

Osimertinib en combinación con Savolitinib en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, con mutación EGFRm positivo y MET positivo después de un tratamiento con Osimertinib.

<b>Estado</b> Reclutando	<b>Tipo de Participantes</b> Población especialmente vulnerable , Pacientes	<b>Rangos de Edad</b> Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
<b>Género</b> Ambos	<b>Fases</b> Fase II	<b>Participantes esperados</b> 172
<b>Resultados</b> Sin resultados	<b>Bajo nivel intervención</b> No	<b>Enfermedad rara</b> No

## Información

### Identificador

2018-003012-51

### Enfermedad investigada

Cáncer de pulmón no microcítico

### Título Científico

Ensayo fase II, de un solo brazo, para evaluar la eficacia de Osimertinib en combinación con Savolitinib en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, con mutación EGFRm positivo y MET positivo, que hayan progresado después de un tratamiento con Osimertinib (ensayo SAVANNAH).

### Justificación

Existe una importante necesidad clínica no satisfecha en los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutación positiva del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRm ) tras la progresión mientras recibían tratamiento con un inhibidor de la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (ITC EGFR). La resistencia al uso de primera/segunda línea del ITC del EGFR de tercera generación, como osimertinib, es un problema clínico de reciente aparición. Se trata de un ensayo de fase II, de un solo grupo, para investigar la eficacia de Osimertinib (80 mg) administrado por vía oral con savolitinib (600 mg 1 v/d si el peso corporal en la selección es >55 kg y 300 mg 1 v/d si el peso corporal en la selección es ≤55 kg) en pacientes con CPNM, EGFRm y MET , localmente avanzado o metastásico, que han presentado progresión después del tratamiento con osimertinib. Los pacientes serán asignados a las poblaciones de análisis y a las poblaciones diagnósticas (confirmadas centralmente mediante hibridación in situ con fluorescencia [FISH], confirmadas centralmente mediante IHQ y todos los pacientes) antes de realizar ningún análisis. Los pacientes incluidos

mediante secuenciación de última generación (SUG) local, pero que no se confirmaron posteriormente mediante FISH o IHQ se incluirán en la población diagnóstica de todos los pacientes además de los confirmados centralmente mediante FISH y/o IHQ.

Todos los pacientes considerados aptos comenzarán el tratamiento el día 1 con osimertinib savolitinib. El tratamiento continuará una vez al día en ciclos de 28 días hasta que se produzca progresión objetiva de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento o cumplimiento de otro criterio de retirada. El objetivo principal de este ensayo es determinar la eficacia de savolitinib en combinación con osimertinib en estos pacientes.

---

### Objetivo Principal

Determinar la eficacia de savolitinib en combinación con osimertinib en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, con mutación EGFRm positivo y MET positivo (determinado centralmente mediante FISH), que hayan progresado con osimertinib.

---

### Variables de Evaluación Primaria

Tasa de respuestas objetivas basada en la valoración del investigador conforme a los criterios RECIST 1.1.

---

### Momentos temporales de evaluación primaria

El análisis principal de la tasa de respuestas objetivas se realizará cuando todos los pacientes hayan tenido la oportunidad de recibir tratamiento durante 6 meses. El análisis final de la tasa de respuestas objetivas se realizará cuando el 70% de los pacientes hayan progresado o fallecido, o 18 meses después de la inclusión del último paciente (lo que ocurra antes).

---

### Objetivo Secundario

Determinar la eficacia de savolitinib en combinación con osimertinib en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, con EGFRm+ y MET+ (evaluados centralmente mediante FISH y confirmados por inmunohistoquímica en todos los pacientes), que hayan progresado con osimertinib

-Valorar el impacto de savolitinib y osimertinib en los síntomas relacionados con la enfermedad y la calidad de vida relativa a la salud en esta población (en pacientes con mutación MET+ según FISH, con mutación MET+ según inmunohistoquímica, y en todos los ptes)

-Evaluar la farmacocinética de osimertinib y savolitinib en esta población de pacientes (todos los pacientes)

-Evaluar el ratio de aclaramiento del ADN circulante tumoral después de un tto con osimertinib y savolitinib en esta población de pacientes (en pacientes con mutación MET+ según FISH, con mutación MET+ según inmunohistoquímica, y en todos los pacientes).

