or PR, or SD met een duratie van op zijn minst 16 weken ondervinden volgens RECIST

1.1

- PFS, gedefinieerd als de tijd van de eerste dosis van BLU-945 tot de datum van de eerste gedocumenteerde progressieve ziekte of dood, welke zich het eerste voordoet, door welke oorzaak dan ook.
- Totale overleving (OS), gedefinieerd als de tijd van de eerste dosis van BLU-945 tot de datum van de dood door welke oorzaak dan ook
- Tijd tot intracraniële progressie en intracraniële respons in overeenstemming met aangepaste RECIST-criteria
- Algemeen veiligheidsprofiel van BLU-945, zoals beoordeeld aan de hand van het type, de frequentie, de ernst, de timing en de relatie met het studiegeneesmiddel van bijwerkingen (AE's), en veranderingen in vitale functies, elektrocardiogrammen, veiligheidslaboratoriumtests en ECOG-prestatiestatus.
- ECG-parameters geëxtraheerd uit continue 12-leads Holter-opnames voor 25 patiënten in de uitbreidingsfase: de primaire QTc-parameter is QTcF. Secundaire parameters (andere correctiemethoden voor QT, hartslag, PR, QRS en T-golf morfologie) zullen ook worden geëvalueerd.
- Om het PK-profiel van BLU-945 te karakteriseren en blootstelling aan geneesmiddelen te correleren met veiligheidsbeoordelingen, inclusief veranderingen in ECG-intervallen en antitumoractiviteit
- Profileer farmacodynamische veranderingen in de biomarkerexpressieniveaus van het EGFR signaleringspad van fosfatase met dual specificity phosphatase (DUSP6) en sprouty RTK signaling antagonist 4 (SPRY4).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Samengevat, hoewel EGFR TKIs het behandelingsparadigma hebben getransformeerd en de overleving voor gevorderde EGFR-mutante NSCLC hebben verbeterd, zullen vele patiënten die worden behandeld met de momenteel beschikbare EGFR TKIs, waaronder osimertinib, uiteindelijk metastatische laesies ontwikkelen die resistente mutaties bevatten. Aangezien er geen goedgekeurde TKIs zijn voor patiënten met NSCLC met T790M/C797S-resistente mutaties, hebben deze patiënten beperkte behandelingsopties wat resulteert in lethale klinische progressie. BLU-945, een oraal beschikbare EGFR TKI die significante antitumorale farmacologische activiteit in preklinische osimertinib-resistente modellen heeft aangetoond, heeft het potentieel om aan deze on vervulde klinische behoefte te voldoen.

Doel van het onderzoek

Fase 1:

- Het bepalen van de maximale getolereerde dosis (MTD) en aanbevolen fase 2 - (RP2D) van BLU-945 als monotherapie en in combinatie met osimertinib
- Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BLU-945 als monotherapie en in combinatie met osimertinib

Fase 2

- Het beoordelen van de antikankeractiviteit (ORR) van BLU-945 tijdens de RP2D als monotherapie en in combinatie met osimertinib in patiënten met NSCLC met EGFR mutaties

Onderzoeksopzet

Fase 1

Het eerste cohort patiënten zal een startdosis van 25 mg BLU-945 eenmaal dagelijks als monotherapie (Deel 1A) of in combinatie met osimertinib (Deel 1B) ontvangen. Om het aantal patiënten dat behandeld wordt met potentiële subtherapeutische dosisniveaus te beperken zal de studie in eerste instantie gebruik maken van een cohort grootte van 1-3 patiënten en de stapsgewijze verhoging van de dosis tussen de cohorten zal tot 10% zijn om de maximaal getolereerde dosis (MTD) en de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van BLU-945 te bepalen die in fase 2 zal worden gebruikt.

Fase 2

Alle patiënten ingeschreven in de BLU-945 monotherapie uitbreidingsgroepen zullen worden behandeld met BLU-945 via de RP2D en het schema in Deel 1A en zullen worden ingeschreven in een van de 3 uitbreidingsgroepen op basis van hun

EGFR mutatie profiel.

Alle patiënten ingeschreven in de BLU-945 met osimertinib uitbreidingsgroep zullen worden behandeld met BLU-945 en osimertinib via de RP2D en het schema in Deel 1B.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Orale toediening van BLU-945 capsules of tabletten als monotherapie of in combinatie met osimertinib.