-Evaluar la seguridad y tolerabilidad de savolitinib en combinación con osimertinib

---

### Variables de Evaluación Secundaria

Tasa de respuestas objetivas valorada por el investigador conforme a los criterios RECIST 1.1

Supervivencia libre de progresión (SLP) valorada por el investigador conforme a los criterios RECIST 1.1

Supervivencia global

Duración de la respuesta

Cambio porcentual en el tamaño del tumor valorada por el investigador conforme a los criterios RECIST 1.1

Cambio significativo desde el momento basal en EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13.

Concentración en plasma de osimertinib, savolitinib y sus metabolitos. Tolerancia total en mutaciones EGFR y 6 semanas después del inicio del tratamiento (porcentaje y cambio absoluto desde el momento basal en frecuencia alélica de la mutación EGFR). - AAs, AAGs y tasa de retirada debido a AAs.

---

Química clínica / hematología incluyendo test de función hepática.  
Ecocardiogramas, ECGs y signos vitales incluyendo presión sanguínea y frecuencia cardiaca.

### Momentos temporales de evaluación secundaria

Tasa de respuestas objetivas y SLP, cada 6 sem después del inicio del tto hasta C7, después cada 8 sem hasta progresión de enfermedad

Seguimiento de supervivencia cada 12 sem

EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13: basal, QLQ-C30 cada 4 sem después de inicio del tto, QLQ-LC13 semanal después de inicio de tto en C1 y C2, después cada 4 sem desde C3, y 7 días después de retirada

Concentraciones de plasma: C1 y C2 en día 1 antes de dosis, 1 y 3 h después de dosis, día 1-C3, 6 y 11, v de retirada

EGFR: Antes de dosis día 1-C1, C1 días 8, 15, 22; C2 día 1, después en momento de cada scanner RECIST 1.1.

AAs, signos vitales, ECGs, análisis de seguridad de lab en cada visita (cada 7 durante C1, cada 28 durante tto (MUGA/Ecocardiograma cada 12 sem), 7 días después de última dosis, el día 28 de seguimiento)

### Criterios de Inclusión

- Pacientes de 18 años o más de cualquier género
- CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación EGFR+ confirmado histológicamente o citológicamente albergando una mutación EGFR conocida asociada con la sensibilidad al inhibidor de la tirosina kinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico.
- Progresión de la enfermedad documentada radiológicamente tras el tratamiento con osimertinib (no es necesario que osimertinib sea el tratamiento más reciente)
- Amplificación/elevada expresión de MET determinada por FISH (central), Immunohistoquímica (central) o NGS (local), testados en muestras obtenidas de tejido tumoral después de una progresión con tratamiento previo de osimertinib
- La muestra de tejido biopsiado disponible para el análisis de MET o la muestra adicional de tejido opcional recogida para el análisis central tiene que cumplir los siguientes requisitos: obtenida durante los 2 años desde el envío para el análisis de MET, suficiente tejido para alcanzar el mínimo requerimiento tisular definido en el manual de laboratorio en vigor.
- Al menos 1 lesión, no irradiada previamente, no biopsiada durante el periodo de selección, que pueda ser medida apropiadamente en el momento basal como  $\geq 10$  mm en el diámetro mayor (excepto nódulos linfáticos, que deben tener un eje corto  $\geq 15$  mm) con TC o RM que son los métodos preferidos para valoraciones precisas repetidas. -Haber recibido al menos 1 y no más de 3 líneas de tratamiento previas (puede incluir tratamiento experimental) en la lesión localmente avanzada / metastásica.
- No más de una línea de régimen de tratamiento previo de quimioterapia
- Es aceptable un régimen de tratamiento de quimioterapia incluyendo muerte celular programada -1 (PD1) o un agente asociado 1 a la muerte celular programada (PDL1), siempre que no sea la línea de tratamiento más reciente.
- No se aceptan más de 2 líneas de tratamiento previas que contengan EGFR-TKI
- Función hematológica adecuada, definida como:
  - Recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1500$   $\mu$ L
  - Hemoglobina  $\geq 9$  g/dL (sin transfusiones las 2 semanas anteriores)
  - Plaquetas  $\geq 100.000$   $\mu$ L (sin transfusión los 10 días anteriores)
- Función hepática adecuada:
  - ALT, AST  $\leq 2,5$  LSN (Límite superior de la normalidad) con una bilirrubina total  $\leq$  LSN
- Bilirrubina total  $>$  LSN a  $\leq 1,5$  x LSN con ALT y AST  $\leq$  LSN
- Función renal adecuada  $\mu$  creatinina  $<$  1,5 veces el LSN institucional o una tasa de filtración glomerular  $\geq 50$  mL/min. Solo se requerirá confirmación del aclaramiento de la creatinina cuando la creatinina sea  $>$  1,5 veces el LSN.
- Parámetros de coagulación adecuados  $\mu$  INR  $<$  1,5 x LSN y tiempo de activación de la tromboplastina parcial  $<$  1,5 x LSN a no ser que los pacientes estén recibiendo tratamiento anticoagulante que afecte a estos parámetros.
- Son elegibles los pacientes con trombo tumoral conocido o trombosis venosa profunda si son clínicamente

estables o han recibido heparina de bajo peso molecular durante 2 semanas o más.

- Estado funcional según ECOG/WHO de 0 ó 1 sin deterioro durante las 2 semanas previas y una esperanza de vida mínima de 12 semanas.
- Mujeres potencialmente fértiles deberán usar métodos anticonceptivos de alta eficacia y tener un test de embarazo negativo.
- Hombres con parejas que sean mujeres potencialmente fértiles deberán estar dispuestos a usar métodos anticonceptivos de barrera durante el ensayo y los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento del ensayo.

## Criterios de Exclusión

Toxicidades no resueltas de algún tto previo <grado 1 CTCAE al inicio del tto del ensayo excepto alopecia, y neuropatía relacionada con tto de platino previo de grado 2

A criterio del investigador, enfermedad gastrointestinal activa u otra condición que pueda interferir significativamente con la absorción, distribución, metabolismo, o excreción de tto oral (p. ej. Úlcera, náuseas incontroladas, vómitos, diarrea de grado  $\geq 2$ , absorción intestinal insuficiente o resección de intestino significativa previa

Cualquiera de las sig enfermedades cardiacas actuales o en los últimos 6 meses:

-Angina de pecho inestable

-Fallo cardiaco congestivo (NYHA Grado  $\geq 2$ ) -Infarto agudo de miocardio

-Apoplejía o ataque isquémico transitorio

Hipertensión no controlada (BP  $\geq 150/95$  mmHg a pesar de terapia médica)

Intervalo medio QT en reposo correcto (QTcF)  $>470$  msec para mujeres y  $>450$  msec para hombres en la selección, obtenidos en 3 ECGs utilizando el valor QTcF derivado mediante equipo de ECG clínico para selección

Cualquier factor que pueda incrementar el riesgo de prolongación de la QTcF o el riesgo de acontecimientos de arritmias como fallo cardiaco, hipocaliemia crónica no corregible con suplementos, síndrome de QT largo congénito o familiar, antecedentes familiares de muerte súbita de causa desconocida antes de los 40 años de edad en familiares de 1er grado o cualquier medicación concomitante que se conozca prolonga el intervalo de QT y cause taquicardia ventricular

-Cualquier trastorno importante en el ritmo, conducción o morfología en el ECG en reposo, ej. bloqueo fascicular anterior y fascicular posterior, bloqueo cardiaco de 3er grado, bloqueo cardiaco de 2do grado, intervalo P-R  $>250$  mseg.