Inschatting van belasting en risico

Resultaten van de GLP-conforme 28-daagse toxicologische studie met herhaalde dosering bij ratten en apen, de cardiovasculaire elektrocardiogram (ECG)-beoordeling in de GLP-conforme 28-daagse toxicologische studie met herhaalde dosering bij apen en andere toxicologische studies informeren de klinische programma van potentiële risico's voor de mens in de FIH-studie. Zoals beschreven in paragraaf 2.3.1.2, waren de belangrijkste bevindingen van deze onderzoeken epitheliale veranderingen in het maagdarmkanaal, effecten op voortplantingsweefsels en toegenomen ontsteking. Daarnaast werd hersenbloeding waargenomen bij mannelijke ratten bij blootstellingen die 86 tot 100 maal hoger waren dan de verwachte startdosis van 25 mg in het huidige klinische onderzoek. Genotoxiciteitsonderzoeken suggereren geen risico dat BLU-945 schade aan desoxyribonucleïnezuur (DNA) of chromosomen veroorzaakt. Niet-klinische farmacologie suggereert een laag potentieel voor verlenging van het QT-interval. Fototoxische effecten van BLU-945 zijn momenteel niet bekend.

Er zijn ook risico's geassocieerd met de studieprocedures:

- Bloedafname kan resulteren in een beetje pijn en/of blauwe plekken. Infectie, zenuwschade, overmatig bloeden, klonteren en flauwvallen zijn ook mogelijk.
- ECG: de plakkertjes kunnen wat roodheid of irritatie veroorzaken.
- Tumor biopsie kan pijn, bloeding infectie, littekenvorming op de plaats van de biopsie, accidentele schade aan een nabijgelegen orgaan (zeldzaam) en pneumothorax (als een longbiopsie wordt uitgevoerd) veroorzaken.
- CT-scan kan claustrofobie veroorzaken en een heel CT-scan kan claustrofobie veroorzaken en een iets hoger risico op het ontwikkelen van kanker als gevolg van de blootstelling aan straling. De geïnjecteerde contrastmiddelen kunnen leiden tot een gevoel van warmte, een vreemde smaak, voorbijgaande misselijkheid. Mogelijke risico's van de injectie zijn allergische reacties, pijn of zwelling op de injectieplaats, schade aan organen, huiduitslag, ernstige reactie (soms) en levensbedreigende reactie (zelden; bijv. moeite met ademen, verlaging van de bloeddruk).
- MRI kan claustrofobie veroorzaken en maakt harde bonkende geluiden. De geïnjecteerde contrastmiddelen kunnen leiden tot een gevoel van warmte, een vreemde smaak, voorbijgaande misselijkheid. Mogelijke risico's van de injectie zijn allergische reacties, pijn of zwelling op de injectieplaats, schade aan

organen, huiduitslag, ernstige reactie (soms) en levensbedreigende reactie (zelden; bijv. moeite met ademen, verlaging van de bloeddruk).

Andere risico's:

- Doordat het fototoxiciëit risico niet bekend is moeten patiënten beschermende kleding dragen en zonnebrandcrème aanbrengen wanneer ze buiten zijn om zo directe blootstelling aan de zon te voorkomen terwijl ze BLU-945 ontvangen en 1 week erna.

Niet-klinische farmacologische studies ondersteunen het potentieel voor klinisch voordeel, in de vorm van selectieve en krachtige remming van het EGFR-signaleringspad, evenals antitumoractiviteit, inclusief intracraniële activiteit, in een populatie met onvervulde medische behoeften van patiënten met tumoren die EGFR-resistentiemutaties dragen.

Over het geheel genomen duiden de resultaten van de beschreven niet-klinische toxicologische en farmacologische onderzoeken op een aanvaardbaar baten/risicoprofiel om de klinische evaluatie van BLU-945 als enige stof of in combinatie met osimertinib mogelijk te maken.