-Síndrome coronario agudo

-Radioterapia de campo amplio (incluyendo radiosótopos terapéuticos como el strontium 89) administrado  $\geq 28$  días, o radiación de campo limitado para la paliación  $\geq 7$  días antes del inicio del tto del ensayo, o no haberse recuperado de los efectos secundarios de esta terapia

-Cirugía mayor en los 28 días o menor en los 7 días desde el comienzo del tto del ensayo

-Evidencia de enfermedades sistémicas graves o no controladas, incluyendo trasplante renal, diatesis de sangrado activo o hipertensión no controlada, que a juicio del investigador hacen que no sea recomendable que el pte participe

-Hepatitis B o C activa

-Infección activa grave conocida ej. Tuberculosis o virus de inmunodeficiencia humana

-Presencia de otros canceres activos, o antecedentes de tto para cáncer invasivo en los últimos 5 años. Son elegibles los ptes con cáncer de estadio I que hayan recibido tto local definitivo al menos en los 3 años previos, y se considera poco probable que se repita. Son elegibles todos los ptes con carcinoma previamente tratados in situ (ej, no invasivo), como son los ptes con antecedentes de cáncer de piel no melanoma

-Compresión de la médula espinal o metástasis cerebral menos asintomáticos, estables y que no requieran esteroides al menos en las 2 semanas previas al inicio del tto del ensayo

-Antecedentes de ILD, ILD inducida por medicamentos, neumonitis por radiación que haya requerido tto con esteroides, o cualquier evidencia de ILD activa clínicamente

-Reserva inadecuada de la médula ósea o función de los órganos diagnosticada por cualquiera de los siguientes valores de laboratorio:

Recuento absoluto de neutrófilos  $<1,5 \times 10^9/l$

Recuento de plaquetas  $< 100 \times 10^9/l$

Hemoglobina  $<90$  g/l

-Tto previo o actual con inhibidor de la tirosina kinasa EGFR de 3ª generación distinto a osimertinib.

-Tto previo o actual con savolitinib u otro inhibidor de MET (ej. foretinib, crizotinib, cabozantinib, onartuzumab,

capmatinib)

-Ptes que hayan recibido tto >= 4 líneas de tto sistémico para CPNM

-Cualquier quimioterapia citotóxica, agentes de investigación u otros medicamentos para el cáncer para el tto del CPNM avanzado de un régimen de tto o ensayo clínico previo en los 14 días anteriores a la 1ra dosis del tto del ensayo, con la excepción de osimertinib en monoterapia que podría continuar ininterrumpidamente durante la selección

-Ptes que estén recibiendo en la actualidad (o que no puedan dejar de recibir antes de la primera dosis del tto del ensayo) medicamentos o complementos herbarios conocidos como inductores fuertes o inhibidores fuertes de CYP3A4, inhibidores fuertes de CYP1A2, o sustratos CYP3A4 que tengan un rango terapéutico estrecho, durante las 2 semanas de la primera dosis del tto del ensayo (3 semanas para hierba de San Juan)

-No está permitida la Warfarina (si está permitida la heparina de bajo peso molecular)

-Participación en otro ensayo clínico con un citotóxico, producto en investigación (PI), u otro tto contra el CPNM si se ha recibido algún PI de ese ensayo en los 14 días antes de la primera dosis del tto del ensayo

-Hipersensibilidad conocida a los excipientes activos o inactivos de osimertinib o savolitinib o a medicamentos con estructura o clase química similar

## Calendario

(Última actualización: 11/07/2019)

<b>Autorización</b> <b>16/05/2019</b>	<b>Inicio de Ensayo</b> <b>05/07/2019</b>	<b>Inclusión Primer Paciente</b> <b>No aportado</b>	<b>Interrumpido</b> <b>No aportado</b>	<b>Reiniciado</b> <b>No aportado</b>
--	--	--	---	---

<b>Fin de reclutamiento</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin prematuro (España)</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin prematuro (Global)</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin del ensayo en España</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin del ensayo global</b> <b>No aportado</b>
---	---	---	---	--

## Promotor

**AstraZeneca AB Suecia**

Södertälje SE 151 85 Södertälje

---

**Contact Person**

AstraZeneca - Information Centre

[informationcentre@astrazeneca.com](mailto:informationcentre@astrazeneca.com)

---

Monetary support: AstraZeneca AB|

## Centros

**No iniciado (16/05/2019)**

**HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO LOZANO BLESA**

Zaragoza  
ZARAGOZA

Oncología Médica

**No iniciado (16/05/2019)**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA-DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA**

Donostia/San Sebastián  
GUIPÚZCOA

Oncología Médica

**No iniciado (16/05/2019)**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ**

Madrid  
MADRID

Oncología Médica

**No iniciado (16/05/2019)**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE**

Valencia  
VALENCIA

Oncología Médica

**Acabado (05/07/2019)**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE**

Madrid  
MADRID

Oncología Médica

**No iniciado (16/05/2019)**

**HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA**

Málaga  
MÁLAGA

Oncología Médica

## Medicamentos

### TAGRISSO

Comprimido recubierto con película

Principios Activos: Osimertinib|

Experimental

### TAGRISSO

Comprimido recubierto con película

Principios Activos: Osimertinib|

Experimental

### Savolitinib

Comprimido recubierto

Principios Activos: Savolitinib|

Experimental

### Savolitinib

Comprimido recubierto

Principios Activos: Savolitinib|

Experimental

## Sin resultados



## Osimertinib plus savolitinib in patients with EGFRm+/MET+ non small cell lung cancer following prior osimertinib

<b>State</b> Recruiting	<b>Type of participants</b> Population especially vulnerable , Patient	<b>Age Ranges</b> Older than 64 , Adults (18 - 64)
<b>Gender</b> Both	<b>Phases</b> Phase II	<b>Expected Participants</b> 172
<b>Results</b> No results	<b>Low level of intervention</b> No	<b>Rare disease</b> No

## Information

### Identifier

2018-003012-51

### Investigated Disease

Non-Small Cell Lung Cancer

### Scientific Title

A Phase II, Single Arm Study Assessing the Efficacy of Osimertinib in Combination with Savolitinib in Patients with EGFRm+ and MET+, Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer who have Progressed Following Treatment with Osimertinib

### Rationale

There is a considerable unmet clinical need in patients with epidermal growth factor receptor mutation positive (EGFRm ) advanced non small cell lung cancer (NSCLC) following progression on epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR TKI) therapy. Resistance to first/second line use of third generation EGFR-TKIs such as osimertinib is an emerging clinical problem. This is a Phase II, single arm study to investigate the efficacy of osimertinib (80 mg) administered orally with Savolitinib (600 mg od if body weight at screening is >55 kg and 300 mg od if body weight at screening is <55 kg) in patients with EGFRm and MET , locally advanced or metastatic NSCLC who have progressed following treatment with osimertinib.

Patients will be assigned to the analysis populations and to the diagnostic populations (centrally confirmed by fluorescence in situ hybridisation [FISH], centrally confirmed by IHC and all patients) prior to any analyses being performed. Patients who were enrolled via local next generation sequencing (NGS) but not subsequently confirmed by FISH or IHC are included in the all patient diagnostic population in addition to those centrally confirmed by FISH

and/or IHC.

All patients confirmed as eligible will begin treatment on Day 1 with osimertinib savolitinib. Treatment will continue od in 28 day cycles until either objective disease progression, unacceptable toxicity occurs, consent is withdrawn or another discontinuation criterion is met. The primary objective is to determine the efficacy of savolitinib in combination with osimertinib in these patients.

---

### Main Objective

To determine the efficacy of savolitinib in combination with osimertinib in patients with EGFRm+, MET+ (determined centrally by FISH), locally advanced or metastatic NSCLC who have progressed on osimertinib.

---

### Primary Endpoints

Overall Response Rate (ORR) by investigator assessment in accordance with RECIST 1.1

---

### Temporary moments of secondary assessment

The primary analysis of ORR will occur when all patients have had the opportunity to be treated for 6 months. The final analysis of ORR will occur when 70% of patients have progressive disease or have died or 18 months after the last patient in (which ever occurs first).

---

### Secondary Objective

- To determine the efficacy of savolitinib in combination with osimertinib in patients with EGFRm+, MET+ (determined centrally by FISH and centrally confirmed by IHC and in all patients) locally advanced or metastatic NSCLC who have progressed on osimertinib.
- To assess the impact of savolitinib and osimertinib on disease related symptoms and HRQoL in this patient population (in patients MET+ by FISH, MET+ by IHC and in all patients).
- To evaluate the pharmacokinetics of osimertinib and savolitinib in this patient population (all patients).
- To determine the rate of ctDNA clearance after osimertinib and savolitinib treatment in this patient population (in patients MET+ by FISH, MET+ by IHC and in all patients).
- To evaluate the safety and tolerability of savolitinib in combination with osimertinib.