Contactpersonen

Publiek

Blueprint Medicines Corporation

Sidney Street 45
Cambridge, MA 02139
US

Wetenschappelijk

Blueprint Medicines Corporation

Sidney Street 45
Cambridge, MA 02139
US

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. ≥ 18 jaar bij het tekenen van het geïnformeerde toestemmingsformulier.
2. Pathologisch bevestigde, definitief gediagnosticeerde, metastatische NSCLC met een activerende EGFR-mutatie.
3. Eerder ten minste 1 EGFR-gerichte TKI ontvangen met activiteit tegen de T790M mutatie, zoals osimertinib.
 - a. Fase 1 Deel 1B en Fase 2 Groep 4: patiënten moeten progressieve ziekte doorgemaakt hebben terwijl ze osimertinib gebruikten, konden een eerdere dosis van dagelijks 80 mg osimertinib verdragen en doorgaan met het gebruik van osimertinib wordt als het beste voor de patiënt gezien door de onderzoeker. Patiënten die gestopt zijn met osimertinib zijn mogelijk toelaatbaar indien niet meer dan 6 weken verstreken zijn tussen het stoppen met eerdere osimertinib en het vervolg van osimertinib bij de studie.
4. Tumormutatie profiel lokaal bepaald via een door de sponsor goedgekeurde testmethodologie (NGS heeft de voorkeur en is vereist bij Fase 2), waarbij gebruikt wordt gemaakt van tumorweefsel (idealiter van een progressieve laesie) en/of ctDNA in plasma. Bij voorkeur dienen de stalen voor Fase 1 die voor analyse worden gebruikt te worden verkregen tijdens of na ziekteprogressie op de laatst ontvangen EGFR-gerichte TKI. Voor Fase 2 dient het voorbehandeling tumorstaal tijdens of na ziekteprogressie op de laatst ontvangen EGFR-gerichte TKI.
 - a. Dosisescalatie Fase 1 Delen 1A en 1B: Op elk dosisniveau kunnen er slots worden gereserveerd voor patiënten met mutaties van belang.
 - b. BLU-945 monotherapie uitbreiding (Fase 2 Groep 1, Groep 2 en Groep 3): patiënten moeten NSCLS hebben met EGFR T790M and C797S mutatie (Groep 1); EGFR T790M, maar niet C797S (Groep 2); or EGFR C797S, maar niet T790M (Groep 3).
 - c. BLU-945 met osimertinib uitbreiding (Fase 2 Groep 4): Plekken kunnen gereserveerd worden voor patiënten met mutaties van belang, maar ten minste 12 plekken worden toegewezen aan patiënten met NSCLC die EGFR T790M en C797S mutaties bevatten.
5. Voorbehandeling tumorstaal (hetzij een archief staal of een staal verkregen door een voorbehandelingsbiopsie) ingediend voor centrale analyse. Bij voorkeur

- dienen de stalen voor Fase 1 die voor analyse worden gebruikt te worden verkregen tijdens of na ziekteprogressie op de laatst ontvangen EGFR-gerichte TKI. Voor Fase 2 dient het voorbehandeling tumorstaal tijdens of na ziekteprogressie op de laatst ontvangen EGFR-gerichte TKI. Patiënten die geen passend archiefweefsel beschikbaar hebben, bij wie een biopsie niet als veilig en/of medisch haalbaar wordt beschouwd, kunnen worden besproken met de onderzoeksmonitor en kunnen per geval worden goedgekeurd voor inschrijving.
6. Patiënten in Fase 1 Deel 1A die zijn ingeschreven met doses die naar verwachting zullen resulteren tot effectieve blootstellingsniveaus (naar verwachting ≥ 100 mg q.d., maar kunnen door de sponsor worden gewijzigd op basis van nieuwe PK en klinische data) moeten toestemming geven voor het ondergaan van een biopsie tijdens de behandeling die gebruikt wordt voor centrale indiening van een tumormonster. Na goedkeuring van de sponsor kan biopsie tijdens de behandeling worden weggelaten voor patiënten voor wie de onderzoeker van mening is dat biopsie niet veilig en/of haalbaar is. Het verzamelen van deze tumorstalen kan worden stopgezet voor een bepaalde dosis-escalatiecohorten of uitbreidingsgroepen als de sponsor vaststelt dat er voldoende gegevens zijn verkregen.
7. Fase 2 uitbreidingsgroepen: Patiënt heeft tenminste 1 meetbaar doellaesie dat evalueerbaar is met RECIST 1.1, beoordeeld door de onderzoeker.
8. Is in staat om een orale medicatie door te slikken
9. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) is 0-1.
10. Stemt toe om contraceptie te gebruiken volgens het protocol en de lokale wetgeving zoals beschreven in sectie 5.4.2.
11. Patiënt of wettelijke voogd geeft geïnformeerde toestemming om deel te nemen aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Tumor omvat alle andere bekende wijziging in de drijvers (inclusief maar niet beperkt tot EGFR exon 20 insertie of pathologische abnormaliteiten van KRAS, BRAF V600E, NTRK1/2/3, HER2, ALK, ROS1, MET, or RET).
2. NSCLC met gemengd histologie of een tumor met histologische transformatie (NSCLC naar kleincellige longkanker cancer [SCLC], SCLC naar NSCLC of epitheliale naar mesenchymale transitie).
3. Kreeg de volgende antikankertherapie:
 - a. EGFR-gerichte TKI binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Opmerking: voor patiënten in Fase 1 Deel 1B en Fase 2 Groep 4 is geen wash-outperiode van osimertinib vereist.
 - b. Elke immunotherapie of andere antilichaamtherapie (inclusief EGFR-gerichte antilichamen of bispecifieke antilichamen) binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (immuungerelateerde toxiciteiten moeten zijn verdwenen tot < Graad 2 voordat met BLU-945 wordt begonnen).
 - c. Elke andere systemische antikankertherapie binnen 14 dagen of 5

halfwaardetijden voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, afhankelijk van wat de kortste is, maar met een minimum van 7 dagen onder alle omstandigheden. BLU-945 kan binnen deze wash-outperiodes worden gestart als de onderzoeker dit als veilig en in het belang van de patiënt beschouwt, met voorafgaande goedkeuring van de sponsor.