---

### Secondary Endpoints

- ORR by investigator assessment in accordance with RECIST 1.1.
- PFS by investigator assessment in accordance with RECIST 1.1.
- OS
- DoR
- Percentage change in tumour size by investigator assessment in accordance with RECIST 1.1.
- Mean change from baseline in EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13. - Plasma concentrations of osimertinib, savolitinib and their metabolites.
- Total clearance in EGFR mutations at 6-weeks after therapy initiation (percentage and absolute change from baseline in EGFR mutation allele frequencies).
- AEs, SAEs and discontinuation rate due to AEs.
- Clinical chemistry/haematology including LFTs.
- ECHOs, ECGs and vital signs including blood pressure and heart rate.

---

### Temporary moments of secondary assessment

ORR & PFS: baseline; every 6 weeks after treatment start until Cycle 7 (C7), then every 8 weeks until disease

---

progression. Survival follow-up every 12 weeks.

EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13: baseline; QLQ-C30 every 4 weeks after treatment start, QLQ-LC13 weekly after treatment start in C1 and C2, then every 4 weeks from C3 onwards; 7 days after treatment discontinuation.

Plasma concentrations: C1 and C2 on Day 1 pre-dose, 1 hour and 3 hours post-dose; Day 1 of C3, 6, and 11; discontinuation visit.

EGFR: Pre-dose on C1 Day 1; C1 Days 8, 15, 22; C2 Day 1; then at the time of every RECIST 1.1 scan AEs, vital signs, ECGs, safety labs at every clinic visit (every 7 during C1, every 28 during treatment (MUGA/ECHO every 12 weeks), 7 days after final dose, 28 day follow-up).

## Inclusion criteria

- Patients must be  $\geq 18$  years of age ( $\geq 20$  years of age in Japan). All genders are permitted.
  - Histologically or cytologically confirmed locally advanced or metastatic EGFRm+ NSCLC harbouring an EGFR mutation known to be associated with EGFR TKI sensitivity (including either exon 19 deletion and/or L858R) which is not amenable to curative therapy.
  - Documented radiologic disease progression following treatment with osimertinib (osimertinib does not need to be the most recent therapy).
  - MET amplification/high expression as determined by FISH (central), IHC (central) or NGS (local) testing on tumour tissue collected following progression on prior osimertinib treatment.
  - Available tissue from a biopsy for MET analysis or willingness to collect additional tissue for central testing which fulfils the following requirements: obtained within 2 years of submission for MET analysis; sufficient tissue to meet the minimum tissue requirement defined in the current Laboratory Manual.
  - At least 1 lesion, not previously irradiated, not biopsied during the screening period, that can be accurately measured at baseline as  $\geq 10$  mm in the longest diameter (except lymph nodes which must have short axis  $\geq 15$  mm) with CT or MRI which is suitable for accurate repeated measurements.
  - Received at least 1 but no more than 3 prior lines of therapy (may include investigational therapy) in the locally advanced/metastatic setting.
  - No more than one prior line of chemotherapy regimen
  - A chemotherapy regimen including a programmed cell death-1 (PD1) or a PD1 ligand 1 (PD L1) agent is acceptable, provided it was not the most recent line of therapy.
  - No more than 2 prior lines of therapy containing EGFR TKI are acceptable
  - Adequate haematological function defined as:
    - Absolute neutrophil count  $\geq 1500/\mu\text{L}$
    - Haemoglobin  $\geq 9$  g/dL (no transfusion in the past 2 weeks) - Platelets  $\geq 100,000/\mu\text{L}$  (no transfusion in the past 10 days)
  - Adequate liver function
  - ALT, AST  $\leq 2.5 \times \text{ULN}$  with total bilirubin  $\leq \text{ULN}$
- OR
- Total bilirubin  $> \text{ULN}$  to  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$  with ALT and AST  $\leq \text{ULN}$
  - Adequate renal function - creatinine  $< 1.5$  times the institutional ULN OR a glomerular filtration rate  $\geq 50$  mL/min. Confirmation of creatinine clearance is only required when creatinine is  $> 1.5$  times ULN.
  - Adequate coagulation parameters - INR  $< 1.5 \times \text{ULN}$  and activated partial thromboplastin time  $< 1.5 \times \text{ULN}$  unless patients are receiving therapeutic anti coagulation which affects these parameters.
  - Patients with known tumour thrombus or deep vein thrombosis are eligible if clinically stable on low molecular weight heparin for  $\geq 2$  weeks.
  - ECOG/WHO performance status of 0 or 1 with no deterioration over the previous 2 weeks and a minimum life expectancy of 12 weeks.
  - Females of childbearing potential must be using highly effective contraceptive measures and have a negative pregnancy test.
  - Males with a female partner of childbearing potential should be willing to use barrier contraception during the study and for 6 months following discontinuation of study drug.

## Exclusion criteria

- Unresolved toxicities from any prior therapy greater than Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade 1 at the time of starting study treatment with the exception of alopecia and Grade 2 prior platinum

therapy related neuropathy.

- As judged by the investigator, active gastrointestinal disease or other condition that will interfere significantly with the absorption, distribution, metabolism, or excretion of oral therapy (eg, ulcerative disease, uncontrolled nausea, vomiting, diarrhoea Grade  $\geq 2$ , malabsorption syndrome or previous significant bowel resection).

- Any of the following cardiac diseases currently or within the last 6 months:

Unstable angina pectoris

Congestive heart failure (New York Heart Association [NYHA]  $\geq$  Grade 2) Acute myocardial infarction

Stroke or transient ischemic attack Uncontrolled hypertension (BP  $\geq 150/95$  mmHg despite medical therapy).

Mean resting correct QT interval (QTcF)  $>470$  msec for women and  $>450$  msec for men at Screening, obtained from 3 ECGs using the screening clinic ECG machine derived QTcF value.

Any factors that may increase the risk of QTcF prolongation or risk of arrhythmic events such as heart failure, chronic hypokalaemia not correctable with supplements, congenital or familial long QT syndrome, family history of unexplained sudden death under 40 years of age in first-degree relatives or any concomitant medication known to prolong the QT interval and cause Torsade de Pointes.

Any clinically important abnormalities in rhythm, conduction or morphology of resting ECGs, eg, complete left bundle branch block, third degree heart block, second degree heart block, P-R interval  $>250$  msec.

Acute coronary syndrome

- Wide field radiotherapy (including therapeutic radioisotopes such as strontium 89) administered  $\geq 28$  days or limited field radiation for palliation  $\geq 7$  days prior to starting study drug or has not recovered from side effects of such therapy. - Major surgical procedures  $\geq 28$  days of beginning study drug or minor surgical procedures  $\geq 7$  days

- Evidence of severe or uncontrolled systemic diseases, including renal transplant, active bleeding diatheses or uncontrolled hypertension, which in the investigator's opinion makes it undesirable for the patient to participate - Active hepatitis B or C - Known serious active infection e.g. tuberculosis or human immunodeficiency virus -

Presence of other active cancers, or history of treatment for invasive cancer, within the last 5 years. Patients with Stage I cancer who have received definitive local treatment at least 3 years previously, and are considered unlikely to recur are eligible. All patients with previously treated in situ carcinoma (ie, non-invasive) are eligible, as are patients with history of non-melanoma skin cancer.

- Spinal cord compression or brain metastases unless asymptomatic, stable and not requiring steroids for at least 2 weeks prior to start of study treatment.

- Past medical history of interstitial lung disease(ILD), drug-induced ILD, radiation pneumonitis which required steroid treatment, or any evidence of clinically active ILD.

-Inadequate bone marrow reserve or organ function as demonstrated by any of the following laboratory values

Absolute neutrophil count  $<1.5 \times 10^9/L$

Platelet count  $<100 \times 10^9/L$

Haemoglobin  $<90$  g/L

- Prior or current treatment with a 3rd generation EGFR-TKI other than osimertinib.

- Prior or current treatment with savolitinib or another MET inhibitor (eg, foretinib, crizotinib, cabozantinib, onartuzumab, capmatinib).