d. Radiotherapie van een groot veld of met inbegrip van een vitaal orgaan (inclusief radiotherapie van de hele hersenen of stereotactische radiochirurgie van de hersenen) binnen 14 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. De deelnemer kreeg binnen 7 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel radiotherapie op een afocale plaats van de ziekte die geen vitaal orgaan (zoals een ledemaat) omvatte.

4. Metastasen van het centrale zenuwstelsel (CZS) of compressie van het ruggenmerg die gepaard gaan met progressieve neurologische symptomen of die een verhoogde dosis corticosteroïden vereisen om de ziekte van het CZS onder controle te houden. Als een patiënt corticosteroïden nodig heeft voor de behandeling van CZS-ziekte, moet de dosis stabiel zijn geweest gedurende de 2 weken voorafgaand aan de behandeling. Asymptotisch CZS en leptomeningeale ziekte zijn toegestaan en moeten, indien meetbaar, als doellaesies worden vastgelegd.

5. Een van de volgende abnormaliteiten in de meest recente laboratorium tests voor de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (dat wil zeggen cyclys 1 dag 1 [C1D1] of screening):

a. absoluut aantal neutrofielen (ANC) $< 1,0 \times 10^9 / L$

b. Aantal bloedplaatjes $< 75 \times 10^9 / L$

c. Hemoglobine ≤ 8.0 g/dL (rode bloedceltransfusie en erytropoëetine mogen worden gebruikt om minimaal 8.0 g/dL te bereiken, maar deze moeten minimaal 2 weken voor de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel zijn worden toegediend).

d. aspartaataminotransferase (AST) of alanine aminotransferase (ALT) $> 3x$ van de bovenste limiet van het normaal (ULN) als er geen lever metastasen aanwezig zijn; $> 5x$ ULN als er lever metastasen aanwezig zijn.

e. totale bilirubine $> 1,5 \times ULN$; $> 3 \times ULN$ in de aanwezigheid van de ziekte van Gilbert.

f. geschatte (Cockcroft-Gault formule, bijlage 1) of gemeten creatine klaring < 40 ml/min

g. internationale genormaliseerde ratio (INR) $> 2,3$ of prothrombine tijd (PT) > 6 seconden boven de controle of een patiënten specifieke INR of PT abnormaliteit dat als klinisch relevant wordt gevonden door de behandelde onderzoeker en/of een toegenomen risico voor bloedingen in deze individuele patiënt.

6. Bekende intracraniale bloeding en/of bloedingdiathesen

7. Klinische actieve aanhoudende interstitiële longziekte (ILD) of een ethologie, inclusief medicijn-geïnduceerde ILD en straling pneumonitis binnen 28 dagen voor de initiatie van de onderzoeksbehandeling. Patiënten met eerdere ILD geassocieerd met klinische afgewikkelde COVID-19 infectie kunnen worden ingeschreven na bespreking met en goedkeuring van de medische monitor.

8. Elke onopgeloste toxiciteit van eerdere behandeling die groter is dan de

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) graad 1 of die niet

zijn teruggekeerd naar de basisniveaus tijdens de start van de studie.

Uitzonderingen omvatten alopecia en vermoeidheid en andere toxiciteiten waarvan gedacht wordt dat ze geen risico vormen voor de patiënt zijn veiligheid na bespreking met en goedkeuring van de medische monitor.

9. Gemiddelde QT intervak in rust gecorrigeerd met behulp van de Fridericia*s formule ($QTcF$) > 450 msec, een geschiedenis van een verlengd QT-syndroom of Torsades de pointes of een familiegeschiedenis van verlengd QT-syndroom.

10. Klinisch significante ongecontroleerde cardiovasculaire ziekte omvattend congestief hartfalen graad III of IV volgens de New York Heart Association classificatie, myocardiaal infarct of onstabiele angina binnen de afgelopen 6 maanden, ongecontroleerde hypertensie of klinisch significante ongecontroleerde hartritmestoornissen, inclusief brady hartritmestoornissen dat een QT-verlenging kan veroorzaken (bv. type II tweedegraads hartblok of een derdegraads hartblok).