- Patients who have received  $\geq 4$  lines of systemic therapy for NSCLC. - Any cytotoxic chemotherapy, investigational agents or other anticancer drugs for the treatment of advanced NSCLC from a previous treatment regimen or clinical study within 14 days prior to the first dose of study treatment with the exception of monotherapy osimertinib which may continue uninterrupted during screening.

- Patients currently receiving (or unable to stop use prior to receiving the first dose of study treatment) medications or herbal supplements known to be strong inducers or strong inhibitors of CYP3A4, strong inhibitors of CYP1A2, or CYP3A4 substrates which have a narrow therapeutic range within 2 weeks of the first dose of study treatment (3 weeks for St John's Wort). - Warfarin is not permitted (low molecular weight heparin is allowed).

- Participation in another clinical study with a cytotoxic, investigational product (IP), or other anticancer drug for the treatment of advanced NSCLC if received IP from that study within 14 days of the first dose of study treatment. - Known hypersensitivity to the active or inactive excipients of osimertinib or savolitinib or drugs with a similar chemical structure or class.

- Patients currently receiving (or unable to stop use prior to receiving the first dose of study treatment) medications or herbal supplements known to be strong inducers or strong inhibitors of CYP3A4, strong inhibitors of CYP1A2, or CYP3A4 substrates which have a narrow therapeutic range within 2 weeks of the first dose of study treatment (3 weeks for St John's Wort). - Warfarin is not permitted (low molecular weight heparin is allowed).

- Participation in another clinical study with a cytotoxic, investigational product (IP), or other anticancer drug for the treatment of advanced NSCLC if received IP from that study within 14 days of the first dose of study treatment. - Known hypersensitivity to the active or inactive excipients of osimertinib or savolitinib or drugs with a similar chemical structure or class.

- Known hypersensitivity to the active or inactive excipients of osimertinib or savolitinib or drugs with a similar chemical structure or class.

- Known hypersensitivity to the active or inactive excipients of osimertinib or savolitinib or drugs with a similar chemical structure or class.

## Calendar

(Last Update: 11/07/2019)

<b>Authorization</b> <b>16/05/2019</b>	<b>Start of Trial</b> <b>05/07/2019</b>	<b>First patient inclusion</b> <b>Not aported</b>	<b>Halted</b> <b>Not aported</b>	<b>Restarted</b> <b>Not aported</b>
---	--	--	-------------------------------------	--

<b>End of recruitment</b> <b>Not aported</b>	<b>Premature end (Spain)</b> <b>Not aported</b>	<b>Premature End (Global)</b> <b>Not aported</b>	<b>Trial end (Spain)</b> <b>Not aported</b>	<b>Trial end (Global)</b> <b>Not aported</b>
---	--	---	--	---

## Sponsor

**AstraZeneca AB Suecia**

Södertälje SE 151 85 Södertälje

**Contact Person**

AstraZeneca - Information Centre

[informationcentre@astrazeneca.com](mailto:informationcentre@astrazeneca.com)

Monetary support: AstraZeneca AB|

## Sites

not initialized (16/05/2019)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO  
LOZANO BLESA

Zaragoza

ZARAGOZA

Oncología Médica

not initialized (16/05/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO  
DONOSTIA-DONOSTIA  
UNIBERTSITATE OSPITALEA

Donostia/San Sebastián

GUIPÚZCOA

Oncología Médica

not initialized (16/05/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

Oncología Médica

not initialized (16/05/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y  
POLITÉCNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

Oncología Médica

Active (05/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE  
OCTUBRE

Madrid

MADRID

Oncología Médica

not initialized (16/05/2019)

HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA

Málaga

MÁLAGA

Oncología Médica

## Medication

### TAGRISSO

Comprimido recubierto con película

Active Principles: Osimertinib|

Experimental

### TAGRISSO

Comprimido recubierto con película

Active Principles: Osimertinib|

Experimental

### Savolitinib

Comprimido recubierto

Active Principles: Savolitinib|

Experimental

### Savolitinib

Comprimido recubierto

Active Principles: Savolitinib|

Experimental

## No results