11. Geschiedenis van een andere primaire maligniteit (anders dan volledig verwijderden carcinomen in site) dat gediagnostiseerd is of therapie vereiste binnen 2 jaar voor de initiatie van de onderzoeksbehandeling. Na bespreking met de sponsor kunnen de volgende categorieën van patiënten met voorafgaande maligniteiten in aanmerking komen voor deelname:

a. patiënten met een voorafgaande maligniteit die alle antikankerbehandelingen hebben voltooid ten minste 2 jaar van tevoren en die geen tekenen van een resterende ziekten van de voorafgaande maligniteit bij registratie

b. patiënten die een andere maligniteit hebben (geen longkanker) die klinisch stabiel is en geen tumor-gerichte behandeling vereist (voorbeelden zijn, maar zijn niet beperkt tot: compleet gereseceerd basaal cel carcinoom en plaveiselcelcarcinoom van de huid), curatief behandelde prostaatkanker, borstkanker en vroege maagkanker genezen door endoscopische mucosale resectie of endoscopische submucosale dissectie.

12. Actieve ongecontroleerde infectie (viraal, bacterieel of schimmel) of actieve tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C, AIDs-gerelateerde ziekte of bekende COVID-19 infectie. Gecontroleerde infecties, inclusief HIV en *genezen* hepatitis C (geen actieve koorts, geen tekenen van systemisch inflammatoir responssyndroom) die stabiel zijn op anti-virale behandeling en geschikt kunnen zijn als het voordeel/risico wordt gerechtvaardigd en de sponsor toestemming geeft.

13. Dosisescalatie (Deel 1A en 1B): Heeft neutrofiel of bloedplaatjes groefactor ondersteuning ontvangen binnen 14 dagen van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel

14. Vereist behandeling met een verboden medicijn of kruiden remedie (zoals beschreven in bijlage 2) die tenminste 2 weken voor de start van de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel niet kan worden gestopt. BLU-945 mag worden gestart binnen 14 dagen of 5 halfwaarden van deze therapieën als de onderzoeker het veilig en in het belang van de patiënt vindt met voorafgaande goedkeuring van de sponsor.

15. Grote chirurgische procedure binnen 14 dagen van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (procedures zoals centrale veneuze katheter plaatsing, tumor naald biopsie en voedingsbuis plaatsing worden geniet als grote

chirurgische procedures gezien).

16. Niet bereid of is niet in staat om te voldoen aan de geplande bezoeken, plan voor medicijntoediening, laboratorium test of andere studieprocedures en studiebeperkingen.

17. Patiënt is een vrouw die niet postmenopauzaal of chirurgisch steriel is en niet bereid is om zich te onthouden van geslachtsgemeenschap of zeer actieve anticonceptie te gebruiken tijdens de periode van het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel en voor tenminste 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel OF is een man die niet chirurgisch steriel is en niet bereid is om zich te onthouden van geslachtsgemeenschap of het toepassen van zeer effectieve contraceptie tijdens de periode van het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel en voor tenminste 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Raadpleeg sectie 5.4.2 voor acceptabele anticonceptiemethoden.

18. Patiënt is een zwangere vrouw, zoals gedocumenteerd door een serum beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) zwangerschapstest consistent met zwangerschap, verkregen binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Vrouwen met β -hCG-waarden die binnen het bereik liggen voor zwangerschap, maar niet zwanger zijn (false-positives) kunnen worden ingeschreven met schriftelijke toestemming van de Sponsor nadat zwangerschap is uitgesloten. Vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen (als gedefinieerd in sectie 5.4.2) vereisen geen serum- β -hCG-test.

19. Patiënt geeft borstvoeding

20. Bekende hypersensitiviteit voor BLU-945 of de ingrediënten van BLU-945.

21. Elke eerdere of huidige klinisch significante ziekte, medische conditie, chirurgische geschiedenis, fysieke bevinding of laboratorium abnormaliteit die volgende de onderzoeker of de sponsor de veiligheid van de patiënt kan beïnvloeden, de absorptie, verdeling, metabolisme of excretie van het onderzoeksgeneesmiddel kan beïnvloeden of de beoordeling van de studieresultaten in gevaar kan brengen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 03-03-2022
Aantal proefpersonen: 6
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: BLU-945
Generieke naam: N/A
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Osimertinib
Generieke naam: Tagrisso
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-07-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 11-12-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 04-01-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 10-02-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO

Datum:	27-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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

EUCTR2020-005822-27-NL

NCT04862780

NL77262.031.21